



(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)



1-0030728

(51)⁷ C07D 405/14; A61K 31/4178; A61K 31/426; A61P 35/00; A61P 43/00; C07D 417/14; C07D 405/04; C07D 413/04; C07D 417/04; A61K 31/4155; A61P 9/00 (13) B

(21) 1-2017-04598

(22) 22/04/2016

(86) PCT/US2016/028957 22/04/2016

(87) WO 2016/172560 27/10/2016

(30) 62/151,274 22/04/2015 US

(45) 25/01/2022 406

(43) 26/04/2018 361A

(73) RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (US)

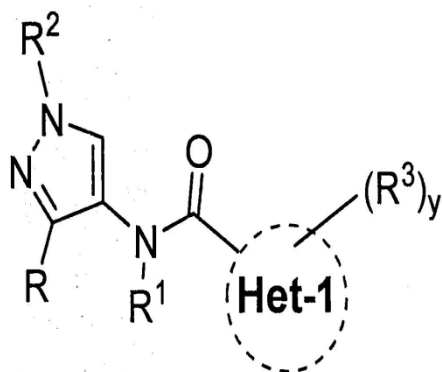
1180 Veterans Boulevard, South San Francisco, CA 94080, United States of America

(72) KELLEY, Ryan (US); LI, Hui (US); HECKRODT, Thilo (DE); CHEN, Yan (US); MCMURTRIE, Darren (CA); TSO, Kin (CN); TAYLOR, Vanessa (GB); SINGH, Rajinder (US); YEN, Rose (CA); MAUNG, Jack (US).

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

(54) HỢP CHẤT PYRAZOL VÀ CHẾ PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chất ức chế kinaza kết hợp thụ thể interleukin (IRAK) là hợp chất pyrazol có công thức:



hoặc muối của chúng, trong đó các giá trị biến đổi là như được định nghĩa như trong phần mô tả sáng chế. Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm có chứa chất ức chế này. Hợp chất và/hoặc chế phẩm được đề cập đến có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến IRAK.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

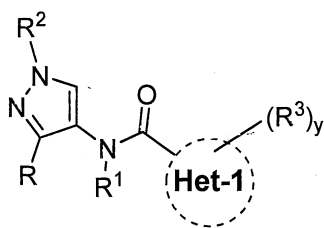
Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrazol và các phương án của phương pháp sản xuất và sử dụng hợp chất này, chẳng hạn như để ức chế kinaza kết hợp thụ thể interleukin (interleukin receptor-associated kinase - IRAK), và để điều trị bệnh và tình trạng bệnh liên quan đến IRAK.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Kinaza kết hợp thụ thể interleukin-1 (IRAK) là chất trung gian quan trọng của các quy trình truyền tín hiệu, chẳng hạn như các quy trình truyền tín hiệu thụ thể giống toll (toll-like receptor - TLR) và thụ thể interleukin-1 (IL-1R). IRAK có liên quan trong việc điều biến mạng lưới truyền tín hiệu mà kiểm soát sự viêm, sự chết tế bào theo chương trình, và sự biệt hóa tế bào. Bốn gen IRAK đã được xác định trong hệ gen người (IRAK1, IRAK2, IRAK3 và IRAK4), và các nghiên cứu đã phát hiện ra vai trò sinh học không dư thừa, khác biệt. IRAK1 và IRAK4 đã được chứng minh là thể hiện hoạt tính kinaza.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

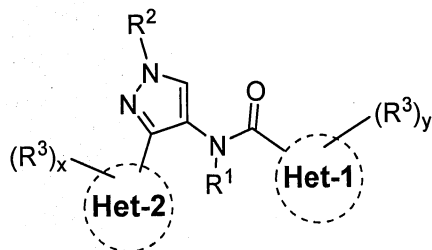
Sáng chế bộc lộ hợp chất pyrazol, và chế phẩm có chứa hợp chất này mà hữu dụng làm, *không kể những cái khác*, chất ức chế kinaza, chẳng hạn như chất ức chế IRAK. Các phương án được bộc lộ nhất định đề cập đến hợp chất pyrazol có công thức:



hoặc muối, solvat, N-oxit hoặc tiền dược chất của chúng, trong đó R là nhóm béo, nhóm béo khác loại, heteroaryl, aryl, halo, amit hoặc CN; R¹ là H, nhóm béo hoặc nhóm béo khác loại; hoặc R và R¹, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng heterocyclyl; R² là H, nhóm béo, nhóm béo khác loại, nhóm dị vòng béo, aryl, amit, heterocyclyl hoặc nhóm béo chứa nhóm aryl; mỗi R³ độc lập là H, nhóm béo, halogen, nhóm béo khác loại, -O-nhóm béo, heterocyclyl, aryl, nhóm béo chứa nhóm aryl, -O-heterocyclyl, hydroxyl, nitro, xyano, carboxyl, carboxyl este, axyl, amit, amino, sulfonyl,

sulfonamit, sulfanyl, sulfinyl, haloalkyl, alkylphosphat, hoặc alkylphosphonat; y nằm trong khoảng từ 1 đến số lượng của các phần tử thế có thể có trên hệ cụ thể đang quan tâm; và Het-1 là heteroaryl. Theo một số phương án, R là alkyl, amit, heteroaryl, hoặc CN.

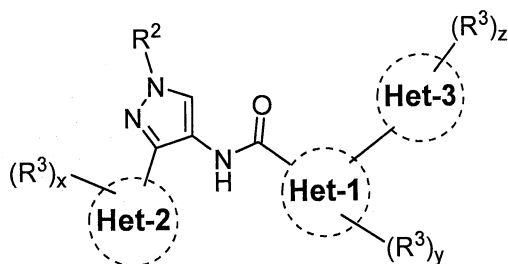
Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức:



trong đó x nằm trong khoảng từ 1 đến số lượng của các phần tử thế có thể có trên hệ cụ thể đang quan tâm, và Het-2 là heteroaryl.

Theo một số phương án, Het-1 và Het-2, nếu có mặt, độc lập là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và có thể được chọn từ furan, thiophen, pyrazol, pyrol, imidazol, oxazol, thiazol, isoxazol, isothiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,3,4-triazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,2,3-thiadiazol, 1,2,4-thiadiazol, 1,3,4-thiadiazol, 1,2,5-thiadiazol, tetrazol, pyrimidin, pyridin, 1,2,3-triazin, 1,2,4-triazin, 1,3,5-triazin, pyrazin, hoặc pyridazin. Theo phương án cụ thể, Het-1 là furan, thiazol hoặc oxazol. Theo phương án khác, Het-2 là pyridin, pyrimidin, pyrazin, oxadiazol hoặc thiazol.

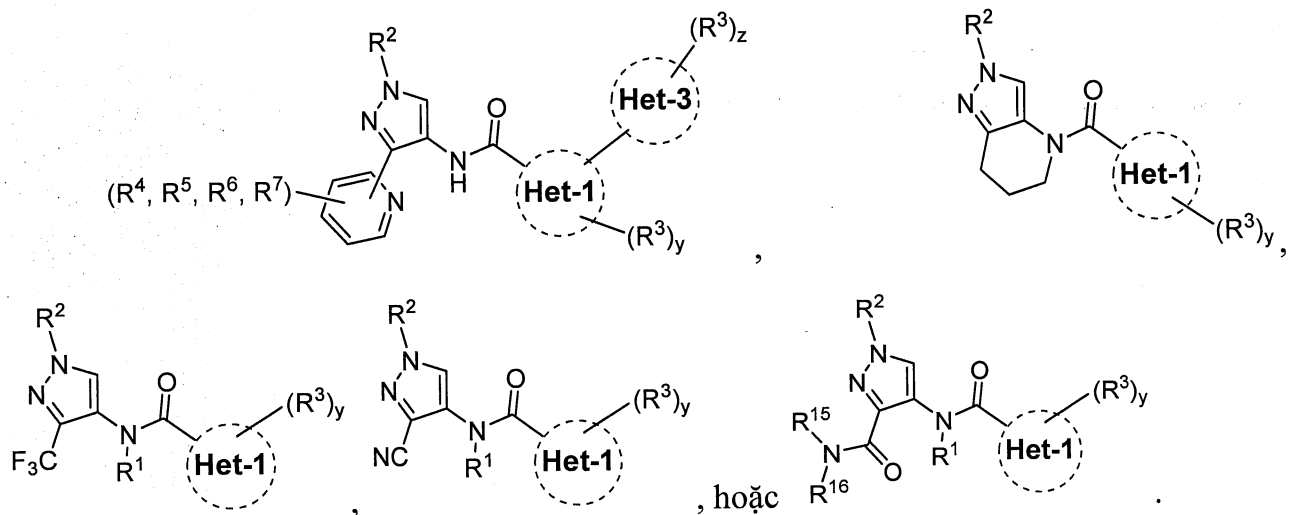
Theo một số phương án, hợp chất có công thức:



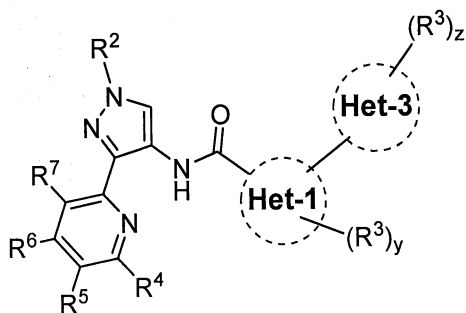
trong đó Het-3 là dị vòng, và z nằm trong khoảng từ 1 đến số lượng của các phần tử thế có thể có trên hệ cụ thể đang quan tâm. Het-3 có thể là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và theo một số phương án Het-3 được chọn từ furan, thiophen, pyrazol, pyrol, imidazol, oxazol, thiazol, isoxazol, isothiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,3,4-triazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,2,3-thiadiazol, 1,2,4-

thiadiazol, 1,3,4-thiadiazol, 1,2,5-thiadiazol hoặc tetrazol. Theo phương án cụ thể, Het-3 là pyrazol.

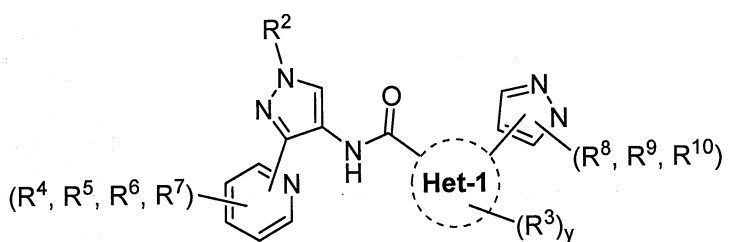
Hợp chất có thể có công thức được chọn từ:

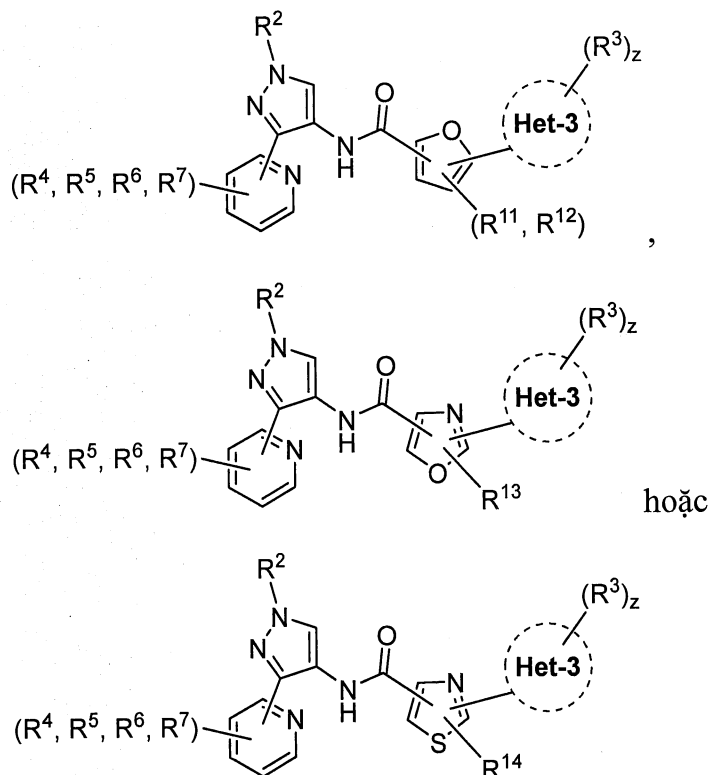


Đối với các công thức này, mỗi R^4 , R^5 , R^6 và R^7 độc lập là H, nhóm béo, nhóm béo khác loại, alkoxy, heteroxycyl, aryl, nhóm béo chứa nhóm aryl, $-O$ -heteroxycyl, hydroxyl, haloalkyl, halogen, nitro, xyano, carboxyl, carboxyl este, axyl, amit, amino, sulfonyl, sulfonamit, sulfanyl hoặc sulfinyl. Trong một số ví dụ, hợp chất có công thức:



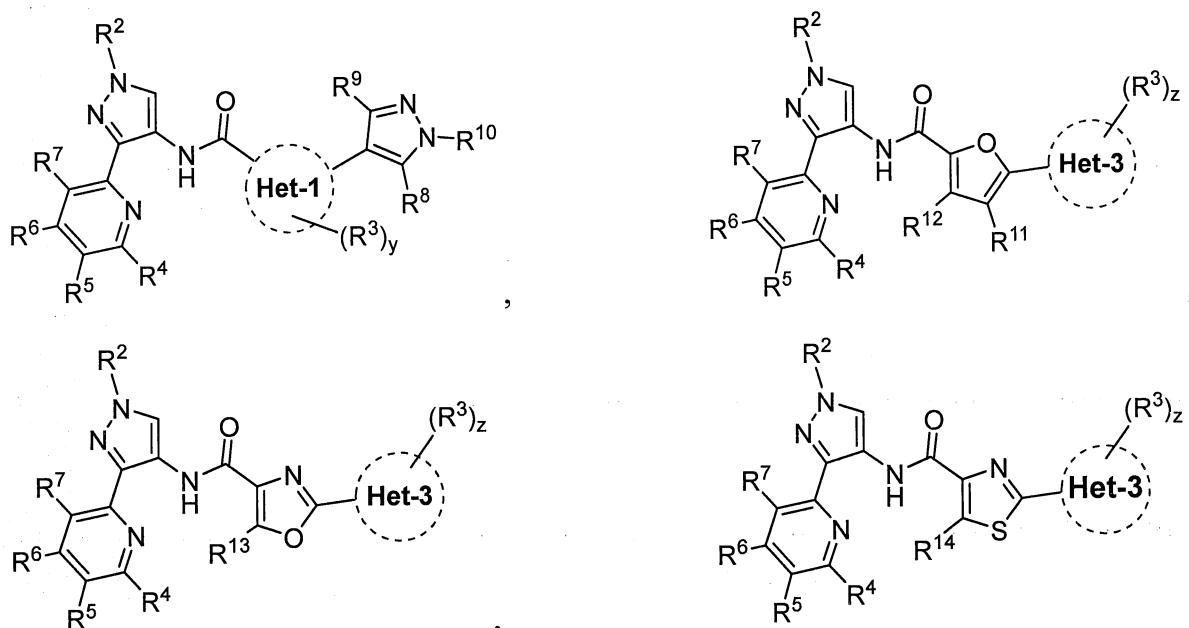
Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức được chọn từ:

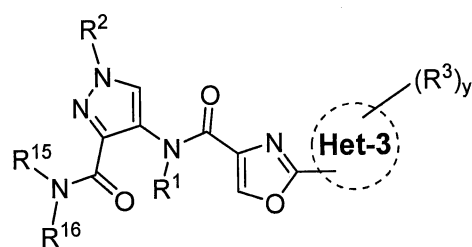
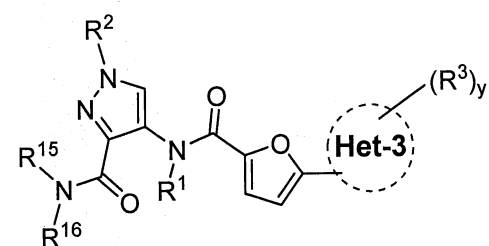
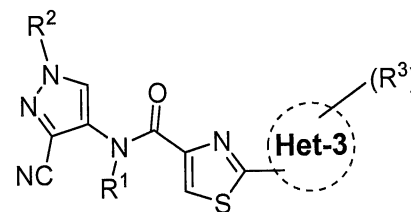
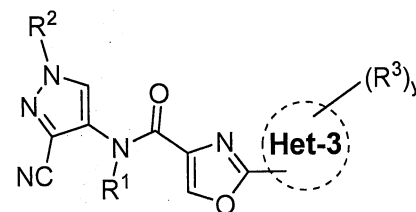
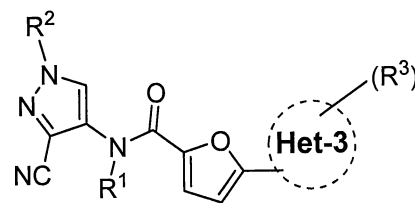
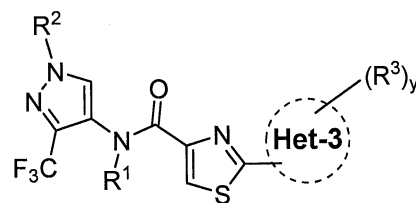
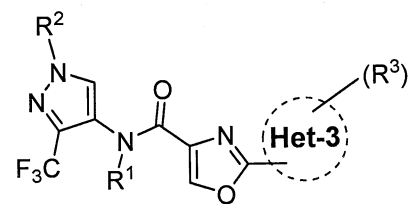
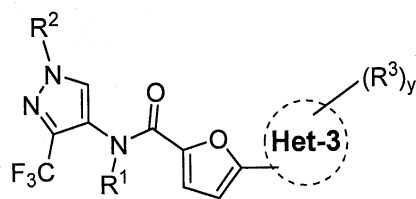
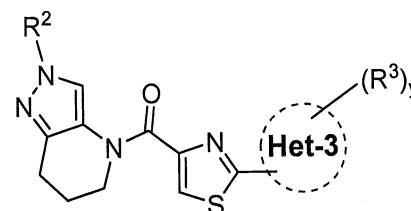
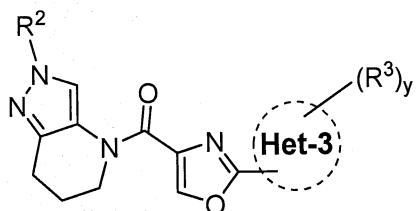
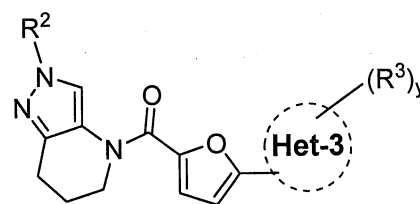
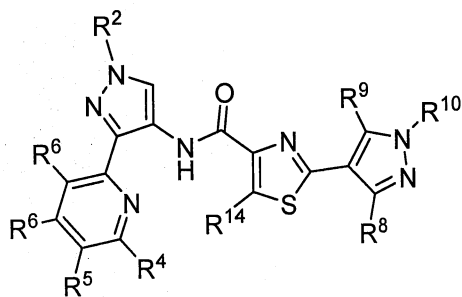
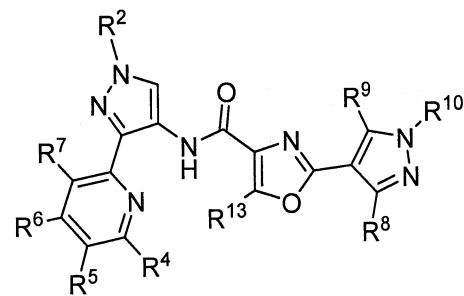
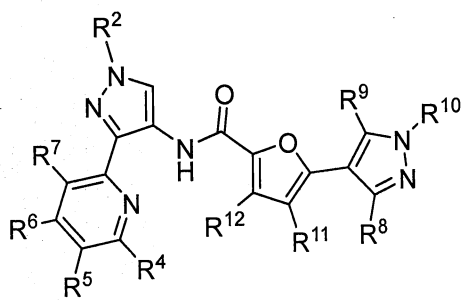




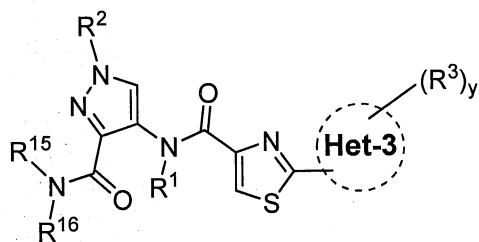
Đối với các công thức này, mỗi R^8 , R^9 và R^{10} độc lập là H, nhóm béo, nhóm béo khác loại, aryl, -O-nhóm béo, nhóm béo chứa nhóm aryl, heteroxyclyl, sulfonyl, nitro, OH, halogen, haloalkyl, carboxyl este, xyano, axyl, amino, alkyl phosphat hoặc alkylphosphonat, và mỗi R^{11} , R^{12} , R^{13} và R^{14} độc lập là H, nhóm béo, nhóm béo khác loại, aryl, heteroxyclyl, sulfonyl, nitro, carboxyl este, xyano hoặc amino.

Theo phương án cụ thể, hợp chất có công thức được chọn từ:

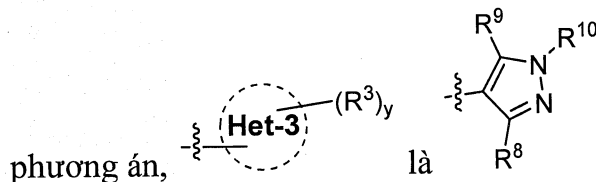




hoặc



; trong đó Het-3 là heteroaryl, và theo một số



Theo phương án cụ thể của các công thức nêu trên, mỗi R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} và R^{14} độc lập là H hoặc alkyl, và R^{10} là H, alkyl, carboxyl este, axyl, alkyl phosphat, alkyl phosphonat, heteroxycloalkyl hoặc aralkyl.

Trong công thức bất kỳ trong các công thức nêu trên, mỗi R^4 , R^5 , R^6 và R^7 có thể độc lập là H, halogen, haloalkyl, nhóm béo, nhóm béo khác loại, alkoxy, heteroxycyl hoặc -O-heteroxycyl. Trong các ví dụ nhất định, R^5 là H, halogen, haloalkyl, alkoxy, -O-heteroxycyl hoặc heteroxycyl, và trong các ví dụ cụ thể, R^5 là H, F, CF_3 , metoxy, morpholin-4-yl, 1-methylpiperidin-4-yl, $-O-CH_2C(CH_3)_2OH$, hoặc $-O-(oxetan-3-yl)$. Trong các ví dụ nhất định, mỗi R^4 , R^6 và R^7 độc lập là H, CF_3 , F.

R^2 có thể là H, amit, alkyl, cụ thể là alkyl bậc thấp, xycloalkyl, nhóm béo khác loại, heteroalkoxycyl hoặc haloalkyl, và/hoặc có thể có chứa xyclobutyl, azetidiny, morpholinyl, 4-methylpiperazinyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, hoặc tetrahydropyranyl. Theo các phương án nhất định, R^2 là H, methyl, diflometyl, trifloetyl, isopropyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, oxetanyl, N-tert-butyloxycarbonyl azetidin-3-yl, 3-methoxy xyclobutyl, 3-benzyloxyxyclobutyl, 3-etyloxy xyclobutyl, 3-isopropyl xyclobutyl, 3-hydroxy xyclobutyl, 4-etoxy xyclohexyl, 4-hydroxy xyclohexyl, 4-((2,2-difloetyl)amino)xyclohexyl, 3-etyloxy xyclopentyl, hoặc 3-hydroxy xyclopentyl. Và trong một số ví dụ, R^{10} là H, alkyl, carboxyl este, axyl, alkyl phosphat, alkyl phosphonat hoặc aralkyl. Theo các phương án nhất định, R^1 là R^a , $-(CR^aR^a)_m-O-R^a$, $-(CH_2)_m-O-R^a$, $-(CR^aR^a)_m-O-(CR^aR^a)_m-O-R^a$ hoặc $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_m-O-R^a$; mỗi m độc lập bằng 1, 2 hoặc 3; R^2 là R^a , R^b , R^a được thế bằng R^b hoặc 3 R^b , R^a được thế bằng R^b và R^c , R^a được thế bằng R^c , $-(CR^aR^a)_n-R^a$, $-(CH_2)_n-R^a$, $-(CR^aR^a)_n-R^b$ hoặc $-(CH_2)_n-R^b$; mỗi R^4 , R^5 , R^6 và R^7 độc lập là R^a , R^b , R^a được thế bằng R^c , $-OR^a$, $-O-(CR^aR^a)_p-R^b$; R^{10} là R^a , R^b , R^a được thế bằng $-OP(O)(R^f)_2$, R^a được thế bằng 1, 2

hoặc 3 R^b , R^a được thế bằng R^c , R^a được thế bằng $-P(O)(R^f)_2$, aralkyl, $-(CR^aR^a)_n-R^a$, $-(CH_2)_n-R^a$ hoặc $-C(O)C(R^a)_2NR^aR^b$; n là 1, 2 hoặc 3; p bằng 1, 2, hoặc 3; R^a đối với mỗi lần xuất hiện độc lập là H, D, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkenyl, hoặc C_{3-6} heteroalixyclyl; R^b đối với mỗi lần xuất hiện độc lập là $-OH$, $-CF_3$, $-OR^c$, $-NR^dR^d$, $-C(O)OH$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^dR^d$ hoặc halogen; R^c đối với mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} heteroalixyclyl, aralkyl, C_{1-6} alkyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R^e , C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R^e , hoặc C_{3-6} heteroalixyclyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R^e ; R^d đối với mỗi lần xuất hiện độc lập là H, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R^e , C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R^e , hoặc hai nhóm R^d cùng với nitơ gắn vào đó tạo thành gốc C_{3-6} heteroalixyclyl tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkyl, chẳng hạn như morpholinyl, piperidinyl, N-metylpiperidinyl hoặc pyrrolidinyl; R^e đối với mỗi lần xuất hiện độc lập là halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} heteroalixyclyl, C_{1-6} alkyl-OH, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$ hoặc $-O$ -aralkyl; R^f đối với mỗi lần xuất hiện độc lập là $-OR^a$, $-O-M^+$ hoặc $-O-[M^{2+}]_{0,5}$; mỗi M^+ độc lập là ion kim loại kiềm hoặc ion amoni; và M^{2+} là ion kim loại kiềm thổ.

Theo phương án cụ thể, R^2 là $CH_3OCH_2CH_2-$, $CH_3OCH_2CH_2OCH_2CH_2-$, $CH_3CH_2OCH_2CH_2-$, metyl, 4-pyranlyl, F, CF_3 , hoặc H, R^3 là H, và/hoặc R^4 , R^5 , R^6 và R^7 độc lập là H, F, hoặc CF_3 .

Theo phương án bất kỳ trong số các phương án ở trên, hợp chất có thể là muối, chẳng hạn như muối cộng axit được dùng hoặc muối cộng bazơ được dùng. Trong các ví dụ nhất định, hợp chất là hydroclorua, muối của axit formic hoặc axit trifloaxetic. Trong các ví dụ khác, hợp chất là muối natri, muối canxi, muối amoni, muối trimetylamin, muối tris(hydroxymetyl)aminometan, muối lysin, muối arginin, hoặc muối kali.

Sáng chế còn bộc lộ các phương án của chế phẩm có chứa hợp chất được bộc lộ và tá dược được dùng. Chế phẩm có thể còn chứa chất trị liệu bổ sung. Theo cách khác, hợp chất pyrazol, hoặc chế phẩm có chứa hợp chất pyrazol, có thể được dùng dưới dạng kết hợp với (các) chất trị liệu thứ hai.

Các phương án của phương pháp dùng hợp chất pyrazol hoặc chế phẩm có chứa (các) hợp chất pyrazol cũng được bộc lộ. Ví dụ, sáng chế bộc lộ các phương án của phương pháp để điều trị các nhóm bệnh khác nhau, chẳng hạn như bằng cách ức chế enzym, chẳng hạn như kinaza, ví dụ protein IRAK bao gồm bước cho protein IRAK tiếp xúc với lượng

hữu hiệu của hợp chất pyrazol. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm bước cho protein tiếp xúc *in vitro*. Theo phương án khác, protein IRAK có thể là ở đối tượng. Hợp chất ví dụ có thể có EC₅₀ nằm trong khoảng từ lớn hơn 0 đến 5 μ M, chẳng hạn như từ lớn hơn 0 đến 1 μ M. Theo các phương án nhất định, phương pháp này bao gồm bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất pyrazol hoặc chế phẩm có chứa hợp chất pyrazol. Phương pháp này có thể là phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh mà chất điều biến hoặc chất ức chế IRAK được chỉ định cho chúng.

Các mục đích, dấu hiệu, và ưu điểm này và các mục đích, dấu hiệu, và ưu điểm khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng hơn nhờ phân mô tả chi tiết dưới đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

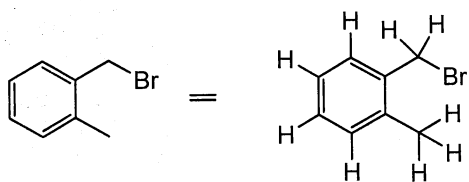
I. Định nghĩa

Các giải thích sau đây về các thuật ngữ và phương pháp được nêu để mô tả rõ hơn sáng chế này và hướng dẫn người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực thực hành sáng chế này. Các dạng số ít dùng để chỉ một hoặc nhiều hơn một, trừ khi ngữ cảnh chỉ ra rõ ràng theo nghĩa khác. Thuật ngữ "hoặc" dùng để chỉ thành phần đơn lẻ của các thành phần thay thế được nêu hoặc dạng kết hợp của hai hoặc hơn hai thành phần, trừ khi ngữ cảnh chỉ ra rõ ràng theo nghĩa khác. Như được dùng trong bản mô tả này, "có chứa" có nghĩa là "bao gồm". Do đó, "có chứa A hoặc B" có nghĩa là "bao gồm A, B, hoặc A và B", mà không loại trừ các thành phần bổ sung. Tất cả các tài liệu tham khảo, bao gồm các bằng sáng chế và các đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế được viện dẫn trong bản mô tả này, được kết hợp để tham khảo.

Trừ khi có chỉ dẫn khác, tất cả các số biểu diễn khối lượng của các thành phần, khối lượng phân tử, tỷ lệ phần trăm, nhiệt độ, thời gian, và vân vân, như được dùng trong phần mô tả hoặc yêu cầu bảo hộ cần được hiểu là như được biến đổi bằng thuật ngữ "khoảng". Theo đó, trừ khi có chỉ dẫn khác, hoàn toàn hoặc rõ ràng, các tham số bằng số được nêu là giá trị xấp xỉ mà có thể phụ thuộc vào các tính chất mong muốn được tìm kiếm và/hoặc giới hạn phát hiện theo điều kiện/ phương pháp thử nghiệm tiêu chuẩn. Khi phân biệt một cách trực tiếp và rõ ràng các phương án này so với tình trạng kỹ thuật được thảo luận, số lượng phương án không phải là xấp xỉ trừ khi có từ "khoảng".

Trừ khi được giải thích theo cách khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học dùng trong bản mô tả này có cùng nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà bản bộc lộ này thuộc về. Mặc dù phương pháp và nguyên liệu tương tự hoặc tương đương với phương pháp và nguyên liệu được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong thực hành hoặc thử nghiệm theo bản bộc lộ này, phương pháp và nguyên liệu thích hợp được mô tả dưới đây. Nguyên liệu, phương pháp, và ví dụ chỉ để minh họa và không nhằm làm giới hạn sáng chế.

Khi các cấu trúc hóa học được minh họa hoặc được mô tả, trừ khi được nêu rõ ràng theo cách khác, tất cả các cacbon được giả định là bao gồm hydro sao cho mỗi cacbon thỏa mãn hóa trị bốn. Ví dụ, trong cấu trúc ở phía bên tay trái của sơ đồ dưới đây có chín nguyên tử hydro được bao hàm. Chín nguyên tử hydro được minh họa trong cấu trúc bên tay phải.



Đôi khi nguyên tử cụ thể trong cấu trúc được mô tả trong công thức nguyên bản là có hydro hoặc các nguyên tử hydro, ví dụ $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rằng các kỹ thuật mô tả nêu trên là thông thường trong lĩnh vực hóa học để tạo ra tính ngắn gọn và tính đơn giản cho việc mô tả cấu trúc hữu cơ.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rõ rằng các định nghĩa có thể được kết hợp để mô tả thêm hợp chất cụ thể. Ví dụ, hydroxy béo dùng để chỉ nhóm béo được thế bằng nhóm hydroxy ($-\text{OH}$), và haloalkylaryl dùng để chỉ nhóm aryl được thế bằng nhóm alkyl, trong đó nhóm alkyl cũng được thế bằng halogen, và trong đó điểm gắn vào cấu trúc mẹ là thông qua gốc aryl vì aryl là tên cơ bản của phần tử thế.

Như được dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "được thế" dùng để chỉ tất cả các dạng cải biến tiếp theo trong thuật ngữ, ví dụ trong thuật ngữ "aryl C_{1-8} alkyl được thế", sự thế có thể xảy ra trên phần " C_{1-8} alkyl", phần "aryl" hoặc cả hai phần của nhóm aryl C_{1-8} alkyl. Cũng để làm ví dụ, alkyl bao gồm nhóm xycloalkyl được thế.

"Được thế" khi dùng để biến đổi nhóm hoặc gốc xác định, có nghĩa là ít nhất một, và đôi khi là hai hoặc hơn hai, nguyên tử hydro của nhóm hoặc gốc xác định độc lập được thay thế bằng cùng nhóm thế hoặc các nhóm thế khác nhau như xác định dưới đây. Theo phương

án cụ thể, nhóm, gốc hoặc phần tử thể có thể được thể hoặc không được thể, trừ khi được xác định rõ ràng là "không được thể" hoặc "được thể". Theo đó, nhóm bất kỳ được xác định trong bản mô tả này có thể không được thể hoặc được thể. Theo phương án cụ thể, phần tử thể có thể được xác định rõ ràng hoặc không được xác định rõ ràng là được thể, những vẫn được dự tính là được thể tùy ý. Ví dụ, phần tử thể "alkyl" có thể không được thể hoặc được thể, nhưng "alkyl không được thể" không thể là được thể.

"Phần tử thể" hoặc "nhóm thể" để thể cho một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên nguyên tử cacbon no trong nhóm hoặc gốc xác định là, trừ khi có chỉ dẫn khác, $-R^{60}$, halo, $=O$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-N(R^{80})_2$, haloalkyl, perhaloalkyl, $-CN$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3^-M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3^-M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(O^-)_2M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2^-M^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)N(R^{80})_2$, $-C(NR^{70})(R^{80})_2$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2^-M^+$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2^-M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ và $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, trong đó R^{60} là C_{1-6} alkyl được thể tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 OH; mỗi R^{70} đối với mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro hoặc R^{60} ; mỗi R^{80} đối với mỗi lần xuất hiện độc lập là R^{70} hoặc theo cách khác, hai nhóm R^{80} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn với, tạo thành heteroalicycyl có từ 3 đến 7 cạnh mà tùy ý bao gồm từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại bổ sung giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ O, N và S, mà trong đó N tùy ý có sự thể H hoặc C_{1-3} alkyl; và mỗi M^+ là đôi ion có điện tích dương đơn thực. Mỗi M^+ đối với mỗi lần xuất hiện độc lập là, ví dụ, ion kim loại kiềm, chẳng hạn như K^+ , Na^+ , Li^+ ; ion amoni, chẳng hạn như $^+N(R^{60})_4$; ion axit amin được proton hóa, chẳng hạn như ion lysin, hoặc ion arginin; hoặc ion kim loại kiềm thổ, chẳng hạn như $[Ca^{2+}]_{0,5}$, $[Mg^{2+}]_{0,5}$, hoặc $[Ba^{2+}]_{0,5}$ (chỉ số dưới "0,5" có nghĩa là, ví dụ, một trong số các đôi ion đối với ion kiềm thổ hóa trị hai có thể là dạng ion hóa của hợp chất theo sáng chế và đôi ion điển hình còn lại chẳng hạn như clorua, hoặc hai hợp chất được ion hóa có thể thích hợp làm đôi ion đối với ion kiềm thổ hóa trị hai này, hoặc hợp chất được ion hóa hai lần có thể thích hợp làm đôi ion đối với ion kiềm thổ hóa trị hai này). Ví dụ cụ thể là, $-N(R^{80})_2$ bao gồm $-NH_2$, $-NH$ -alkyl, $-NH$ -pyrrolidin-3-yl, N -pyrrolidinyl, N -piperazinyl, 4*N*-metyl-piperazin-1-yl, N -morpholinyl và dạng tương tự. Hai nguyên tử hydro bất kỳ trên cacbon đơn lẻ có thể được thay thế bằng $=O$, $=NR^{70}$, $=N-OR^{70}$, $=N_2$ hoặc $=S$.

Nhóm thế để thay thế nguyên tử hydro trên nguyên tử cacbon chưa no trong nhóm chứa cacbon chưa no là, trừ khi có chỉ dẫn khác, $-R^{60}$, halo,

$-O^-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^-M^+$, $-N(R^{80})_2$, perhaloalkyl, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$,

$-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3^-M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3^-M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{2-}(M^+)_2$,

$-PO_3^{2-}M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$,

$-CO_2^-M^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})N(R^{80})_2$,

$-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2^-M^+$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$,

$-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2^-M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$,

$-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ và $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, trong đó R^{60} , R^{70} , R^{80} và M^+ như được xác định ở trên, với điều kiện là trong trường hợp của alken hoặc alkyn được thế, các phần tử thế không phải là $-O^-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, hoặc $-S^-M^+$.

Nhóm thế để thay thế nguyên tử hydro trên nguyên tử nitơ trong nhóm chứa nguyên tử nitơ này là, trừ khi có chỉ dẫn khác, $-R^{60}$, $-O^-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^-M^+$, $-N(R^{80})_2$, perhaloalkyl, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{70}$, $-SO_3^-M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OS(O)_2R^{70}$, $-OSO_3^-M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{2-}(M^+)_2$, $-PO_3^{2-}M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ và $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, trong đó R^{60} , R^{70} , R^{80} và M^+ như được xác định ở trên.

Theo một phương án, nhóm mà được thế có 1 phần tử thế, 2 phần tử thế, 3 phần tử thế, hoặc 4 phần tử thế.

Ngoài ra, theo phương án trong đó nhóm hoặc gốc được thế bằng phần tử thế được thế, sự bao bọc của các phần tử thế được thế này giới hạn ở ba, bằng cách đó ngăn ngừa sự tạo thành polyme. Do đó, trong nhóm hoặc gốc có chứa nhóm thứ nhất mà là phần tử thế trên nhóm thứ hai mà bản thân nó là phần tử thế trên nhóm thứ ba, mà được gắn vào trục mẹ, nhóm thứ nhất (ngoài cùng) có thể chỉ được thế bằng các phần tử thế không được thế. Ví dụ, trong nhóm có chứa $-(aryl-1)-(aryl-2)-(aryl-3)$, aryl-3 chỉ có thể được thế bằng các phần tử thế mà bản thân chúng không được thế.

"Axl" dùng để chỉ nhóm $-C(O)R$, trong đó R là H, nhóm béo, nhóm béo khác loại, dị vòng hoặc aryl. Các gốc axyl ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, $-C(O)H$, $-C(O)alkyl$, $-C(O)C_1-C_6alkyl$, $-C(O)C_1-C_6haloalkyl-C(O)xcycloalkyl$, $-C(O)alkenyl$, $-C(O)xcycloalkenyl$, $-C(O)aryl$, $-C(O)heteroaryl$, hoặc $-C(O)heteroxycyl$. Ví dụ cụ thể bao gồm, $-C(O)H$, $-C(O)Me$, $-C(O)Et$, hoặc $-C(O)xcyclopropyl$.

"Béo" dùng để chỉ nhóm hoặc gốc về cơ bản là gốc hydrocarbon, bao gồm các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, các phiên bản vòng của chúng, chẳng hạn như xcycloalkyl, xcycloalkenyl hoặc xcycloalkynyl, và còn bao gồm sự sắp xếp mạch nhánh và mạch thẳng, và cũng như là tất cả các chất đồng phân lập thể và vị trí. Trừ khi có chỉ dẫn khác, nhóm béo chứa từ một đến hai mươi lăm nguyên tử cacbon; ví dụ, từ một đến mười lăm, từ một đến mười, từ một đến sáu, hoặc từ một đến bốn nguyên tử cacbon.

"Béo bậc thấp" dùng để chỉ nhóm béo chứa từ một đến mười nguyên tử cacbon. Nhóm béo có thể được thế hoặc không được thế, trừ khi được đề cập rõ ràng là "béo không được thế" hoặc "béo được thế". Nhóm béo có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế (lên đến hai phần tử thế đối với mỗi cacbon metylen trong mạch béo, hoặc lên đến một phần tử thế đối với mỗi cacbon của liên kết đôi $-C=C-$ trong mạch béo, hoặc lên đến một phần tử thế đối với cacbon của nhóm methin ở đầu tận cùng). Các phần tử thế ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkylamino, alkylthio, axyl, aldehyt, amit, amino, aminoalkyl, aryl, arylalkyl, carboxyl, xyano, xcycloalkyl, dialkylamino, halo, halo béo, nhóm béo khác loại, heteroaryl, nhóm dị vòng béo, hydroxyl, oxo, sulfonamit, sulfhydryl, thioalkoxy, phosphat, hoặc nhóm chức khác.

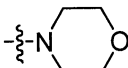
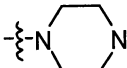
"Alkoxy" dùng để chỉ nhóm $-OR$, trong đó R là nhóm alkyl được thế hoặc không được thế. Trong các ví dụ nhất định, R là nhóm C_{1-6} alkyl. Metoxy ($-OCH_3$) và etoxy ($-OCH_2CH_3$) là các nhóm alkoxy ví dụ. Trong alkoxy được thế, R là alkyl được thế, ví dụ về chúng hữu dụng trong các hợp chất được bộc lộ ở đây bao gồm nhóm haloalkoxy, chẳng hạn như $-OCF_2H$.

"Alkoxyalkyl" dùng để chỉ nhóm $-alkyl-OR$, trong đó R là nhóm alkyl được thế hoặc không được thế. $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_3$ là nhóm alkoxyalkyl ví dụ.

"Alkyl" dùng để chỉ nhóm hydrocarbonyl béo no có từ 1 đến 25 nguyên tử cacbon, thường là từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon chẳng hạn như từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon (C_1-

C₆alkyl). Gốc alkyl có thể được thế hoặc không được thế. Thuật ngữ này bao gồm, ví dụ như, nhóm hydrocarbyl mạch thẳng và mạch nhánh chẳng hạn như methyl (CH₃), ethyl (-CH₂CH₃), n-propyl (-CH₂CH₂CH₃), isopropyl (-CH(CH₃)₂), n-butyl (-CH₂CH₂CH₂CH₃), isobutyl (-CH₂CH₂(CH₃)₂), sec-butyl (-CH(CH₃)(CH₂CH₃), t-butyl (-C(CH₃)₃), n-pentyl (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), và neopentyl (-CH₂C(CH₃)₃).

"Amino" dùng để chỉ nhóm -NH₂, -NHR, hoặc -NRR, trong đó mỗi R độc lập được chọn từ H, nhóm béo, nhóm béo khác loại, aryl hoặc dị vòng, hoặc hai nhóm R cùng với nitơ gắn vào đó tạo thành vòng dị vòng. Ví dụ về vòng dị vòng này bao gồm các vòng dị vòng trong đó hai nhóm R cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng -(CH₂)₂₋₅- tùy ý bị gián đoạn bởi một hoặc hai nhóm nguyên tử khác loại, chẳng hạn như -O- hoặc -N(R^g)

chẳng hạn như trong nhóm  và  trong đó R^g là R⁷⁰, -C(O)R⁷⁰, -C(O)OR⁶⁰ hoặc -C(O)N(R⁸⁰)₂.

"Amit" dùng để chỉ nhóm -N(H)axyl, hoặc -C(O)amino.

"Aryl" hoặc "thơm" dùng để chỉ nhóm thơm của, trừ khi được xác định theo cách khác, từ 5 đến 15 nguyên tử vòng có vòng đơn (ví dụ, phenyl) hoặc vòng đa dung hợp mà ít nhất một vòng trong đó là thơm (ví dụ, naphthyl). Đối với nhóm có nhiều vòng, ít nhất một vòng trong số đó là thơm và một vòng không thơm, tuy vậy các nhóm này được đề cập đến dưới dạng "aryl" với điều kiện là điểm gắn vào phần còn lại của hợp chất là thông qua nguyên tử của phần thơm của nhóm aryl. Nhóm aryl có thể là đơn vòng, hai vòng, ba vòng hoặc bốn vòng. Trừ khi có chỉ dẫn khác, nhóm aryl có thể được thế hoặc không được thế.

"Nhóm béo chứa nhóm aryl" dùng để chỉ nhóm aryl được gắn vào hợp chất gốc thông qua gốc béo. Nhóm béo chứa nhóm aryl bao gồm nhóm aralkyl hoặc arylalkyl chẳng hạn như benzyl và phenyletyl.

"Carboxyl", "carboxy" hoặc "carboxylat" dùng để chỉ -CO₂H, -C(O)O⁻ hoặc muối của chúng.

"Carboxyl este" hoặc "carboxy este" dùng để chỉ nhóm -C(O)OR, trong đó R là nhóm béo, nhóm béo khác loại, vòng, và dị vòng, bao gồm aryl và heteroaryl.

"Xyano" dùng để chỉ nhóm -CN.

"Vòng béo" dùng để chỉ nhóm béo vòng có vòng đơn (ví dụ, xyclohexyl), hoặc nhiều vòng, chẳng hạn như trong hệ dung hợp, bắc cầu hoặc vòng spiro, ít nhất một trong số đó là nhóm béo, với điều kiện là điểm gắn là thông qua nguyên tử của vùng béo của nhóm vòng béo. Vòng béo bao gồm hệ no và chưa no, bao gồm xycloalkyl, xycloalkenyl và xycloalkynyl. Nhóm vòng béo ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclopentenyl, hoặc xyclohexenyl.

"Halo", "halogenua" hoặc "halogen" dùng để chỉ flo, clo, brom hoặc iot.

"Haloalkyl" dùng để chỉ gốc alkyl được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Gốc haloalkyl ví dụ là CF_3 .

"Nhóm béo khác loại" dùng để chỉ hợp chất hoặc nhóm béo có ít nhất một nguyên tử khác loại, tức là, một hoặc nhiều nguyên tử cacbon đã được thay thế bằng nguyên tử có ít nhất một cặp điện tử chưa liên kết, thường là nitơ, oxy, phospho, silic, hoặc lưu huỳnh. Hợp chất hoặc nhóm béo khác loại có thể được thế hoặc không được thế, phân nhánh hoặc không phân nhánh, không vòng hoặc vòng, chẳng hạn như nhóm heteroalixyclyl, bất đối xứng hoặc đối xứng, và có thể bao gồm nhóm dị vòng, heteroxyclyl, nhóm dị vòng béo, hoặc dị vòng.

"Heteroaryl" dùng để chỉ nhóm aryl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon, chẳng hạn như nhóm metin ($-\text{CH}=\text{}$) hoặc vinylen ($-\text{CH}=\text{CH}-$), được thay thế lần lượt bằng nguyên tử khác loại hóa trị ba hoặc hóa trị hai, theo cách để duy trì tính thơm, chẳng hạn như được xác định bằng hệ thống điện tử π tái định vị, liên tục đặc trưng của nhóm thơm, và số lượng của điện tử π ngoài mặt phẳng tương ứng với quy tắc Hückel ($4n + 2$).

"Heteroxycloalkyl" và "heteroxyclylalkyl" dùng để chỉ gốc heteroxyclyl được gắn vào cấu trúc mẹ thông qua gốc alkyl, ví dụ, (tetrahydropyran-4-yl)metyl, (pyridin-4-yl)metyl, morpholinoetyl hoặc piperazin-1-yletyl.

"Heteroxyclyl", "heteroxyclo" và "dị vòng" dùng để chỉ hệ vòng thơm và không thơm, và cụ thể hơn dùng để chỉ gốc vòng có từ ba đến mười lăm cạnh ổn định có chứa nguyên tử cacbon và ít nhất một, chẳng hạn như từ một đến năm nguyên tử khác loại. Gốc heteroxyclyl có thể là gốc vòng đơn, hoặc có thể có chứa nhiều vòng, chẳng hạn như trong hệ vòng hai vòng hoặc ba vòng, với điều kiện là ít nhất một trong số các vòng này chứa nguyên tử khác loại. Gốc đa vòng có thể bao gồm hệ vòng dung hợp hoặc bắc cầu cũng như

là hệ vòng spiro; và nguyên tử nitơ, phospho, cacbon, silic hoặc lưu huỳnh trong gốc heteroxyclyl có thể tùy ý được oxy hóa thành nhiều trạng thái oxy hóa khác nhau. Để cho thuận lợi, nitơ, cụ thể nhưng không loại trừ, các nitơ được xác định là nitơ thơm hình vòng, có nghĩa là bao gồm dạng N-oxit tương ứng của chúng, mặc dù không được xác định rõ ràng là như vậy trong ví dụ cụ thể. Do đó, đối với hợp chất có, ví dụ, vòng pyridyl; pyridyl-N-oxit tương ứng được bao gồm dưới dạng hợp chất khác theo sáng chế, trừ khi bị loại trừ rõ ràng theo ngữ cảnh. Ngoài ra, nguyên tử nitơ hình vòng có thể tùy ý được tạo bậc bốn. Dị vòng bao gồm gốc heteroaryl, và gốc heteroalixyclyl hoặc dị vòng béo, mà là vòng heteroxyclyl mà nó một phần hoặc nó hoàn toàn. Do đó thuật ngữ chẳng hạn như "heteroxyclylalkyl" bao gồm heteroalixyclylalkyl và heteroarylalkyl. Ví dụ về nhóm heteroxyclyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, azetidiny, oxetany, acridiny, benzodioxolyl, benzodioxanyl, benzofuranyl, carbazolyl, xinoliny, dioxolanyl, indoliziny, naphthyridiny, perhydroazepiny, phenaziny, phenothiaziny, phenoxaziny, phthalaziny, pteridiny, puriny, quinazoliny, quinoxaliny, quinoliny, isoquinoliny, tetrazolyl, tetrahydroisoquinolyl, piperidiny, piperaziny, 2-oxopiperaziny, 2-oxopiperidiny, 2-oxopyrrolidiny, 2-oxoazepiny, azepiny, pyroryl, 4-piperidonyl, pyrrolidiny, pyrazolyl, pyrazolidiny, imidazolyl, imidazoliny, imidazolidiny, dihydropyridiny, tetrahydropyridiny, pyridiny, pyraziny, pyrimidiny, pyridaziny, oxazolyl, oxazoliny, oxazolidiny, triazolyl, isoxazolyl, isoxazolidiny, morpholiny, thiazolyl, thiazoliny, thiazolidiny, isothiazolyl, quinuclidiny, isothiazolidiny, indolyl, isoindolyl, indoliny, isoindoliny, octahydroindolyl, octahydroisoindolyl, quinolyl, isoquinolyl, decahydroisoquinolyl, benzimidazolyl, thiadiazolyl, benzopyrany, benzothiazolyl, benzoxazolyl, furyl, diazabicycloheptan, diazapan, diazepin, tetrahydrofuryl, tetrahydropyrany, thienyl, benzothieliyl, thiamorpholiny, thiamorpholiny sulfoxit, thiamorpholiny sulfon, dioxaphospholany và oxadiazolyl.

"Hydroxyl" dùng để chỉ nhóm -OH.

"Nitro" dùng để chỉ nhóm -NO₂.

"Phosphat" dùng để chỉ nhóm -O-P(O)(OR')₂, trong đó mỗi -OR' độc lập là -OH, -O-nhóm béo, chẳng hạn như -O-alkyl, -O-aryl, hoặc -O-aralkyl, hoặc -OR' là -O-M⁺, trong đó M⁺ là đối ion có điện tích dương đơn. Mỗi M⁺ có thể là ion kiềm, chẳng hạn như K⁺, Na⁺, Li⁺; ion amoni, chẳng hạn như ⁺N(R'')₄ trong đó R'' là H, nhóm béo, heteroxyclyl hoặc aryl;

hoặc ion kiềm thổ, chẳng hạn như $[Ca^{2+}]_{0,5}$, $[Mg^{2+}]_{0,5}$, hoặc $[Ba^{2+}]_{0,5}$. Alkyl phosphat dùng để chỉ nhóm –alkyl-phosphat, chẳng hạn như, ví dụ, $-CH_2OP(O)(OH)_2$, hoặc muối của chúng, chẳng hạn như $-CH_2OP(O)(O^-Na^+)_2$.

"Phosphonat" dùng để chỉ nhóm $-P(O)(OR')_2$, trong đó mỗi $-OR'$ độc lập là $-OH$, $-O$ -nhóm béo chẳng hạn như $-O$ -alkyl, $-O$ -aryl, hoặc $-O$ -aralkyl, hoặc trong đó $-OR'$ là $-O^-M^+$, và M^+ là đôi ion có điện tích dương đơn. Mỗi M^+ có thể là ion kim loại kiềm, chẳng hạn như K^+ , Na^+ , Li^+ ; ion amoni, chẳng hạn như $^+N(R'')_4$ trong đó R'' là H, nhóm béo, heterocycli hoặc aryl; hoặc ion kim loại kiềm thổ, chẳng hạn như $[Ca^{2+}]_{0,5}$, $[Mg^{2+}]_{0,5}$, hoặc $[Ba^{2+}]_{0,5}$. Alkyl phosphonat dùng để chỉ nhóm –alkyl-phosphonat, chẳng hạn như, ví dụ, $-CH_2P(O)(OH)_2$, hoặc $-CH_2P(O)(O^-Na^+)_2$.

"Bệnh nhân" hoặc "đối tượng" dùng để chỉ động vật có vú và động vật khác, cụ thể là người. Do đó phương pháp được bộc lộ có thể áp dụng được cho cả liệu pháp cho người và ứng dụng trong thú y.

"Tá dược được dụng" dùng để chỉ chất, không phải là thành phần hoạt tính, mà được bao gồm trong dạng bào chế của thành phần hoạt tính. Như được dùng trong bản mô tả này, tá dược có thể được kết hợp trong hạt dược phẩm, hoặc nó có thể được trộn theo cách vật lý với hạt dược phẩm. Tá dược có thể được sử dụng, ví dụ, để pha loãng chất có hoạt tính và/hoặc để cải biến các tính chất của dược phẩm. Tá dược có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất chống dính, chất gắn, chất phủ, chất phủ trong ruột, chất chống phân tán, chất tạo vị, chất tạo ngọt, chất tạo màu, chất bôi trơn, chất làm trượt, chất hấp thụ, chất bảo quản, chất hỗ trợ, chất mang hoặc chất dẫn thuốc. Tá dược có thể là tinh bột và tinh bột đã cải biến, xenluloza và dẫn xuất xenluloza, sacarit và dẫn xuất của chúng chẳng hạn như disacarit, polysacarit và rượu đường, protein, polyme tổng hợp, polyme liên kết ngang, chất chống oxy hóa, axit amin hoặc chất bảo quản. Tá dược ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, magie stearat, axit stearic, stearin thực vật, sucroza, lactoza, tinh bột, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, xylitol, sorbitol, maltitol, gelatin, polyvinylpyrrolidon (PVP), polyetylen glycol (PEG), tocopheryl polyetylen glycol 1000 succinat (còn gọi là vitamin E TPGS, hoặc TPGS), carboxy metyl xenluloza, dipalmitoyl phosphatidyl cholin (DPPC), vitamin A, vitamin E, vitamin C, retinyl palmitat, selen, xystein, methionin, axit xitric, natri xitrat, metyl paraben, propyl paraben, đường, silic oxit,

bột talc, magie cacbonat, natri tinh bột glycolat, tartrazin, aspartame, benzalkoni clorua, dầu vừng, propyl galat, natri metabisulphit hoặc lanolin.

"Chất bổ trợ" là tá dược mà cải biến tác dụng của các chất khác, thường là thành phần hoạt tính. Chất bổ trợ thường là chất được và/hoặc miễn dịch. Chất bổ trợ có thể cải biến tác dụng của thành phần hoạt tính bằng cách làm tăng đáp ứng miễn dịch. Chất bổ trợ có thể cũng tác động dưới dạng chất làm ổn định đối với dạng bào chế. Chất bổ trợ ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhôm hydroxit, phèn, nhôm phosphat, vi khuẩn chết, squalen, chất tẩy rửa, xytoken, dầu parafin, và chất bổ trợ kết hợp, chẳng hạn như chất bổ trợ hoàn chỉnh freund hoặc chất bổ trợ không hoàn chỉnh freund.

"Chất mang dược dụng" dùng để chỉ tá dược mà là chất mang hoặc chất dẫn thuốc, chẳng hạn như chất hỗ trợ tạo huyền phù, chất hỗ trợ hòa tan, hoặc chất hỗ trợ tạo sol khí. Chất mang dược dụng là thông thường. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, The University of the Sciences in Philadelphia, Editor, Lippincott, Williams, & Wilkins, Philadelphia, PA, 21st Edition (2005), mô tả chế phẩm và dạng bào chế thích hợp để phân phối dược phẩm của một hoặc nhiều chế phẩm trị liệu và dược chất bổ sung.

Nhìn chung, bản chất của chất mang phụ thuộc vào phương thức dùng cụ thể được sử dụng. Ví dụ, dạng bào chế dùng ngoài đường tiêu hóa thường có chứa dịch lỏng tiêm được mà bao gồm dịch lỏng chấp nhận được dùng làm dược phẩm và về mặt sinh lý chẳng hạn như nước, nước muối sinh lý, dung dịch muối cân bằng, dextroza trong nước, glyxerol hoặc dạng bào chế tương tự làm chất dẫn thuốc. Trong một số ví dụ, chất mang dược dụng có thể vô trùng để thích hợp để dùng cho đối tượng (ví dụ, bằng cách tiêm ngoài đường tiêu hóa, trong cơ, hoặc dưới da). Ngoài chất mang trung tính về mặt sinh học, dược phẩm để sử dụng có thể chứa lượng nhỏ chất phụ trợ không độc, chẳng hạn như chất làm ẩm hoặc nhũ tương hóa, chất bảo quản, và chất đệm độ pH và chất tương tự, ví dụ natri axetat hoặc sorbitan monolaurat.

"Muối dược dụng" dùng để chỉ muối dược dụng của hợp chất mà có nguồn gốc từ nhiều loại đối ion hữu cơ và vô cơ như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và bao gồm, chỉ để làm ví dụ, natri, kali, canxi, magie, amoni, tetraalkylamoni, và dạng tương tự; và khi phân tử chứa chức bazơ, muối của axit hữu cơ hoặc vô cơ, chẳng hạn như hydroclorua, hydrobromua, tartrat, mesylat, axetat, maleat, oxalat, và muối tương tự. "Muối cộng axit dược dụng" là tập hợp con của "muối dược dụng" mà giữ lại hiệu quả sinh

học của bazơ tự do trong khi được tạo thành bởi đối tác axit. Cụ thể là, hợp chất được bộc lộ tạo thành muối với nhiều loại axit được dùng, bao gồm, mà không làm giới hạn, axit vô cơ chẳng hạn như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và axit tương tự, cũng như là axit hữu cơ chẳng hạn như axit formic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit citric, axit benzoic, axit xinaemic, axit mandelic, axit benzen sulfonic, axit isethionic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit *p*-toluensulfonic, axit salixylic, axit xinafoic và axit tương tự. "Muối cộng bazơ được dùng" là tập hợp con của "muối được dùng" mà có nguồn gốc từ bazơ vô cơ chẳng hạn như muối natri, kali, lithi, amoni, canxi, magie, sắt, kẽm, đồng, mangan, nhôm và muối tương tự. Muối ví dụ là muối amoni, kali, natri, canxi, và magie. Muối có nguồn gốc từ bazơ hữu cơ được dùng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối của amin bậc một, bậc hai, và bậc ba, amin được thể bao gồm amin được thể có trong tự nhiên, amin vòng và nhựa trao đổi ion bazơ, chẳng hạn như isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, tris(hydroxymetyl)aminometan (Tris), etanolamin, 2-đimetylaminooctanol, 2-dietylaminooctanol, đixyclohexylamin, lysin, arginin, histidin, cafein, procain, hydrabamin, cholin, betain, etylendiamin, glucosamin, metylglucamin, theobromin, purin, piperazin, piperidin, *N*-etylpiiperidin, nhựa polyamin, và dạng tương tự. Bazơ hữu cơ ví dụ là isopropylamin, dietylamin, tris(hydroxymetyl)aminometan (Tris), etanolamin, trimetylamin, đixyclohexylamin, cholin và cafein. (Xem, ví dụ, S. M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19 mà được kết hợp trong bản mô tả này để tham khảo). Theo các phương án được bộc lộ cụ thể, hợp chất pyrazol có thể là format hoặc muối natri.

"Lượng hữu hiệu về mặt dược phẩm" và "lượng hữu hiệu để điều trị" dùng để chỉ lượng của hợp chất đủ để điều trị rối loạn hoặc bệnh cụ thể, hoặc để làm thuyên giảm hoặc loại bỏ một hoặc nhiều triệu chứng của nó và/hoặc ngăn ngừa sự xuất hiện của bệnh hoặc rối loạn. Lượng hợp chất mà tạo thành "lượng hữu hiệu để điều trị" sẽ thay đổi tùy thuộc vào hợp chất, tình trạng bệnh và mức độ nghiêm trọng của nó, tuổi của bệnh nhân cần điều trị, và yếu tố tương tự. Lượng hữu hiệu để điều trị có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

"Tiền dược chất" dùng để chỉ hợp chất mà được biến đổi *in vivo* để tạo ra hợp chất có hoạt tính sinh học, cụ thể là hợp chất gốc, ví dụ, bằng cách thủy phân trong ruột hoặc

chuyển hóa bằng enzym. Ví dụ chung về gốc tiền dược chất bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các dạng este và amit của hợp chất có dạng hoạt tính mang gốc axit carboxylic. Ví dụ về este dược dụng của hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, este của nhóm phosphat và axit carboxylic, chẳng hạn như este béo, cụ thể là alkyl este (ví dụ C₁₋₆alkyl este). Gốc tiền dược chất khác bao gồm phosphat este, chẳng hạn như -CH₂-O-P(O)(OR')₂ hoặc muối của chúng, trong đó R' là H hoặc C₁₋₆alkyl. Este chấp nhận được còn bao gồm xycloalkyl este và arylalkyl este chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở benzyl. Ví dụ về amit dược dụng của hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, amit bậc một, và alkyl amit bậc hai và bậc ba (ví dụ với từ một đến khoảng sáu cacbon). Amit và este của các phương án ví dụ được bộc lộ của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo phương pháp thông thường. Thảo luận xuyên suốt về tiền dược chất được nêu trong tài liệu T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series, và Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, cả hai tài liệu này được kết hợp trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích tham khảo.

"Solvat" dùng để chỉ phức hợp được tạo thành bằng cách kết hợp phân tử dung môi với phân tử hoặc ion của chất tan. Dung môi có thể là hợp chất hữu cơ, hợp chất vô cơ, hoặc hỗn hợp của cả hai. Một số ví dụ về dung môi bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metanol, N,N-dimetylformamit, tetrahydrofuran, dimetylsulfoxit và nước. Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể tồn tại ở dạng không solvat hóa cũng như là dạng solvat hóa khi kết hợp với dung môi, được dụng hoặc không được dụng, chẳng hạn như nước, etanol và dung môi tương tự. Dạng solvat hóa của hợp chất được bộc lộ ở đây thuộc phạm vi của các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này.

"Sulfonamit" dùng để chỉ nhóm hoặc gốc -SO₂amino, hoặc -N(R^c)sulfonyl, trong đó R^c là H, nhóm béo, nhóm béo khác loại, vòng, và dị vòng, bao gồm aryl và heteroaryl.

"Sulfanyl" dùng để chỉ nhóm hoặc -SH, -S-nhóm béo, -S-nhóm béo khác loại, -S-vòng, -S-heteroxyclyl, bao gồm -S-aryl và -S-heteroaryl.

"Sulfinyl" dùng để chỉ nhóm hoặc gốc -S(O)H, -S(O) nhóm béo, -S(O) nhóm béo khác loại, -S(O) vòng, -S(O)heteroxyclyl, bao gồm -S(O)aryl và -S(O)heteroaryl.

"Sulfonyl" dùng để chỉ nhóm: $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_2$ nhóm béo, $-\text{SO}_2$ nhóm béo khác loại, $-\text{SO}_2$ vòng, $-\text{SO}_2\text{heteroxyclyl}$, bao gồm $-\text{SO}_2\text{aryl}$ và $-\text{SO}_2\text{heteroaryl}$.

"Điều trị" hoặc "việc điều trị" như được dùng trong bản mô tả này liên quan đến việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được quan tâm ở bệnh nhân hoặc đối tượng, cụ thể là người mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh được quan tâm, và bao gồm dưới dạng ví dụ, và không làm giới hạn:

(i) ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh xuất hiện ở bệnh nhân hoặc đối tượng, cụ thể là, khi bệnh nhân hoặc đối tượng này có khả năng mắc tình trạng bệnh này nhưng chưa được chẩn đoán là có nó;

(ii) ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh, ví dụ, làm ngừng hoặc làm chậm sự phát triển của nó;

(iii) làm dịu bệnh hoặc tình trạng bệnh, ví dụ, gây ra sự thoái triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh hoặc triệu chứng của chúng; hoặc

(iv) làm ổn định bệnh hoặc tình trạng bệnh.

Như được dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "bệnh" và "tình trạng bệnh" có thể được sử dụng thay thế lẫn nhau hoặc có thể khác nhau ở chỗ chứng bệnh hoặc tình trạng bệnh cụ thể có thể không có tác nhân gây bệnh đã biết (do đó căn bệnh học chưa được xác định) và do đó nó chưa được nhận định là bệnh mà chỉ là tình trạng bệnh hoặc hội chứng không mong muốn, trong đó tập hợp cụ thể nhiều hơn hoặc ít hơn của các triệu chứng đã được xác định bởi thầy thuốc lâm sàng.

Các định nghĩa ở trên và các công thức chung dưới đây không được dự định là bao gồm các mô hình thể không được phép (ví dụ, metyl được thế bằng 5 nhóm flo). Các mô hình thể không được phép này dễ dàng được nhận ra bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Nhóm bất kỳ được đề cập đến trong bản mô tả này có thể được thế tùy ý bằng ít nhất là một, có thể là hai hoặc hơn hai, phân tử thể như xác định trong bản mô tả này. Tức là, nhóm được thế có ít nhất là một, có thể là hai hoặc hơn hai, hydro có thể thế được được thay thế bằng phân tử thể hoặc các phân tử thể như xác định trong bản mô tả này, trừ khi ngữ cảnh chỉ ra điều khác hoặc công thức cấu trúc cụ thể loại trừ sự thế.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rõ rằng hợp chất có thể thể hiện hiện tượng hỗ biến, đồng phân hình dạng, đồng phân hình học, và/hoặc đồng phân quang học. Ví dụ, hợp chất được bộc lộ nhất định có thể bao gồm một hoặc nhiều tâm bất đối xứng và/hoặc liên kết đôi và do đó có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân lập thể, chẳng hạn như chất đồng phân liên kết đôi (tức là, chất đồng phân hình học), chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và hỗn hợp của chúng, chẳng hạn như hỗn hợp raxemic. Ví dụ khác là, hợp chất được bộc lộ nhất định có thể tồn tại ở một vài dạng hỗ biến, bao gồm dạng enol, dạng keto, và hỗn hợp của chúng. Vì các tên hợp chất, công thức và hình vẽ hợp chất trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ này có thể chỉ thể hiện một của dạng hỗ biến, đồng phân hình dạng, đồng phân quang học, hoặc đồng phân hình học có thể có, cần hiểu rằng hợp chất được bộc lộ bao hàm dạng hỗ biến, đồng phân hình dạng, đồng phân quang học, và/hoặc đồng phân hình học bất kỳ của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, cũng như là hỗn hợp của nhiều dạng đồng phân khác nhau này. Trong trường hợp quay giới hạn, ví dụ quanh liên kết amit hoặc giữa hai vòng được gắn trực tiếp chẳng hạn như vòng pyrazol và pyridyl, chất đồng phân atropisomer cũng có thể và cũng được đặc biệt bao gồm trong hợp chất theo sáng chế.

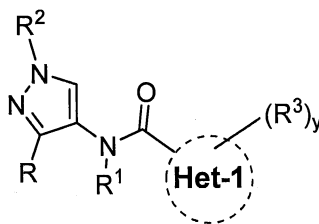
Theo phương án bất kỳ, hydro bất kỳ hoặc tất cả các hydro có mặt trong hợp chất, hoặc trong nhóm hoặc gốc cụ thể trong hợp chất, có thể được thay thế bằng đơteri hoặc triti. Do đó, việc chỉ ra alkyl bao gồm alkyl được đơteri hóa, trong đó từ một đến số lượng lớn nhất của hydro có mặt có thể được thay thế bằng đơteri. Ví dụ, etyl có thể là C_2H_5 hoặc C_2H_5 trong đó từ 1 đến 5 hydro được thay thế bằng đơteri.

II. Hợp chất có hoạt tính IRAK và chế phẩm có chứa hợp chất có hoạt tính IRAK

A. Pyrazol

Sáng chế bộc lộ hợp chất pyrazol, phương pháp sản xuất hợp chất này, và phương pháp sử dụng hợp chất này. Theo một phương án hợp chất được bộc lộ là chất ức chế tyrosin kinaza. Theo phương án cụ thể hợp chất này hữu dụng trong việc phong bế một hoặc nhiều con đường truyền tín hiệu xytokin, chẳng hạn như con đường truyền tín hiệu IL-17. Đối với các phương án nhất định, hợp chất pyrazol hữu dụng để điều trị tình trạng bệnh trong đó sự ức chế của con đường kinaza kết hợp thụ thể interleukin-1 (IRAK) là hữu dụng để trị liệu. Theo một số phương án, hợp chất này ức chế trực tiếp protein IRAK, chẳng hạn như IRAK1, IRAK2, IRAK3 hoặc IRAK4.

Hợp chất pyrazol ví dụ trong phạm vi của sáng chế này có công thức chung 1:



1

hoặc muối, tiền dược chất, N-oxit hoặc solvat của chúng, trong đó hợp chất này không phải là hợp chất được bộc lộ trong WO 2011/043371. Đối với công thức 1, R là nhóm béo, bao gồm alkyl; nhóm béo khác loại; heteroaryl; aryl; CN; halo; hoặc amit. Theo một số phương án, R là alkyl, cụ thể là CF₃, heteroaryl, amit hoặc CN. R¹ là H, nhóm béo hoặc nhóm béo khác loại. Theo cách khác, R và R¹, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng, chẳng hạn như vòng heteroxyclyl, có 3, 4, 5, 6, 7, 8 hoặc hơn 8 nguyên tử vòng, cụ thể là 5, 6, hoặc 7 nguyên tử vòng. Het-1 là heteroaryl, và có thể có chứa vòng đơn hoặc nhiều vòng, chẳng hạn như trong hệ vòng dung hợp. R² là H; nhóm béo, bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl; nhóm béo khác loại; heteroxyclyl, bao gồm heteroaryl và dị vòng béo; amit; aryl; hoặc nhóm béo chứa nhóm aryl. y nằm trong khoảng từ 1 đến số lượng của các phần tử thế có thể có trên hệ cụ thể đang quan tâm, chẳng hạn như từ 1 đến 2, 3, 4, 5, hoặc ít nhất là 6. Mỗi R³ độc lập là H; nhóm béo, bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl và xycloalkynyl; halogen; nhóm béo khác loại; -O-nhóm béo, chẳng hạn như alkoxy; heteroxyclyl, bao gồm heteroaryl và dị vòng béo; aryl; nhóm béo chứa nhóm aryl; -O-heteroxyclyl; hydroxyl; nitro; xyano; carboxyl; carboxyl este; axyl; amit; amino; sulfonyl; sulfonamit; sulfanyl; sulfinyl; haloalkyl; alkylphosphat; hoặc alkylphosphonat. Het-1 có thể không được thế (nếu R³ là H đối với tất cả các lần xuất hiện trên gốc cụ thể đó) hoặc được thế. Theo một số phương án của công thức I, R³ không phải là pyridinyl. Theo phương án khác, R³ không phải là pyridinyl, thiophenyl, furyl, pyrazinyl, quinolinyl, hoặc pyrolopyridinyl.

Đối với các phương án nhất định của công thức 1, Het-1 có thể là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh. Theo một số phương án, Het-1 là vòng heteroaryl có 5 cạnh. Trong các ví dụ cụ thể, Het-1 là furan; thiophen; pyrazol; pyrol; imidazol; oxazol; thiazol; isoxazol; isothiazol; triazol, chẳng hạn như 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, hoặc 1,3,4-triazol; oxadiazol,

chẳng hạn như 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, hoặc 1,2,5-oxadiazol; thiadiazol, chẳng hạn như 1,2,3-thiadiazol, 1,2,4-thiadiazol, 1,3,4-thiadiazol, hoặc 1,2,5-thiadiazol; hoặc tetrazol. Trong các ví dụ cụ thể, Het-1 là furan, thiazol hoặc oxazol, chẳng hạn như furan-2-yl, furan-3-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, thiazol-5-yl, oxazol-2-yl, oxazol-4-yl hoặc oxazol-5-yl.

Theo một số phương án của công thức 1, R^2 là H, alkyl, vòng béo, thường là xycloalkyl, chẳng hạn như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl, nhóm béo khác loại, hoặc dị vòng béo. Trong một số ví dụ, R^2 có thể được thế bằng nhóm hydroxyl.

Theo một số phương án, R^1 là R^a , $-(CR^aR^a)_m-O-R^a$, $-(CH_2)_m-O-R^a$, $-(CR^aR^a)_m-O-(CR^aR^a)_m-O-R^a$, $-[(CH_2)_m-O]_n-R^a$ hoặc $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_m-O-R^a$ trong đó mỗi m và n độc lập bằng 1, 2 hoặc 3;

R^2 là R^a , R^b , R^a được thế bằng 1, 2, hoặc 3 R^b , R^a được thế bằng R^b và R^c , R^a được thế bằng R^c , $-(CR^aR^a)_n-R^a$, $-(CH_2)_n-R^a$, $-(CR^aR^a)_n-R^b$, $-(CH_2)_n-R^b$, $-[(CH_2)_m-O]_n-R^a$, $-[(CH_2)_m-O]_n-[R^a \text{ được thế bằng 1, 2 hoặc 3 } R^b]$, hoặc $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_m-O-R^a$ trong đó mỗi m và n độc lập bằng 1, 2 hoặc 3;

R^a đối với mỗi lần xuất hiện độc lập là H, D, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkenyl hoặc C_{3-6} heteroalixyclyl;

R^b đối với mỗi lần xuất hiện độc lập là -OH, -CF₃, -OR^c, -NR^dR^d, -C(O)OH, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^dR^d hoặc halogen;

R^c đối với mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} heteroalixyclyl, aralkyl, C_{1-6} alkyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R^e , C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R^e , hoặc C_{3-6} heteroalixyclyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R^e ;

R^d đối với mỗi lần xuất hiện độc lập là H, C_{1-6} alkyl được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 R^e , C_{3-6} xycloalkyl được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 R^e , hoặc hai nhóm R^d cùng với nitơ gắn vào đó tạo thành gốc C_{3-6} heteroalixyclyl được thế tùy ý bằng C_{1-6} alkyl và tùy ý bị gián đoạn bởi một hoặc hai -O- hoặc -N(R^g) trong đó R^g là R^{70} , -C(O)R⁷⁰, -C(O)OR⁶⁰ hoặc -C(O)N(R⁸⁰)₂; và

R^e đối với mỗi lần xuất hiện độc lập là halogen, C₁₋₆alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, C₃₋₆heteroalicycyl, C₁₋₆alkyl-OH, -OR^a, -OC(O)R^a hoặc -O-aralkyl.

Đối với công thức 1, Het-1 có thể là: 1A) heteroaryl có 5 cạnh; 1B) heteroaryl có 6 cạnh; 1C) được chọn từ furan, thiazol, hoặc oxazol; 1D) furan; 1E) oxazol; 1F) thiazol; 1G) furan-2-yl; 1H) furan-2-yl được thế ít nhất là ở vị trí 5; 1I) furan-2-yl được thế ít nhất là ở vị trí 5 bằng gốc heteroaryl; 1J) oxazol-4-yl; 1K) oxazol-4-yl được thế ít nhất là ở vị trí 2; 1L) oxazol-4-yl được thế ít nhất là ở vị trí 2 bằng gốc heteroaryl; 1M) 2-(pyrazol-4-yl)oxazol-4-yl; 1N) 2-((1-xyclopropylmetyl)pyrazol-4-yl)oxazol-4-yl; 1O) thiazol-4-yl; 1P) thiazol-4-yl được thế ít nhất là ở vị trí 2; hoặc 1Q) thiazol-4-yl được thế ít nhất là ở vị trí 2 bằng gốc heteroaryl.

Đối với các phương án Het-1 từ 1A đến 1Q, R có thể là, ở dạng kết hợp với từ 1A đến 1Q: 2A) heteroaryl; 2B) nhóm béo; 2C) heteroaryl có 5 cạnh; 2D) heteroaryl có 6 cạnh; 2E) alkyl; 2F) amit; 2G) -CF₃; 2G) -CN; 2H) -C(O)NH₂; 2I) được chọn từ pyridin, thiazol, oxadiazol, pyrazin, hoặc pyrimidin; 2J) thiazol-2-yl; 2K) pyrimidin-2-yl; 2L) pyridin-2-yl; 2M) pyrazin-2-yl; 2N) oxadiazol-2-yl; 2O) 5-morpholinylpyridin-2-yl; 2P) 5-(N-metylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl; 2Q) 5-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyridin-2-yl; 2R) 5-(oxetan-3-yloxy)pyridin-2-yl; 2S) 5-metoxypyridin-2-yl; 2T) 3-flopyrid-2-yl; 2U) 1,3,4-oxadiazol-2-yl; 2V) 5-triflometylpyridin-2-yl; 2W) 3-triflometylpyridin-2-yl; 2X) 6-triflometylpyridin-2-yl; 2Y) 5-flopyrid-2-yl; 2Z) 4-flopyrid-2-yl; hoặc 2AA) 6-flopyrid-2-yl; 3,6-điflopyridin-2-yl.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng gốc bất kỳ từ 2A đến 2AA có thể được kết hợp với gốc bất kỳ từ 1A đến 1Q, để tạo thành dạng kết hợp bất kỳ và tất cả các dạng kết hợp giữa các phần tử thể này.

Đối với các phương án Het-1 từ 1A đến 1Q và các phương án R từ 2A đến 2AB, R¹ là, ở dạng kết hợp với từ 1A đến 1Q và từ 2A đến 2AA: 3A) nhóm béo; 3B) nhóm béo khác loại; 3C) H; hoặc 3D) -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃.

Theo cách khác, đối với các phương án Het-1 từ 1A đến 1Q, R và R¹ cùng nhau tạo thành phương án kết hợp 3E) vòng heteroxycyl có 6 cạnh mà có chứa nguyên tử mà R và R¹ được gắn vào.

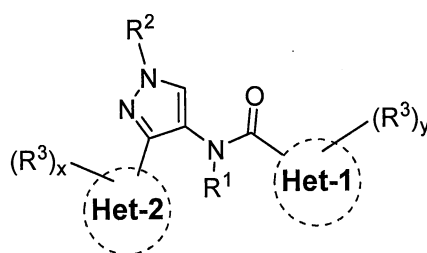
Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng gốc bất kỳ từ 3A đến 3E có thể được kết hợp với gốc bất kỳ từ 1A đến 1Q, và gốc bất kỳ từ 2A đến 2AA, khi thích hợp, để tạo thành dạng kết hợp bất kỳ và tất cả các dạng kết hợp giữa các phần tử thể này.

Đối với các phương án Het-1 từ 1A đến 1Q, các phương án R từ 2A đến 2AA và các phương án R¹ từ 3A đến 3D, hoặc phương án R và R¹ kết hợp 3E, R² có thể là, ở dạng kết hợp bất kỳ với từ 1A đến 1Q, và từ 2A đến 2AA và từ 3A đến 3D, hoặc 3E: 4A) H, nhóm béo, nhóm béo khác loại, heterocyclyl, aryl, amit hoặc nhóm béo chứa nhóm aryl; 4B) H, alkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl hoặc dị vòng béo; 4C) dị vòng béo; 4D) alkyl; 4E) xycloalkyl được thế bằng O-alkyl, N(alkyl)₂, OH, halogen, heterocyclyl, hoặc tổ hợp của chúng; 4F) tetrahydropyran, oxetan, tetrahydrofuran hoặc azetidín; 4G) xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, hoặc xyclobutenyl; 4H) -C₁₋₆alkyl-O-C₁₋₆alkyl hoặc -C₁₋₆alkyl-O-C₁₋₆alkyl-O-C₁₋₆alkyl; 4I) -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃; 4J) -CH₂CH₂OCH₂CH₃; 4K) -CH₂CH₂OCH₂CH₂F; 4L) -CH₂CH₂OCH₂CHF₂; 4M) -CH₂CH₂OCH₂CF₃; 4N) H; 4O) CH₂C(CH₃)₂OH; 4P) CH₂CH₂OCH₃; 4Q) CH₂CH₂OH; 4R) -CH₂CF₃; 4S) -CHF₂; 4T) -CH₂CH(OH)CF₃; 4U) -CH₂(OH)(CF₃)₂; 4V) -C(O)N(CH₃)₂; 4W) -C(O)N(Et)₂; 4X) -C(O)-morpholin; 4Y) benzyl; 4Z) 3-floxyxyclobut-2-en-1-yl; 4AA) 3,3-difloxyxyclobut-1-yl; 4AB) tetrahydropyran-4-yl; 4AC) oxetan-3-yl; 4AD) (1r, 3r)-3-etoxyxyclobutyl; 4AE) (1s, 3s)-3-etoxyxyclobutyl; 4AF) (1s, 3s)-3-hydroxyxyclobutyl; 4AG) (1r, 3r)-3-hydroxyxyclobutyl; 4AH) (1s, 3s)-3-dimetylaminoxyclobutyl; 4AI) (1r, 3r)-3-dimetylaminoxyclobutyl; 4AJ) (3-metyloxetan-3-yl)metyl; 4AK) metyl; 4AL) 1-(*tert*-butoxycarbonyl)azetidín-3-yl; 4AM) 3-metoxixyclobutyl; 4AN) (1r, 3r)-3-metoxixyclobutyl; 4AO) (1s, 3s)-3-metoxixyclobutyl; 4AP) 3-benzyloxyxyclobutyl; 4AQ) azetidín-3-yl; 4AR) 1-axetoxiazetidín-3-yl; 4AS) 1-(*tert*-butylcarbamoyl)azetidín-3-yl; 4AT) 1-(propylcarbamoyl)azetidín-3-yl; 4AU) 1-(xyclopropylcarbamoyl)azetidín-3-yl; 4AV) 1-(xyclopropancarboyl)azetidín-3-yl; 4AW) 1-(*tert*-butylcarbamoyl)azetidín-3-yl; 4AX) 1-(pyrolidín-1-cacboyl)azetidín-3-yl; 4AY) 1-(isopropancacboyl)azetidín-3-yl; 4AZ) 1-(2,2,2-trifloetyl)azetidín-3-yl; 4BA) 1-metylazetidín-3-yl; 4BB) 1-(2,2-difloxyxyclopropan-1-cacboyl)azetidín-3-yl; 4BC) isopropyl; 4BD) 2-morpholinoetyl; 4BE) (4-metylpipezazin-1-yl)etyl; 4BF) tetrahydropyran-3-yl; 4BG) (tetrahydropyran-4-yl)metyl; 4BH) (3-(hydroxymetyl)oxetan-3-yl)metyl; 4BI) 2-(dietylamin)etyl; 4BJ) 2-floetyl; 4BK) (1R, 3R)-3-hydroxyxyclopentyl; 4BL) (1R, 3S)-3-hydroxyxyclopentyl; 4BM) (1S, 3R)-3-

hydroxyxyclopentyl; 4BN) (1*S*, 3*S*)-3-hydroxyxyclopentyl; 4BO) 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yl; 4BP) (1*s*, 3*s*)-3-(2-floetoxy)xyclobutyl; 4BQ) (1*r*, 3*r*)-3-(2-floetoxy)xyclobutyl; 4BR) (1*s*, 3*s*)-3-(2-trifloetoxy)xyclobutyl; 4BS) (1*r*, 3*r*)-3-(2-trifloetoxy)xyclobutyl; 4BT) (1*s*, 3*s*)-3-isopropoxyxyclobutyl; 4BU) (1*r*, 3*r*)-3-isopropoxyxyclobutyl; 4BV) (1*r*, 3*r*)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl; 4BW) (1*s*, 3*s*)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl; 4BX) (1*s*, 3*s*)-3-etoxy-*d*₅xyclobutyl; 4BY) (1*r*, 3*r*)-3-etoxy-*d*₅xyclobutyl; 4BZ) (1*R*, 3*R*)-3-etoxyxyclopentyl; 4CA) (1*R*, 3*S*)-3-etoxyxyclopentyl; 4CB) (1*S*, 3*R*)-3-etoxyxyclopentyl; 4CC) (1*S*, 3*S*)-3-etoxyxyclopentyl; 4CD) (1*R*, 3*R*)-3-hydroxyxyclohexyl; 4CE) (1*S*, 3*S*)-3-hydroxyxyclohexyl; 4CF) (1*R*, 3*R*)-3-etoxyxyclohexyl; 4CG) (1*S*, 3*S*)-3-etoxyxyclohexyl; 4CH) (1*R*, 3*S*)-3-etoxy-2-floxyxyclobutyl; 4CI) (1*S*, 3*S*)-3-etoxy-2-floxyxyclobutyl; 4CJ) (1*R*, 3*R*)-3-etoxy-2-floxyxyclobutyl; 4CK) (1*S*, 3*R*)-3-etoxy-2-floxyxyclobutyl; hoặc 4CL) tetrahydrofuran-3-yl.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng gốc bất kỳ từ 4A đến 4CL có thể được kết hợp trong công thức 1 với gốc bất kỳ từ 1A đến 1Q, gốc bất kỳ từ 2A đến 2K và gốc bất kỳ từ 3A đến 3D, hoặc 3E, để tạo thành dạng kết hợp bất kỳ và tất cả các dạng kết hợp giữa các phần tử thể này.

Theo một số phương án, R là heteroaryl, dẫn đến hợp chất có công thức 2:

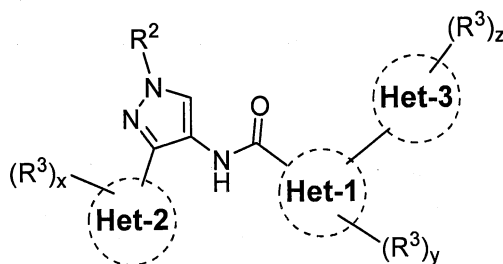


2.

Đối với công thức 2, Het-2 là heteroaryl, và có thể có chứa vòng đơn hoặc nhiều vòng, chẳng hạn như trong hệ vòng dung hợp. x nằm trong khoảng từ 1 đến số lượng của các phần tử thể có thể có trên hệ cụ thể đang quan tâm, chẳng hạn như từ 1 đến 2, 3, 4, 5, hoặc ít nhất là 6, và mỗi R³ độc lập là như được xác định ở trên đối với công thức 1. Het-2 có thể không được thế (nếu R³ là H đối với tất cả các lần xuất hiện trên gốc cụ thể đó) hoặc được thế. Theo phương án cụ thể của công thức 2, Het-2 không phải là tetrazolyl hoặc oxadiazolyl.

Het-2 có thể là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh. Trong một số ví dụ, Het-2 là furan; thiophen; pyrazol; pyrol; imidazol; oxazol; thiazol; isoxazol; isothiazol; triazol, chẳng hạn như 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, hoặc 1,3,4-triazol; oxadiazol, chẳng hạn như 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol hoặc 1,2,5-oxadiazol; thiadiazol, chẳng hạn như 1,2,3-thiadiazol, 1,2,4-thiadiazol, 1,3,4-thiadiazol hoặc 1,2,5-thiadiazol; tetrazol; pyrimidin; pyridin; triazin, chẳng hạn như 1,2,3-triazin, 1,2,4-triazin hoặc 1,3,5-triazin; pyrazin; hoặc pyridazin. Trong các ví dụ cụ thể, Het-2 là: pyridin, chẳng hạn như pyrid-2-yl, pyrid-3-yl hoặc pyrid-4-yl; pyrimidin, chẳng hạn như pyrimidin-2-yl; pyrimidin-4-yl hoặc pyrimidin-5-yl; pyrazin, chẳng hạn như pyrazin-2-yl; hoặc thiazol, chẳng hạn như thiazol-2-yl, thiazol-4-yl hoặc thiazol-5-yl.

Theo một số phương án của công thức 2, Het-1 là heteroaryl được thế. Theo một số phương án, Het-1 được thế bằng ít nhất là gốc dị vòng, dẫn đến hợp chất có công thức 3:



3.

Đối với công thức 3, Het-1, R, Het-2, R^2 , R^3 , x và y như được xác định ở trên đối với các công thức 1 và 2. Het-3 là dị vòng, và có thể không được thế (nếu R^3 là H đối với tất cả các lần xuất hiện trên Het-3) hoặc được thế. z nằm trong khoảng từ 1 đến số lượng của các phần tử thế có thể có trên hệ cụ thể đang quan tâm, chẳng hạn như từ 1 đến 2, 3, 4, 5, hoặc ít nhất là 6.

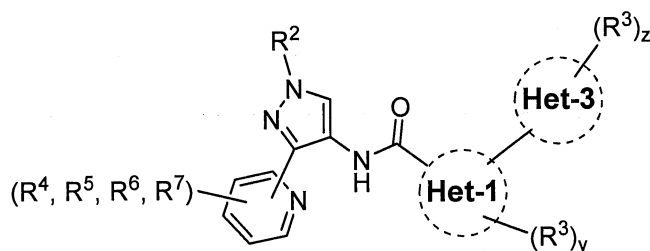
Theo một số phương án của công thức 3, Het-3 là dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, chẳng hạn như gốc heteroaryl hoặc heteroalicycyl có 5 hoặc 6 cạnh. Theo một số phương án, Het-3 là furan; thiophen; pyrazol, chẳng hạn như pyrazol-3-yl, hoặc pyrazol-4-yl; pyrol; imidazol; oxazol; thiazol; isoxazol; isothiazol; triazol, chẳng hạn như 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, hoặc 1,3,4-triazol; oxadiazol, chẳng hạn như 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol hoặc 1,2,5-oxadiazol; thiadiazol, chẳng hạn như 1,2,3-thiadiazol, 1,2,4-thiadiazol, 1,3,4-thiadiazol hoặc 1,2,5-thiadiazol; tetrazol; pyrimidin; pyridin; triazin, chẳng hạn như

1,2,3-triazin, 1,2,4-triazin hoặc 1,3,5-triazin; pyrazin; hoặc pyridazin. Theo một số phương án, Het-3 không phải là pyridinyl. Theo các phương án nhất định, Het-3 không phải là pyridinyl, thiophenyl, furyl, pyrazinyl, quinolinyl, hoặc pyrolopyridinyl. Theo phương án cụ thể, Het-3 là pyrazol, và có thể là pyrazol-4-yl. Mỗi R³ độc lập có thể là H, nhóm béo, alkoxy, nhóm béo khác loại, carboxyl este, nhóm béo chứa nhóm aryl, chẳng hạn như aralkyl, NO₂, CN, OH, haloalkyl, chẳng hạn như CF₃, alkyl phosphat hoặc alkylphosphonat.

Đối với công thức 3 và phương án Het-1 bất kỳ từ 1A đến 1Q, phương án R bất kỳ từ 2A đến 2AB, phương án R¹ bất kỳ từ 3A đến 3D, hoặc phương án R và R¹ kết hợp 3E, và phương án R² bất kỳ từ 4A đến 4CL, Het-3 có thể là, ở dạng kết hợp bất kỳ với từ 1A đến 1Q, từ 2A đến 2AB, từ 3A đến 3D, hoặc 3E, và từ 4A đến 4CL: 5A) heteroaryl có 5 cạnh; 5B) heteroaryl có 6 cạnh; 5C) pyrazol; 5D) pyrol; 5E) pyrazol-4-yl; 5F) pyrol-3-yl; 5G) 5-nitropyrol-3-yl; 5H) 1-methylpyrazol-4-yl; 5I) 1-(*tert*-butoxycacbonyl)pyrazol-4-yl; 5J) 3-methylpyrazol-4-yl; 5K) 1-(((di-*tert*-butoxyphosphoryl)oxy)methyl)pyrazol-4-yl; 5L) 1-(((*tert*-butoxy(hydroxy)phosphoryl)oxy)methyl)pyrazol-4-yl; 5M) 1-((phosphonooxy)methyl)pyrazol-4-yl; 5N) 3-triflometylpyrazol-4-yl; 5O) 1-((1-(isobutyryloxy)etoxy)cacbonyl)pyrazol-4-yl; 5P) 1-((*tert*-butoxycacbonyl)-*D*-valyl)pyrazol-4-yl; 5Q) 1-((1-methylxyclopropoxy)cacbonyl)pyrazol-4-yl; 5R) 1-(((1-((4-metoxymethyl)oxy)-2-methylpropan-2-yl)oxy)cacbonyl)pyrazol-4-yl; 5S) muối natri 1-((phosphonooxy)methyl)pyrazol-4-yl; 5T) 1-ethylpyrazol-4-yl; 5U) 1-isopentylpyrazol-4-yl; 5V) 1-((3-methyloxetan-3-yl)methyl)pyrazol-4-yl; 5W) 1-(2-(2-metoxietoxy)etyl)pyrazol-4-yl; 5X) 3,5-đimethylpyrazol-4-yl; 5Y) 1-((5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl)pyrazol-4-yl; 5Z) 1-((diethoxyphosphoryl)methyl)pyrazol-4-yl; 5AA) 1-(phosphonomethyl)pyrazol-4-yl; 5AB) muối natri 1-(phosphonomethyl)pyrazol-4-yl; 5AC) muối kali 1-((phosphonooxy)methyl)pyrazol-4-yl; 5AD) 1-(4-metoxymethyl)pyrazol-4-yl; 5AE) pyrazol-3-yl; 5AF) 1-(xyclobutyl)pyrazol-4-yl; 5AG) 5-flo-1-((2-(trimethyl- λ^4 -sulfanyl)etoxy)methyl)pyrazol-4-yl; 5AH) 5-flopyrazol-4-yl; 5AI) muối canxi 1-((phosphonooxy)methyl)pyrazol-4-yl; 5AJ) muối amoni 1-((phosphonooxy)methyl)pyrazol-4-yl; 5AK) muối lysin 1-((phosphonooxy)methyl)pyrazol-4-yl; 5AL) muối arginin 1-((phosphonooxy)methyl)pyrazol-4-yl; 5AM) muối 1-((phosphonooxy)methyl)pyrazol-4-yl tris(hydroxymethyl)aminometan; 5AN) muối 1-((phosphonooxy)methyl)pyrazol-4-yl triethylamin; 5AO) 1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl; hoặc 5AP) 1-điflometylpyrazol-4-yl.

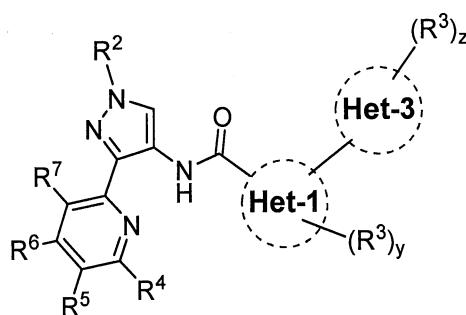
Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng gốc bất kỳ từ 5A đến 5AP có thể được kết hợp với gốc bất kỳ từ 1A đến 1Q, gốc bất kỳ từ 2A đến 2AB và gốc bất kỳ từ 3A đến 3D, hoặc 3E, và gốc bất kỳ từ 4A đến 4CL, để tạo thành dạng kết hợp bất kỳ và tất cả các dạng kết hợp giữa các phần tử thể này.

Theo một số phương án của công thức 3, Het-2 là pyridin, dẫn đến hợp chất có công thức 4:



4.

Theo các phương án nhất định của công thức 4, vòng pyridin là 2-pyridyl, dẫn đến hợp chất có công thức 5:

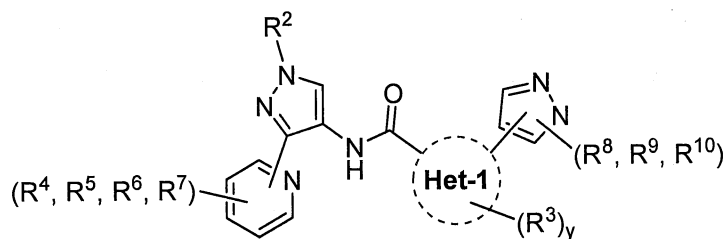


5.

Đối với công thức 4 và công thức 5, mỗi R^4 - R^7 độc lập là H, nhóm béo, nhóm béo khác loại, alkoxy, heterocyclyl, aryl, nhóm béo chứa nhóm aryl, -O-heterocyclyl, hydroxyl, haloalkyl, halogen, nitro, xyano, carboxyl, carboxyl este, axyl, amit, amino, sulfonyl, sulfonamit, sulfanyl hoặc sulfinyl. Theo một số phương án, mỗi R^4 - R^7 độc lập là H, nhóm béo, halogen, haloalkyl, nhóm béo khác loại, alkoxy, heterocyclyl, hoặc -O-heterocyclyl. Theo phương án cụ thể, R^4 - R^7 có thể là độc lập H, halogen, haloalkyl, alkyl, heterocyclyl, alkoxy, hoặc -O-heterocyclyl. Theo một phương án của hợp chất theo các công thức 4 và 5, ít nhất một trong số R^4 - R^7 không phải là H, ví dụ, theo một phương án R^4 không phải là H.

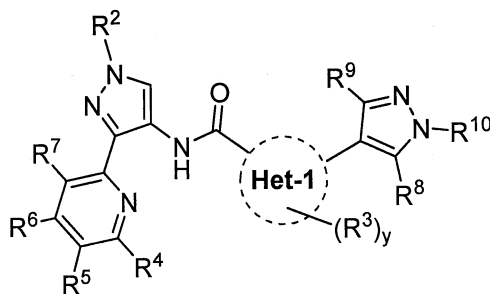
Theo các phương án nhất định, mỗi R^4 , R^5 , R^6 , và R^7 độc lập là R^a , R^b , R^a được thế bằng R^c , $-OR^a$, $-O-(CR^aR^a)_p-R^b$ trong đó p bằng 1, 2 hoặc 3, và R^a , R^b và R^c như được xác định ở trên. Trong ví dụ cụ thể, R^5 là H, F, CF_3 , metoxy, morpholin-4-yl, 1-methylpiperidin-4-yl, $-O-CH_2C(CH_3)_2OH$, hoặc $-O-(oxetan-3-yl)$, và/hoặc R^4 , R^6 và R^7 là H, F hoặc CF_3 .

Theo một số phương án của công thức 4, Het-3 là pyrazol, dẫn đến hợp chất có công thức chung 6:



6.

Các phương án nhất định của công thức 6 còn thỏa mãn công thức 7:



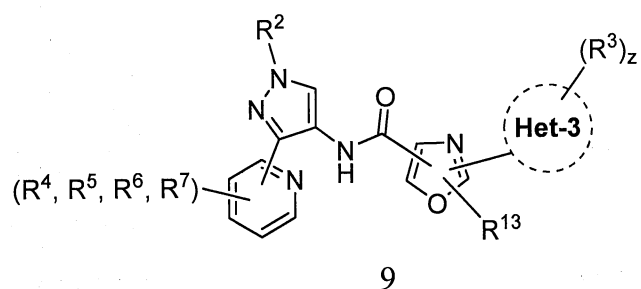
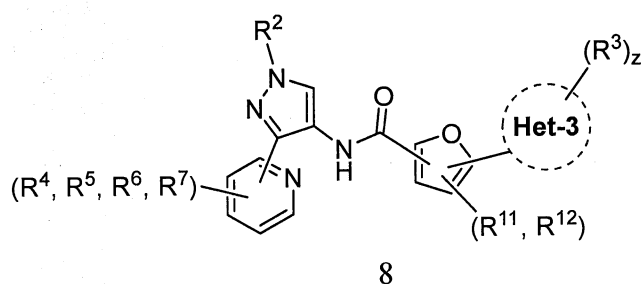
7.

Đối với công thức 6 và công thức 7, R^2 - R^7 và Het-1 như được xác định ở trên đối với công thức 5; mỗi R^8 , R^9 và R^{10} độc lập là H, nhóm béo, nhóm béo khác loại, aryl, -O-nhóm béo, chẳng hạn như alkoxy, nhóm béo chứa nhóm aryl, chẳng hạn như aralkyl, heterocyclyl, sulfonyl, nitro, OH, haloalkyl, carboxyl este, xiano, axyl, amino, alkyl phosphat hoặc alkylphosphonat. R^{10} có thể là H, nhóm béo, -O-nhóm béo, chẳng hạn như alkoxy, nhóm béo khác loại, carboxyl este, axyl, nhóm béo chứa nhóm aryl, chẳng hạn như aralkyl, NO_2 , CN, OH, haloalkyl, chẳng hạn như CF_3 , alkyl phosphat hoặc alkylphosphonat. Trong các ví dụ cụ thể, R^{10} là H, alkyl, carboxyl este, axyl, alkyl phosphat, alkyl phosphonat, heterocycloalkyl hoặc aralkyl. Trong các ví dụ nhất định, mỗi R^8 và R^9 độc lập là, H, alkyl hoặc haloalkyl, chẳng hạn như triflometyl. Theo các phương án nhất định, Het-1 là furan, thiazol hoặc oxazol, và theo phương án cụ thể, R^8 và R^9 đều là H, một trong số R^8 và R^9 là

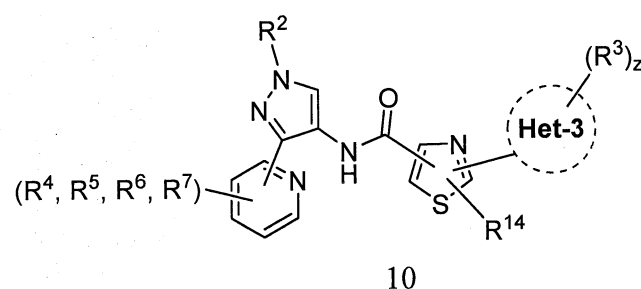
H và nhóm còn lại là alkyl bậc thấp, chẳng hạn như metyl, hoặc triflometyl, hoặc cả R^8 và R^9 đều là alkyl bậc thấp.

Theo một số phương án của các công thức 6-7, R^{10} là R^a , R^b , R^a được thế bằng $-OP(O)(R^f)_2$, R^a được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R^b , R^a được thế bằng R^c , R^a được thế bằng $-P(O)(R^f)_2$, aralkyl, $-(CR^aR^a)_n-R^a$, $-(CH_2)_n-R^a$ hoặc $-C(O)C(R^a)_2NR^aR^b$, trong đó n , R^a , R^b và R^c như được xác định ở trên, và R^f đối với mỗi lần xuất hiện độc lập là $-OR^a$, $-O^+M^+$ trong đó mỗi M^+ độc lập là ion kim loại kiềm, chẳng hạn như K^+ , Na^+ , Li^+ hoặc ion amoni, chẳng hạn như $^+NH_4$ hoặc $^+N(R^a)_4$, hoặc $-O^-[M^{2+}]_{0,5}$ trong đó M^{2+} là ion kim loại kiềm thổ, chẳng hạn như Mg^{2+} , Ca^{2+} hoặc Ba^{2+} . Trong các ví dụ nhất định của hợp chất có các công thức 6-7, R^{10} là $-CH_2OP(O)(OH)_2$, hoặc muối của chúng.

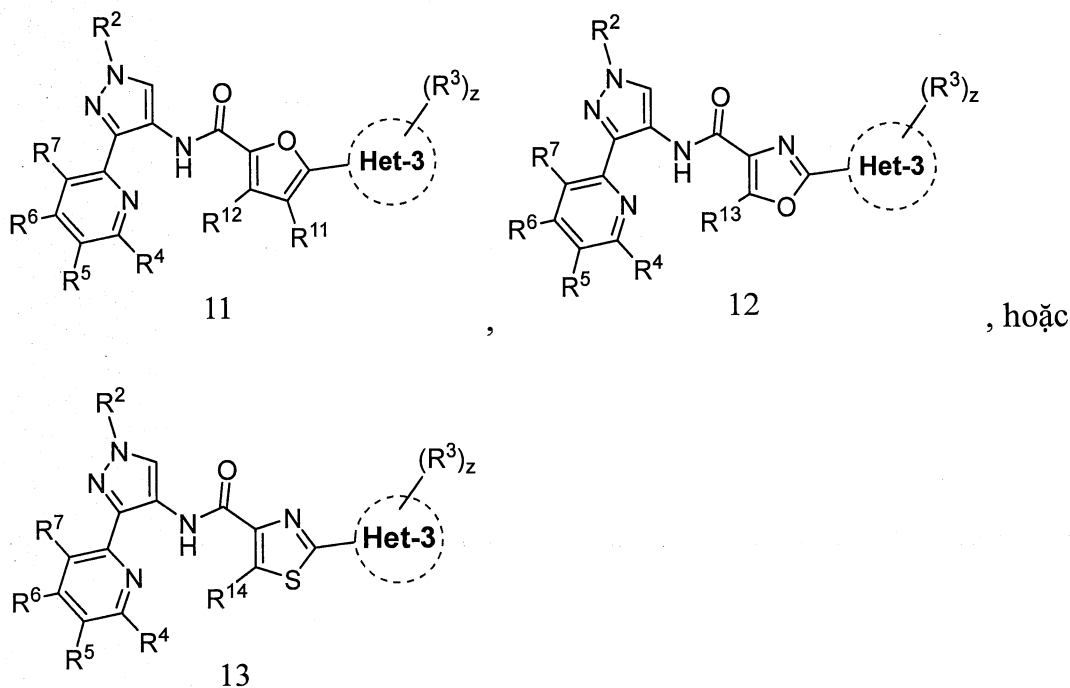
Theo phương án khác của công thức 5, Het-1 là furan, thiazol hoặc oxazol, chẳng hạn như furan-2-yl, furan-3-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, thiazol-5-yl, oxazol-2-yl, oxazol-4-yl hoặc oxazol-5-yl. Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức chung được chọn từ:



hoặc

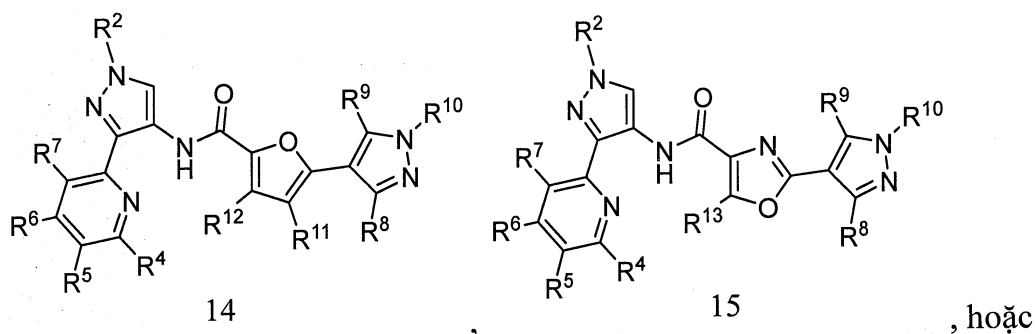


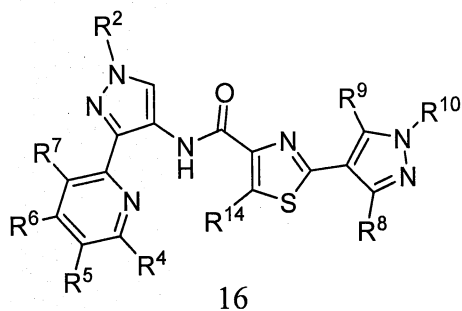
Đối với các công thức 8, 9 và 10, R^2 - R^7 , Het-3 và z như được xác định ở trên đối với công thức 5; và mỗi R^{11} - R^{14} độc lập là H, nhóm béo, nhóm béo khác loại, aryl, heterocycl, sulfonyl, nitro, carboxyl este, xyano hoặc amino. Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức được chọn từ:



Đối với các công thức 11, 12 và 13, R^2 - R^7 , z và Het-3 như được xác định ở trên đối với công thức 5; mỗi R^{11} - R^{14} có thể độc lập là H, C_{1-6} alkyl, CF_3 , axyl, CN hoặc OH. Trong các ví dụ nhất định, mỗi R^{11} , R^{12} , R^{13} và R^{14} độc lập là H hoặc alkyl, và trong các ví dụ cụ thể, R^{11} , R^{12} , R^{13} và R^{14} là H.

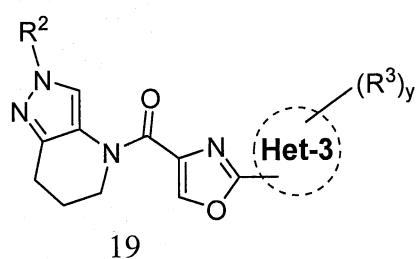
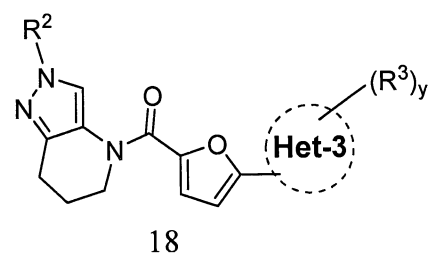
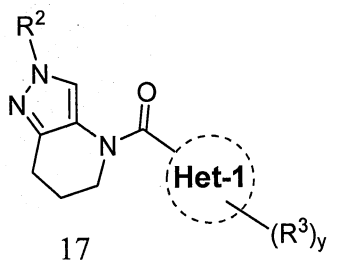
Theo một số phương án của các công thức 8-13, Het-3 là pyrazol, chẳng hạn như pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl hoặc pyrazol-5-yl. Theo phương án cụ thể, hợp chất có công thức được chọn từ:



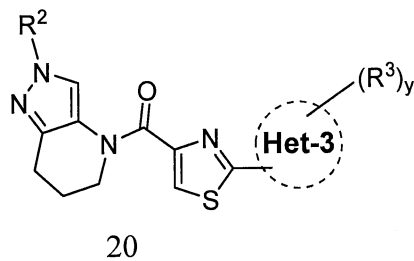


trong đó R^2 - R^{10} như được xác định đối với công thức 7.

Theo các phương án nhất định của công thức 1, R và R^1 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng heterocyclyl. Theo phương án nhất định của công thức 1, hợp chất có công thức được chọn từ:

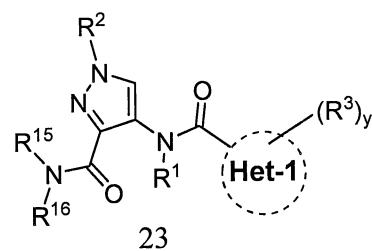
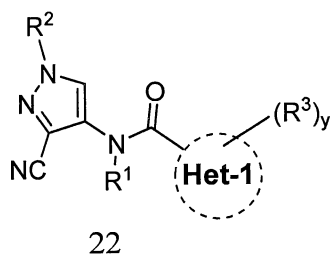
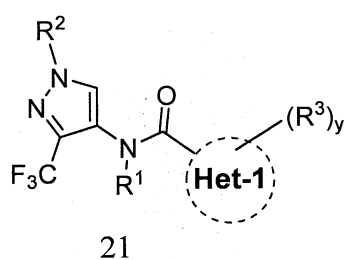


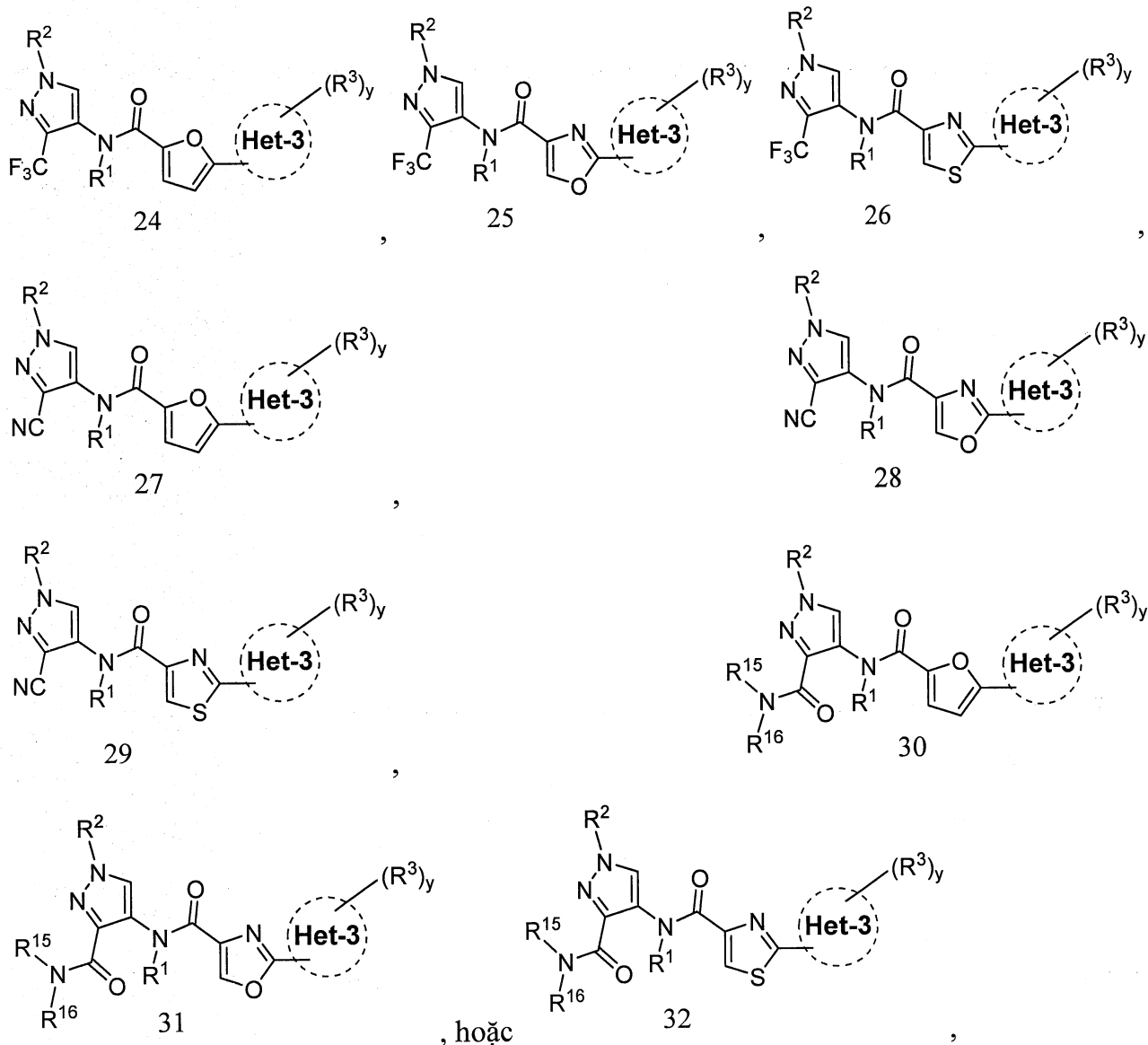
, hoặc



trong đó Het-3 là heteroaryl.

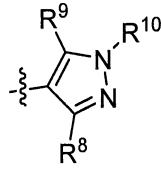
Theo phương án khác của công thức 1, R là nhóm béo, chẳng hạn như alkyl, cụ thể là CF_3 ; CN; hoặc amit. Theo các phương án nhất định của công thức 1, hợp chất có thể có công thức được chọn từ:





trong đó Het-3 là heteroaryl. Đối với các công thức 20 và 30-32, mỗi R^{15} và R^{16} độc lập là H; nhóm béo, chẳng hạn như alkyl, cụ thể là metyl; aryl; heteroaryl; hoặc cùng với nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng heterocycl, chẳng hạn như morpholin, piperidin, hoặc piperazin.

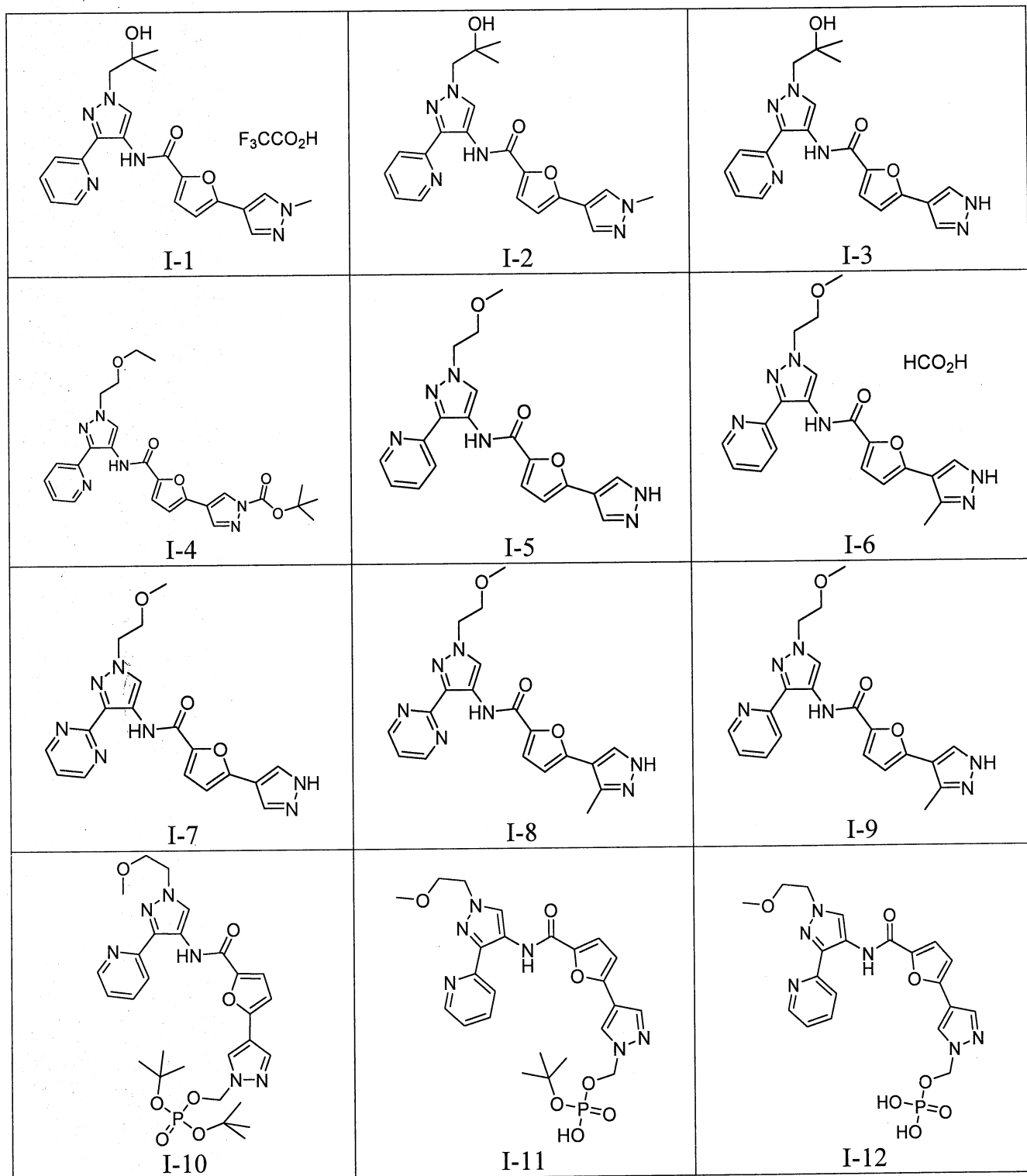
Theo một số phương án của các công thức 17-32, Het-3 là pyrazol, và theo các

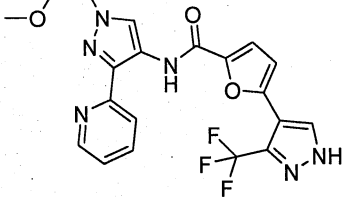
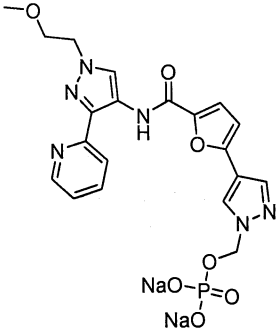
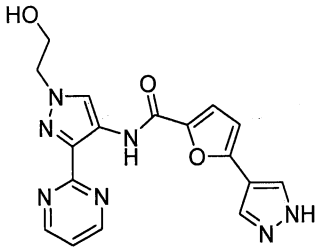
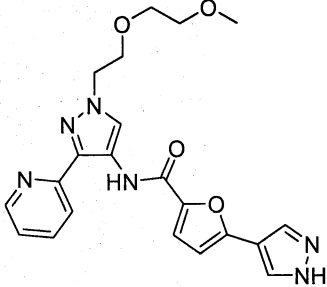
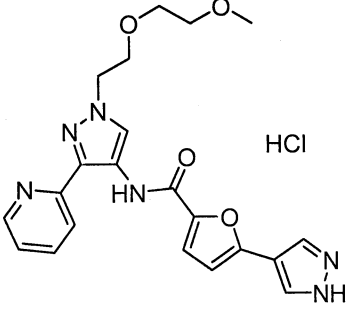
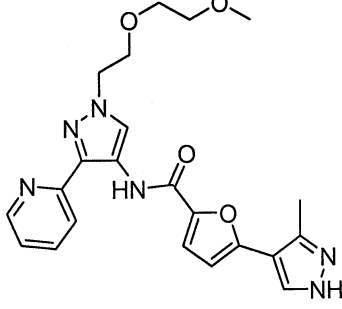
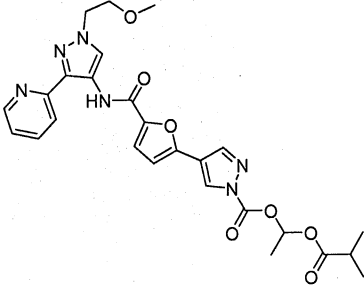
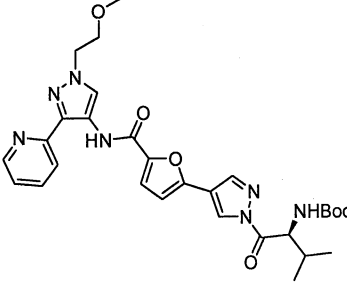
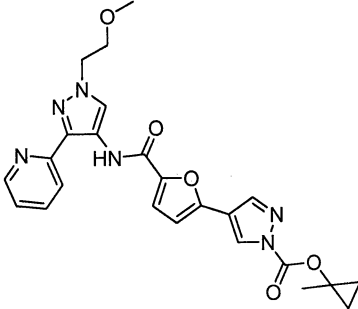
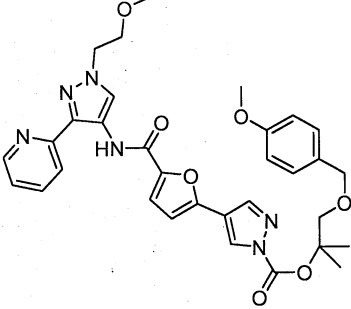
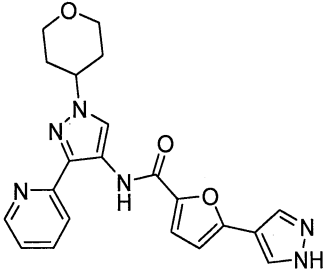
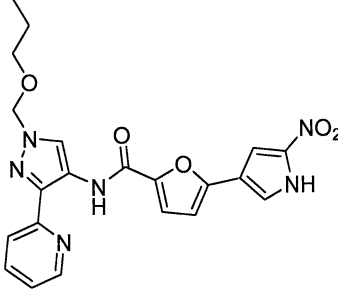
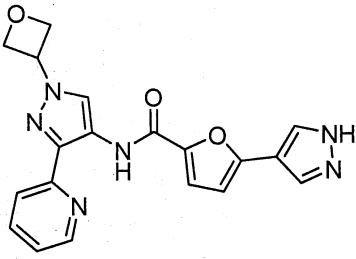
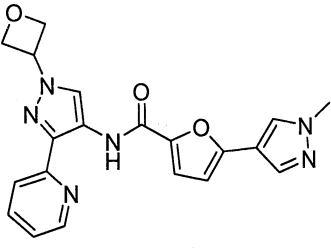
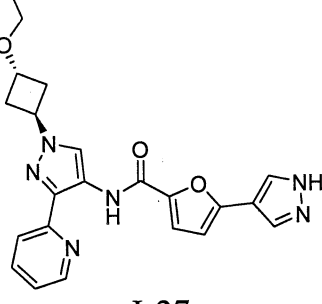
phương án nhất định gốc  là , trong đó R^8 , R^9 và R^{10} như được xác định ở trên.

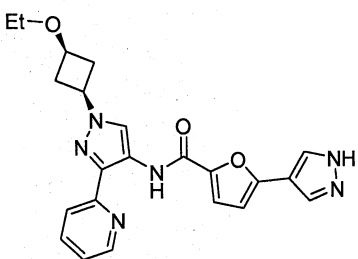
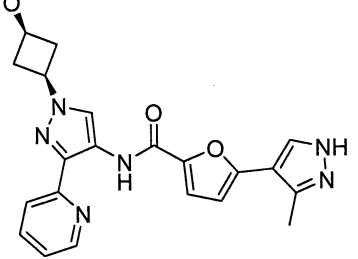
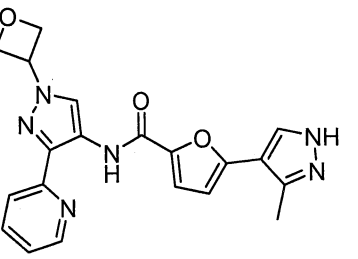
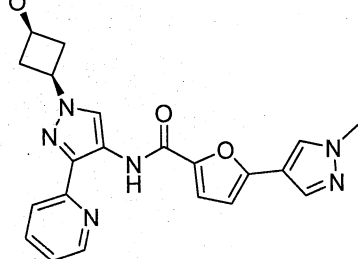
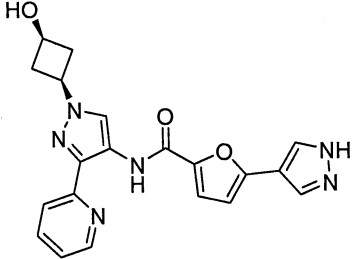
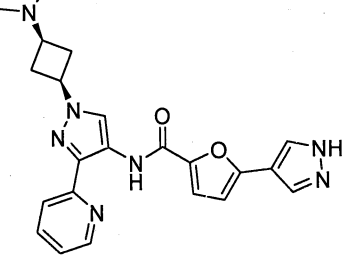
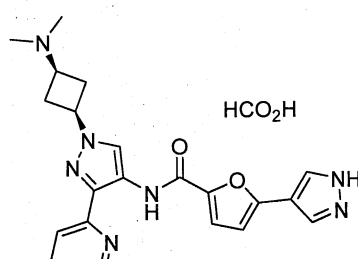
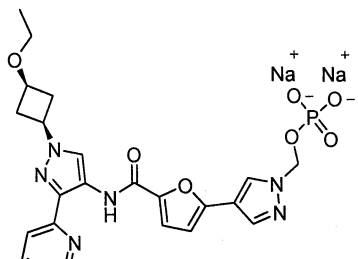
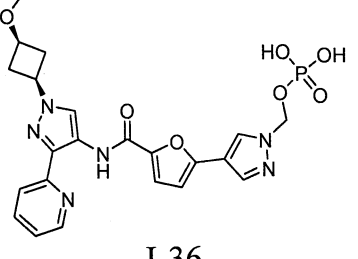
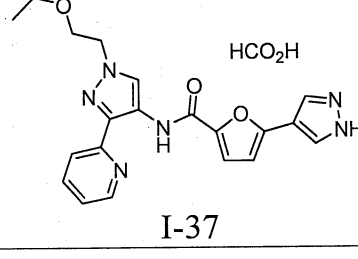
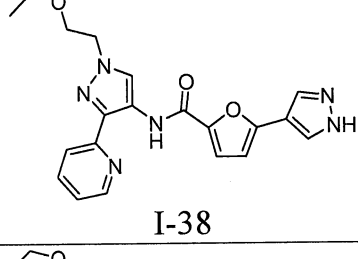
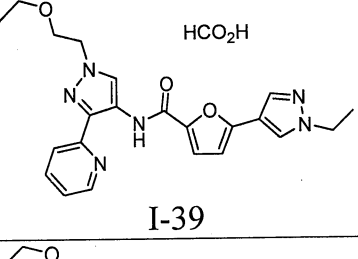
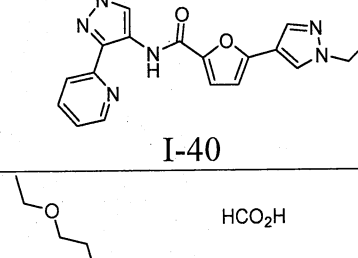
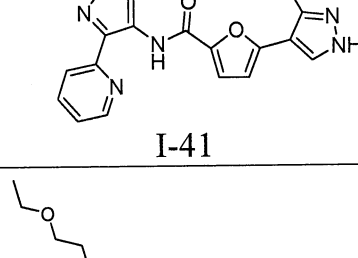
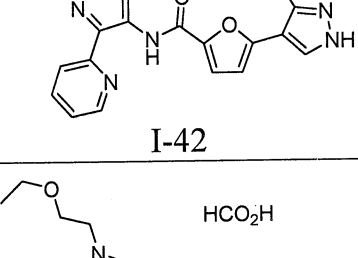
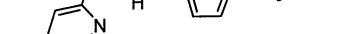
Theo các phương án nhất định của công thức bất kỳ trong số các công thức nêu trên, R^4 , R^6 , R^7 là H, halogen, hoặc haloalkyl; R^5 là H, halogen, haloalkyl, alkoxy hoặc $N(R^dR^d)$

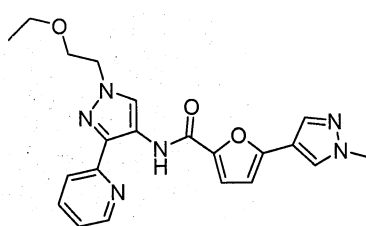
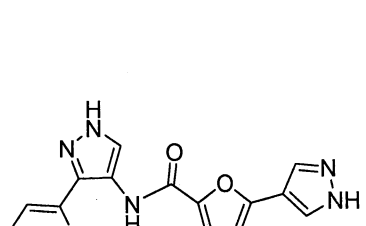
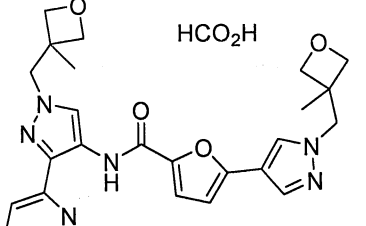
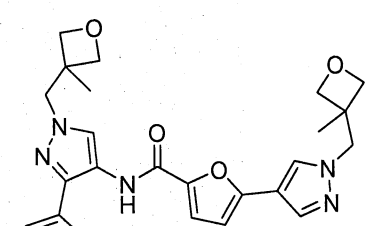
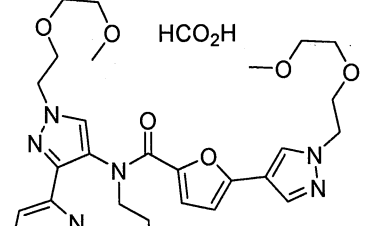
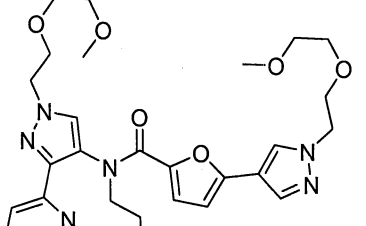
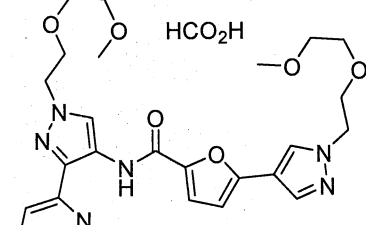
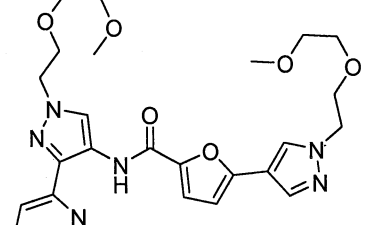
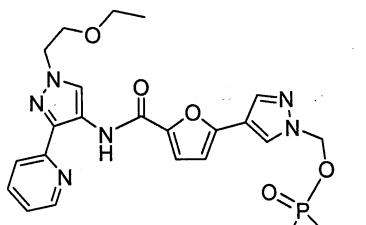
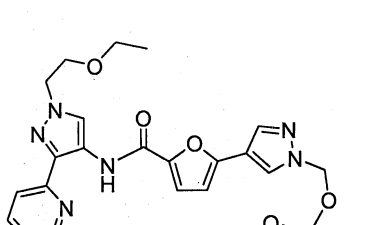
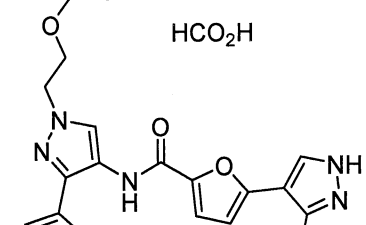
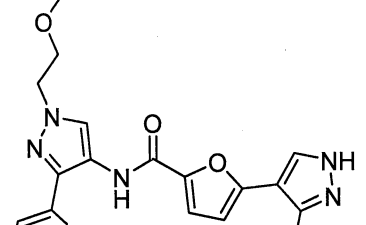
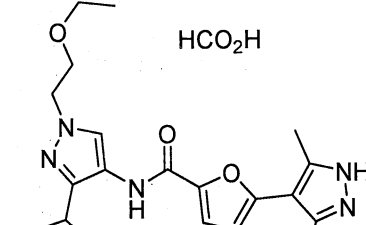
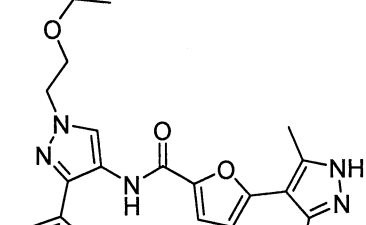
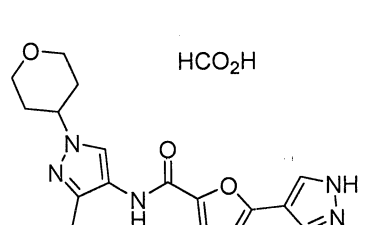
trong đó mỗi R^d độc lập như được xác định ở trên; R^{11} , R^{12} , R^{13} và R^{14} là H; và R^8 và R^9 đều là H, hoặc một trong số R^8 và R^9 là H và gốc còn lại là methyl hoặc triflometyl, hoặc cả R^8 và R^9 đều là methyl. Theo một số phương án, mỗi R^4 , R^5 , R^6 , và R^7 độc lập là H, F hoặc CF_3 .

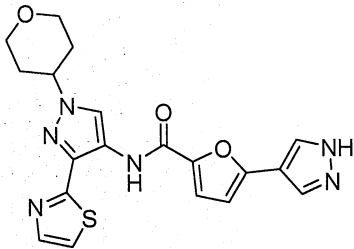
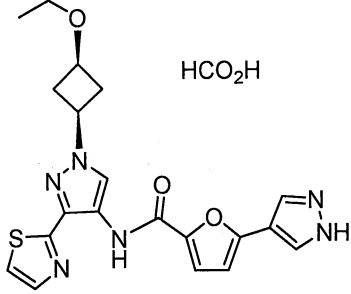
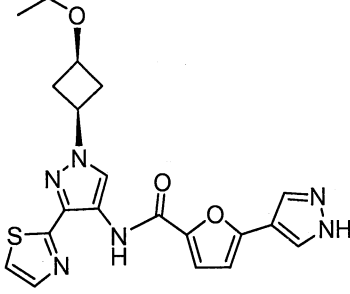
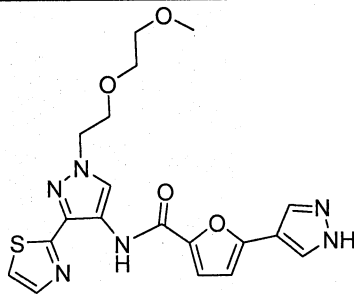
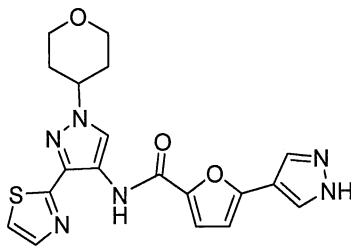
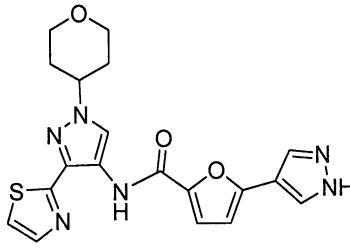
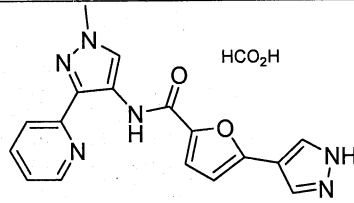
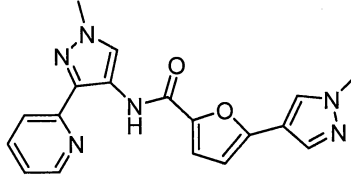
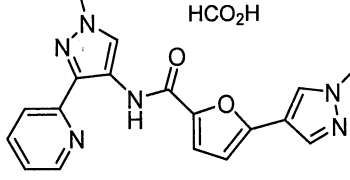
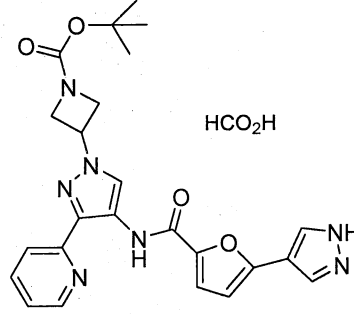
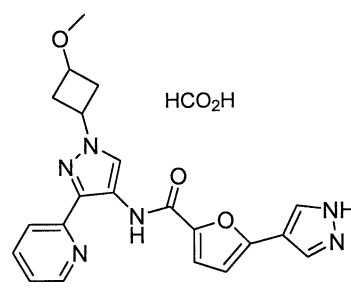
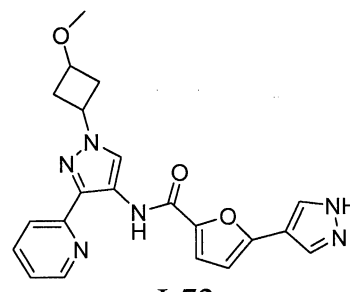
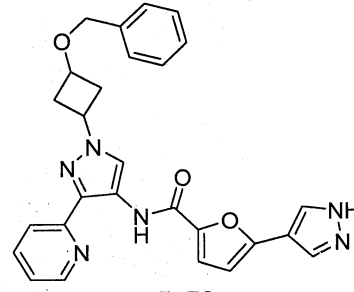
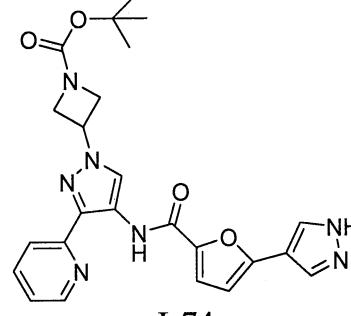
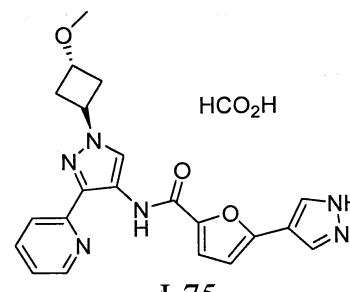
Một số hợp chất ví dụ có công thức 1 bao gồm:

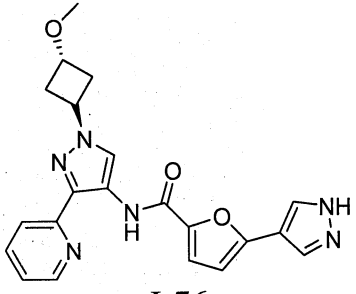
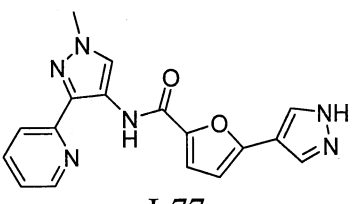
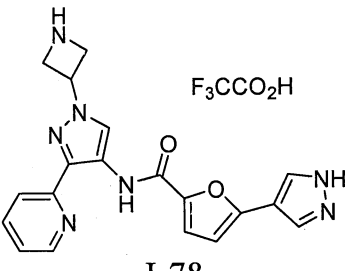
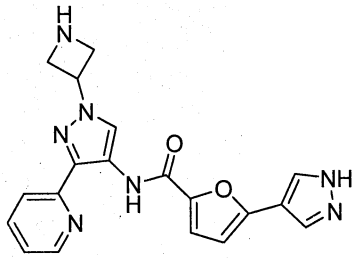
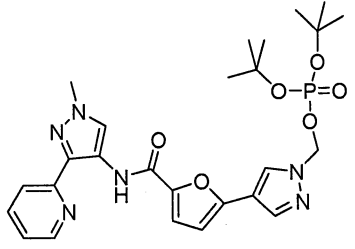
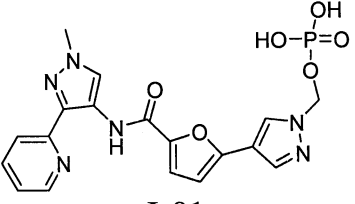
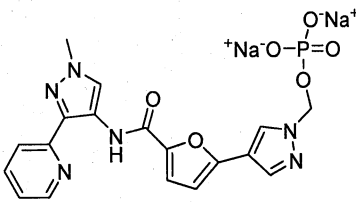
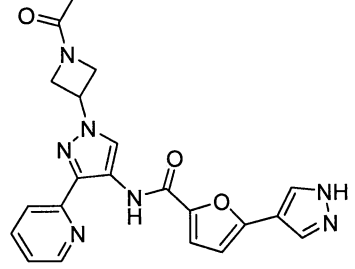
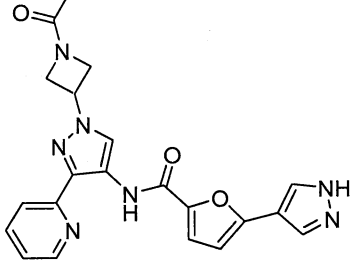
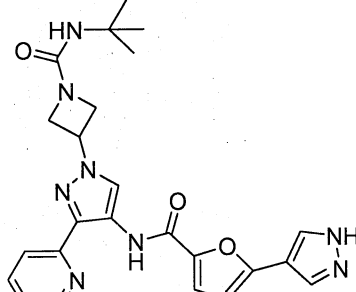
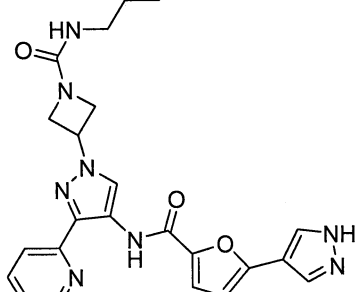
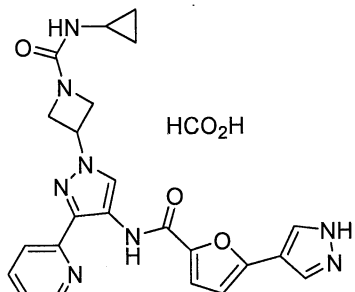
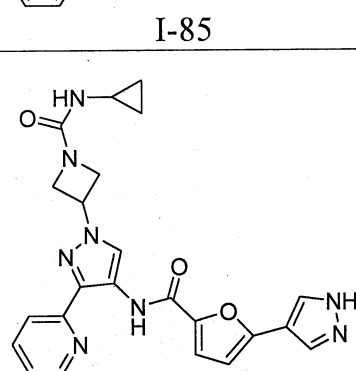
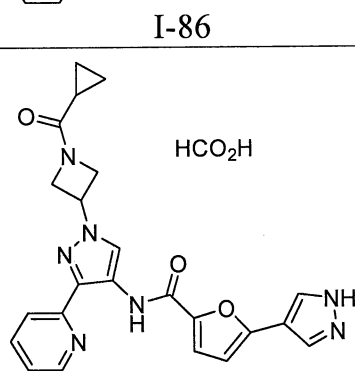
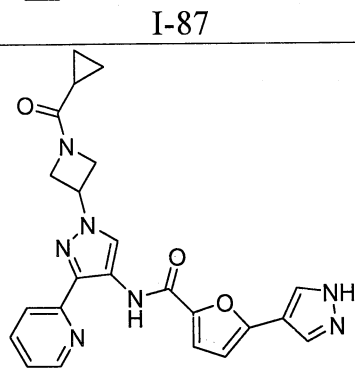


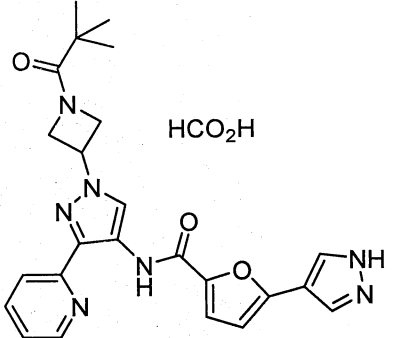
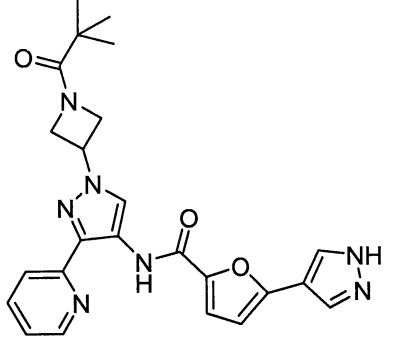
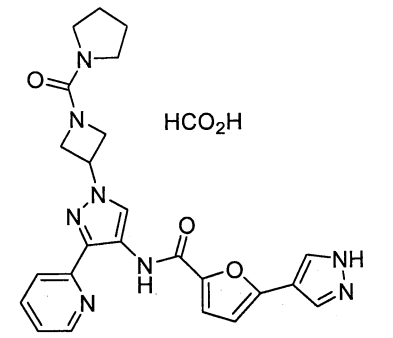
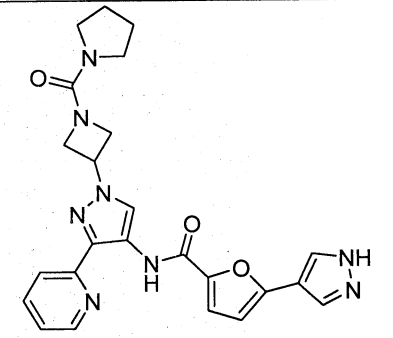
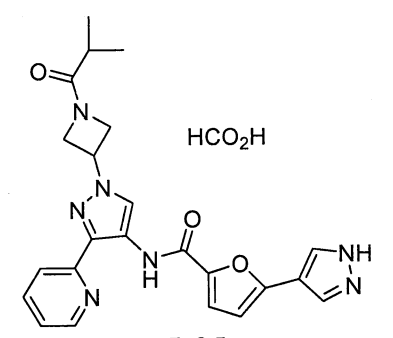
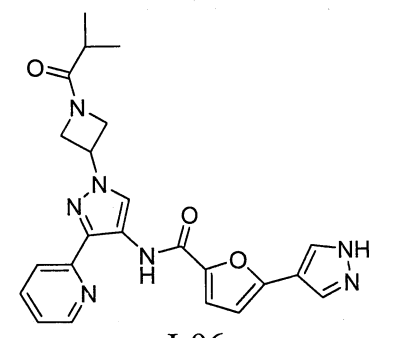
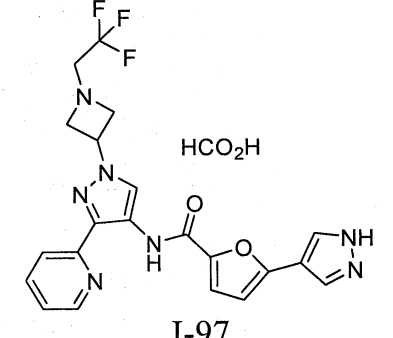
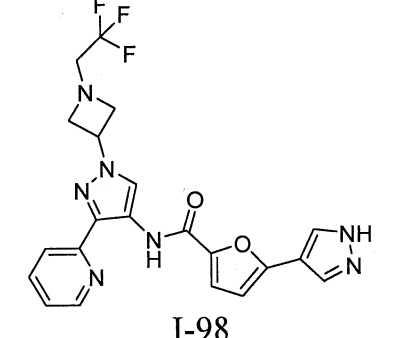
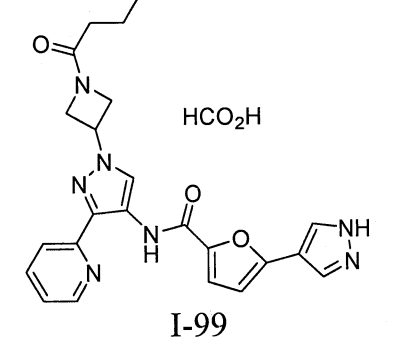
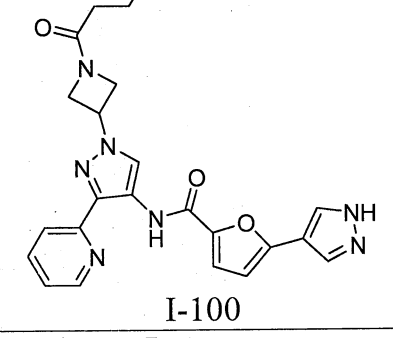
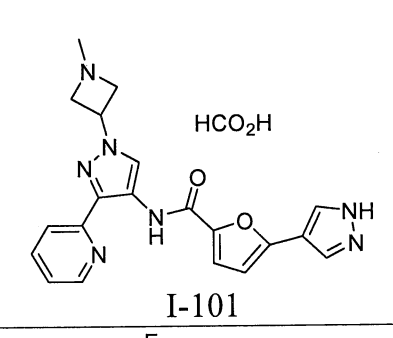
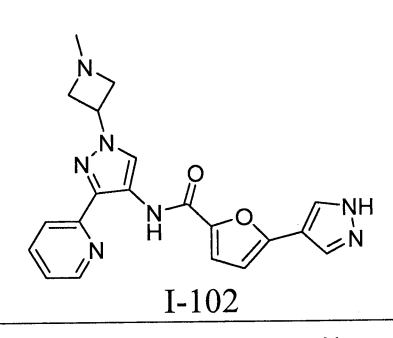
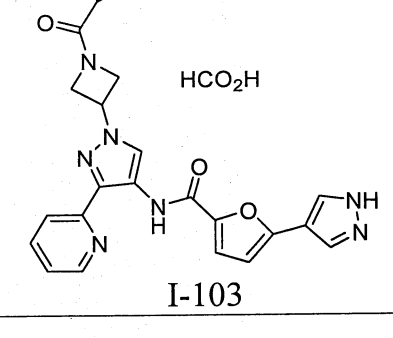
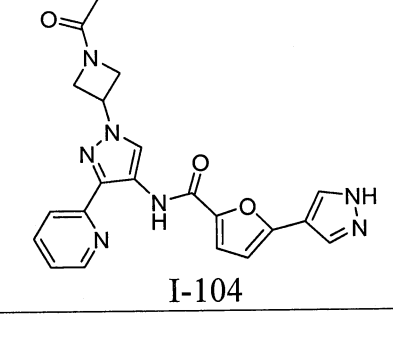
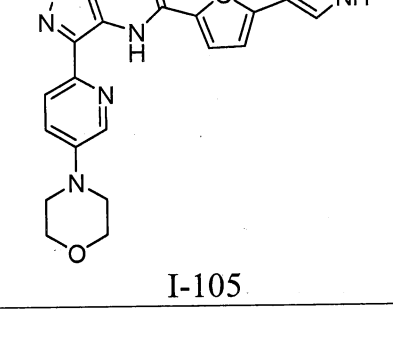
 I-13	 I-14	 I-15
 I-16	 I-17	 I-18
 I-19	 I-20	 I-21
 I-22	 I-23	 I-24
 I-25	 I-26	 I-27

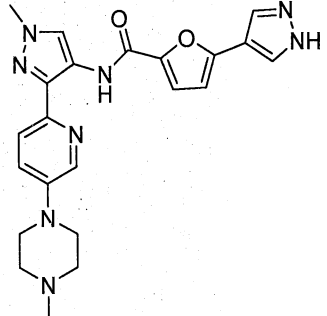
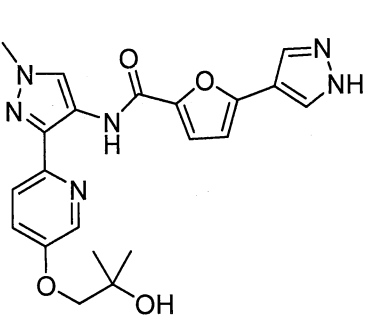
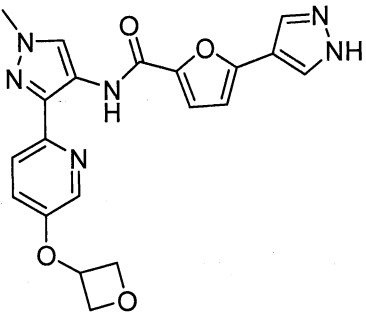
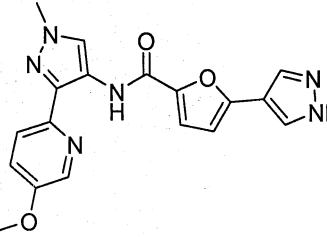
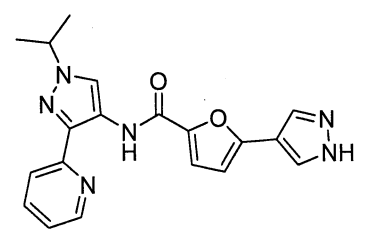
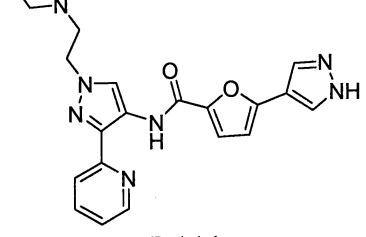
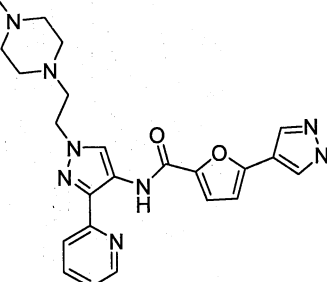
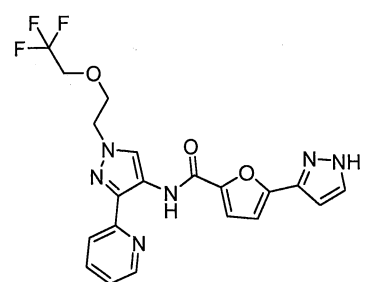
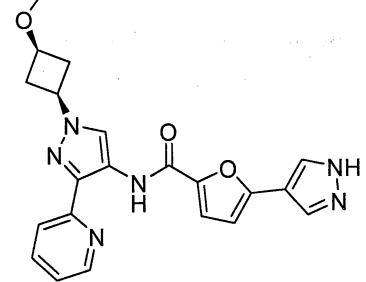
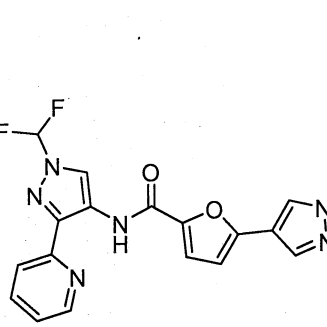
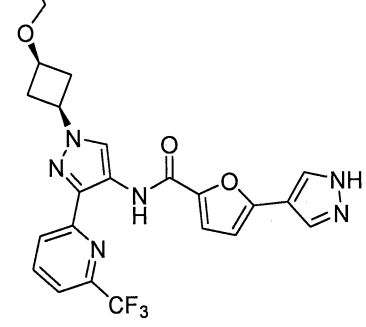
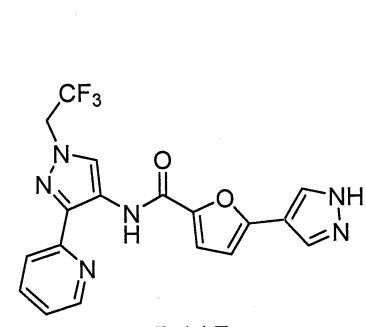
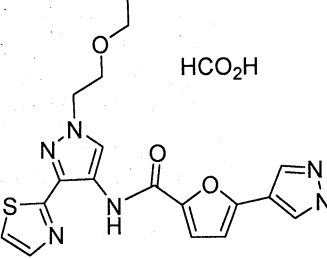
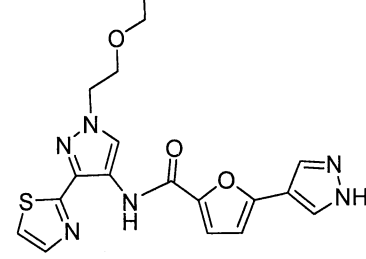
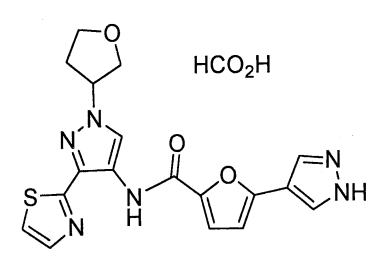
 I-28	 I-29	 I-30
 I-31	 I-32	 I-33
 I-34	 I-35	 I-36
 I-37	 I-38	 I-39
 I-40	 I-41	 I-42
 I-43	 I-44	 I-45

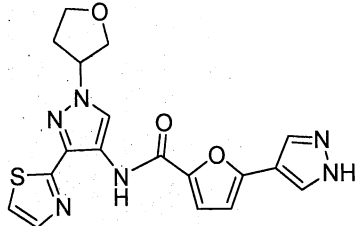
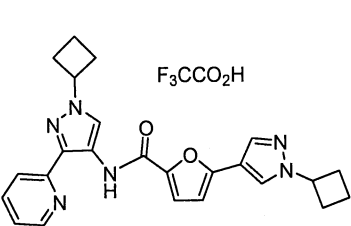
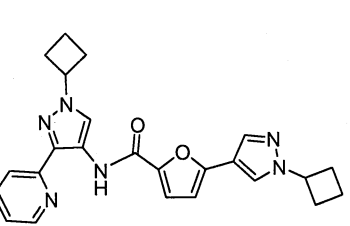
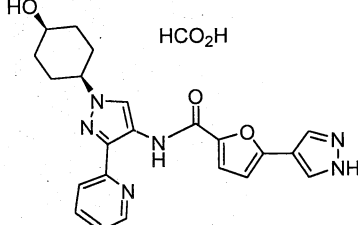
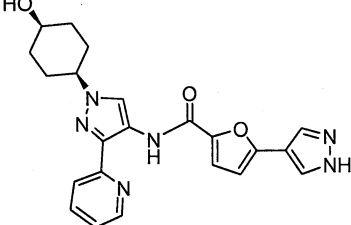
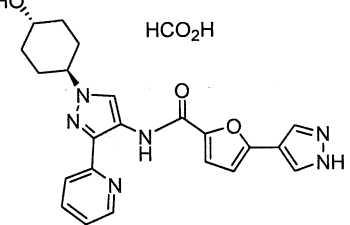
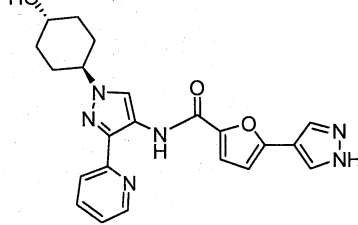
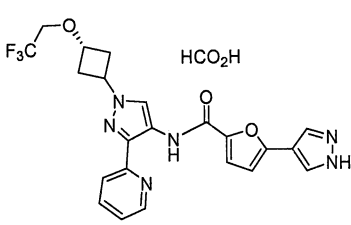
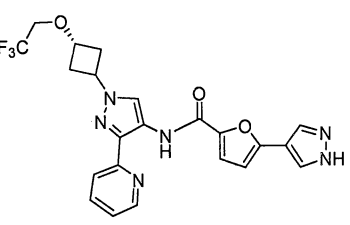
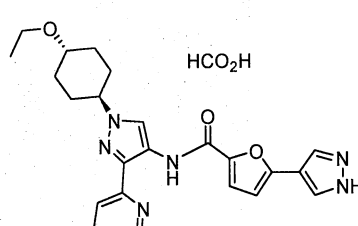
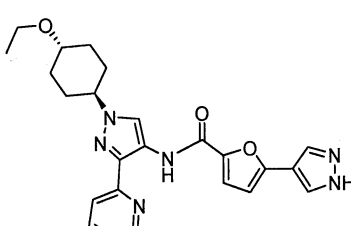
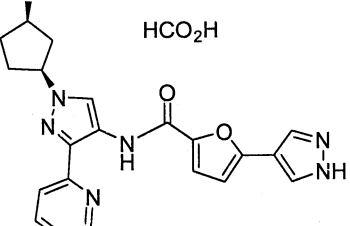
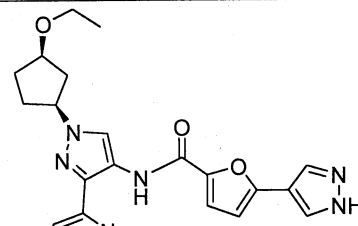
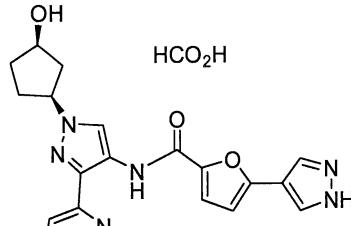
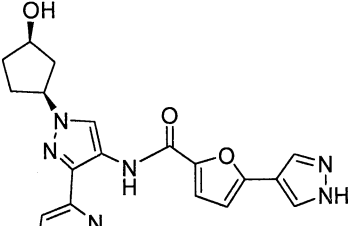
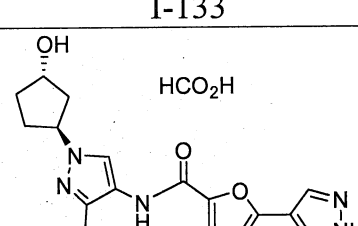
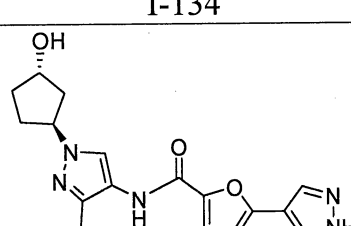
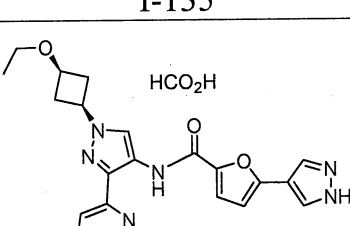
 I-46	 I-47	 I-48
 I-49	 I-50	 I-51
 I-52	 I-53	 I-54
 I-55	 I-56	 I-57
 I-58	 I-59	 I-60

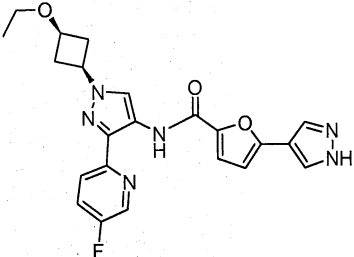
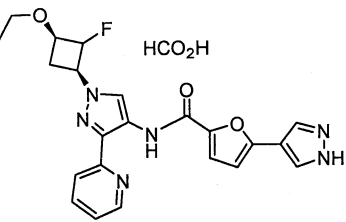
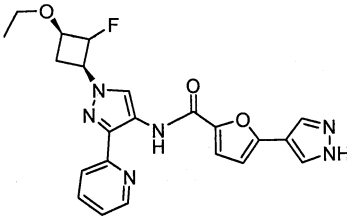
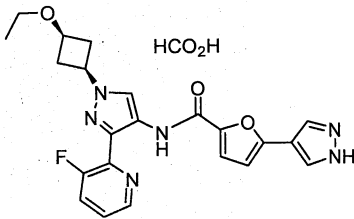
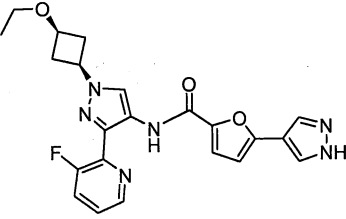
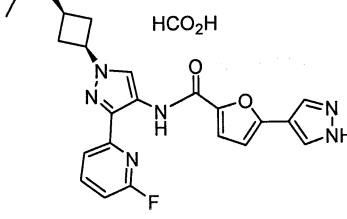
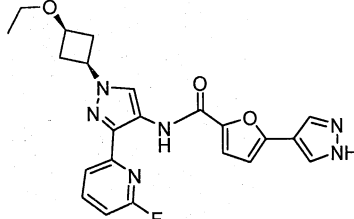
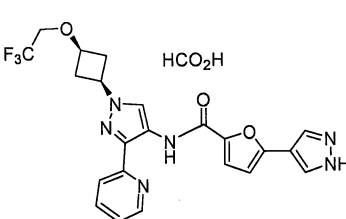
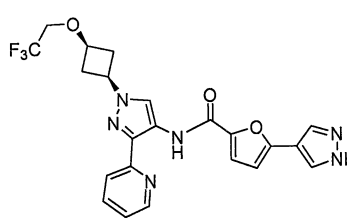
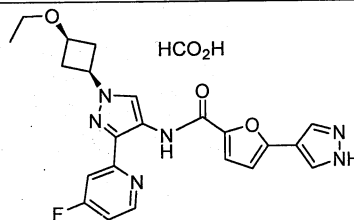
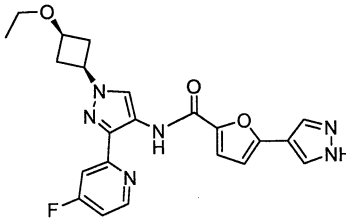
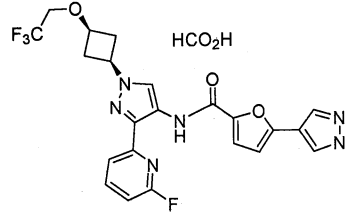
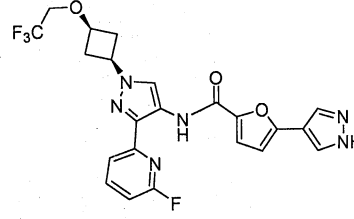
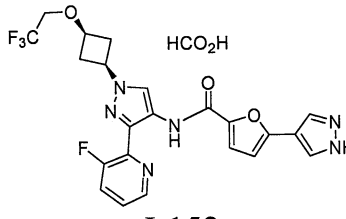
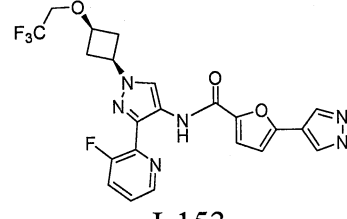
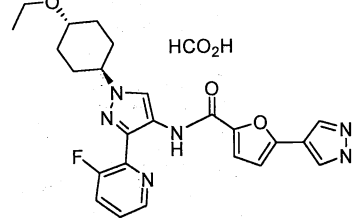
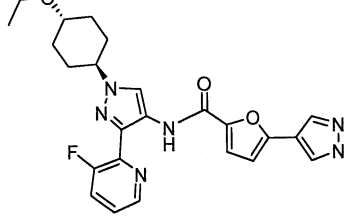
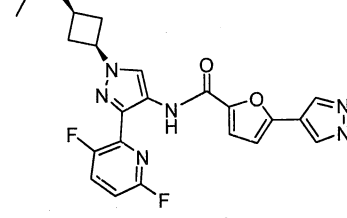
 I-61	 I-62	 I-63
 I-64	 I-65	 I-66
 I-67	 I-68	 I-69
 I-70	 I-71	 I-72
 I-73	 I-74	 I-75

 I-76	 I-77	 I-78
 I-79	 I-80	 I-81
 I-82	 I-83	 I-84
 I-85	 I-86	 I-87
 I-88	 I-89	 I-90

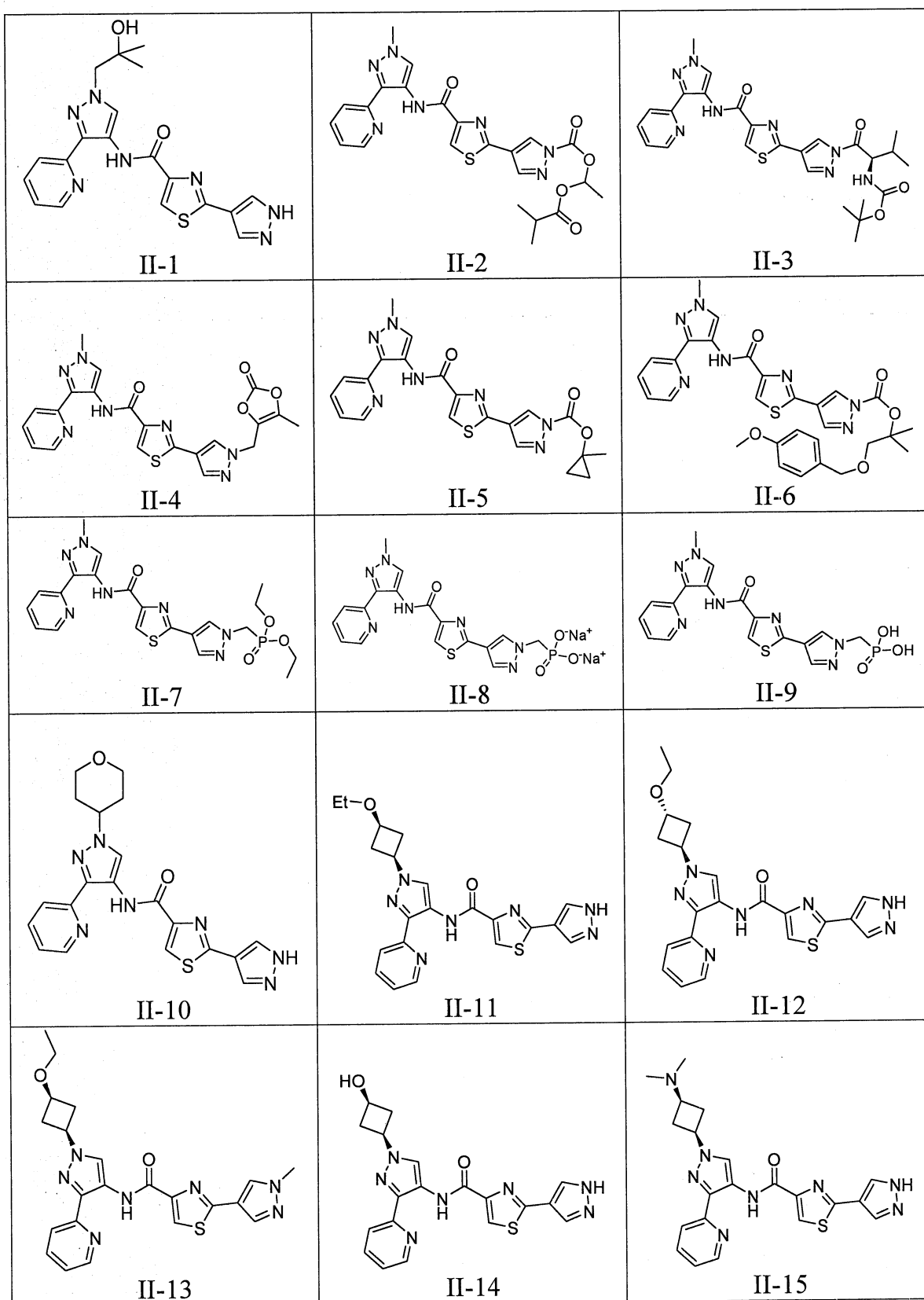
 HCO₂H I-91	 HCO₂H I-92	 HCO₂H I-93
 HCO₂H I-94	 HCO₂H I-95	 HCO₂H I-96
 HCO₂H I-97	 HCO₂H I-98	 HCO₂H I-99
 HCO₂H I-100	 HCO₂H I-101	 HCO₂H I-102
 HCO₂H I-103	 HCO₂H I-104	 I-105

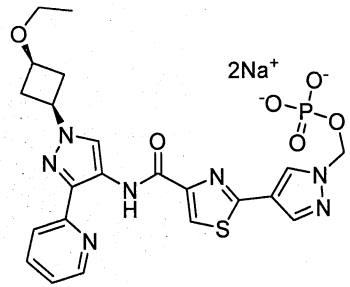
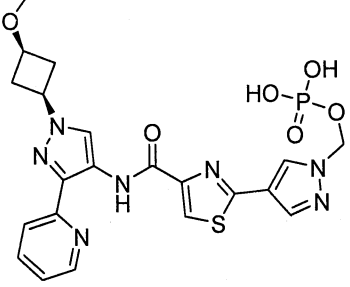
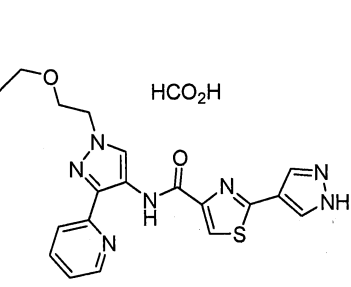
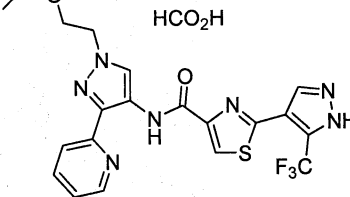
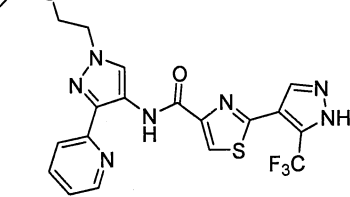
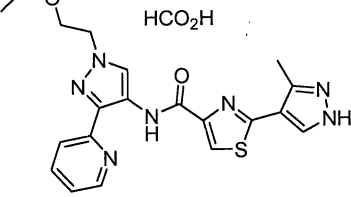
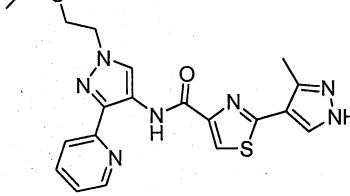
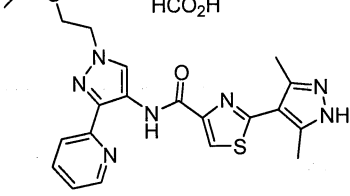
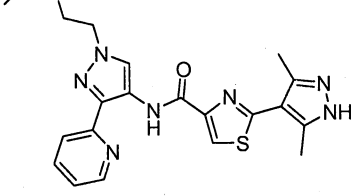
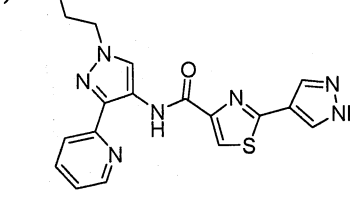
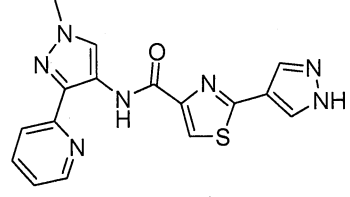
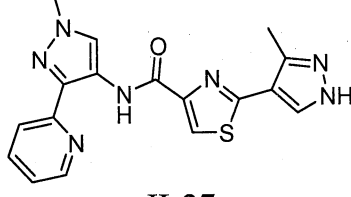
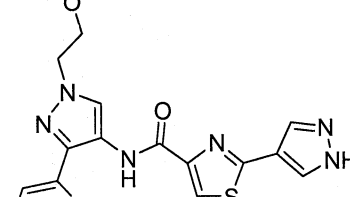
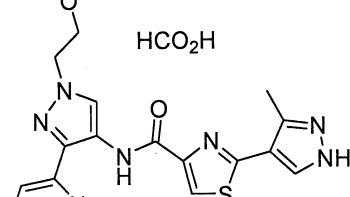
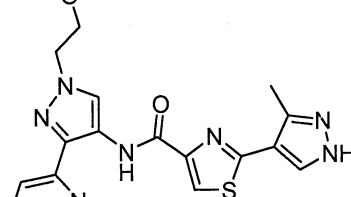
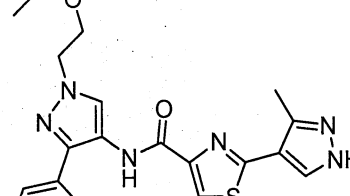
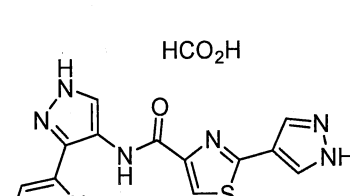
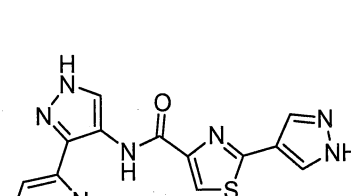
 I-106	 I-107	 I-108
 I-109	 I-110	 I-111
 I-112	 I-113	 I-114
 I-115	 I-116	 I-117
 I-118	 I-119	 I-120

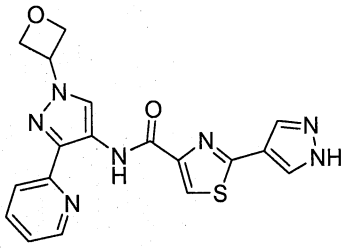
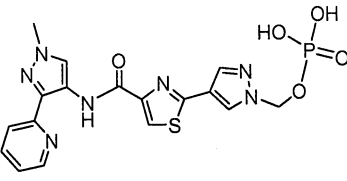
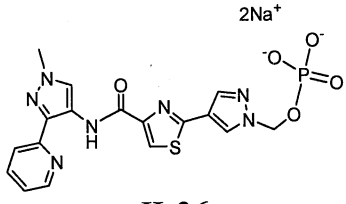
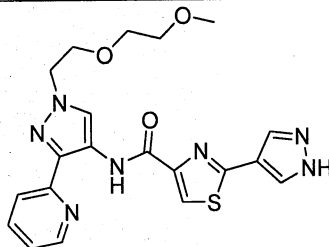
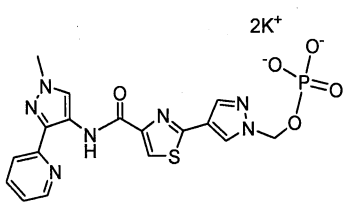
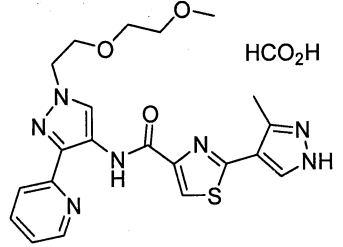
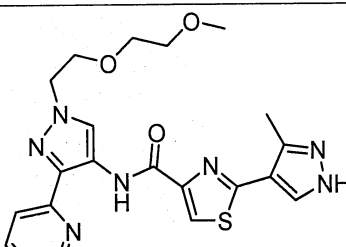
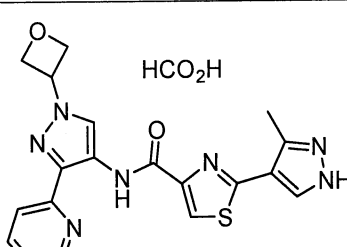
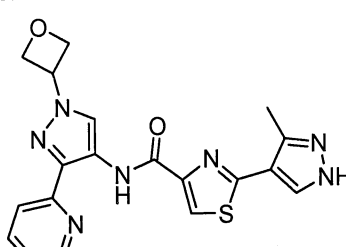
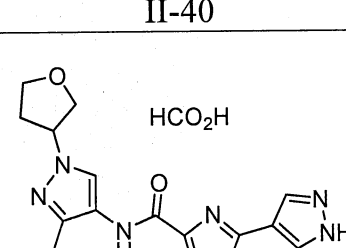
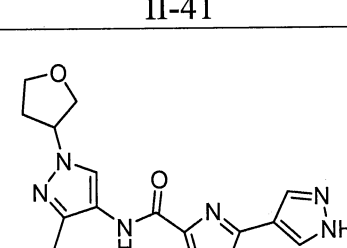
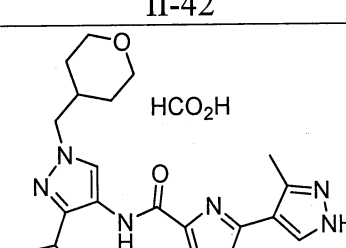
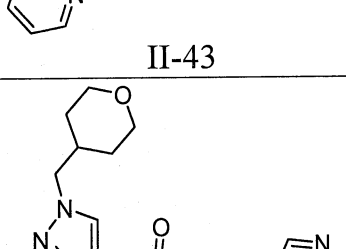
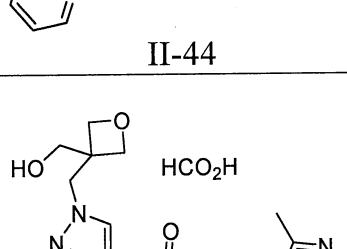
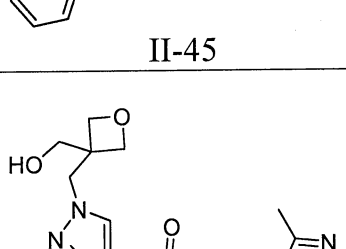
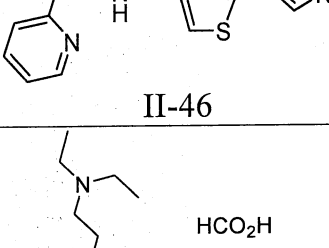
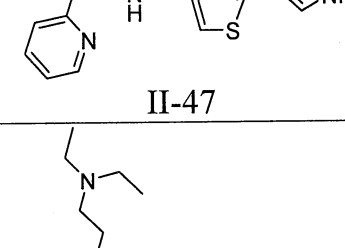
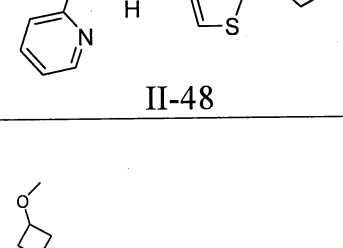
 I-121	 I-122	 I-123
 I-124	 I-125	 I-126
 I-127	 I-128	 I-129
 I-130	 I-131	 I-132
 I-133	 I-134	 I-135
 I-136	 I-137	 I-138

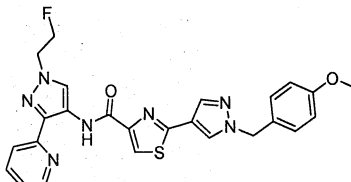
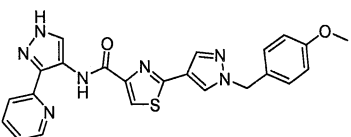
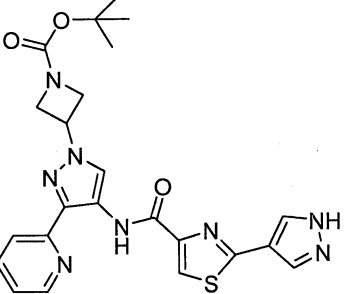
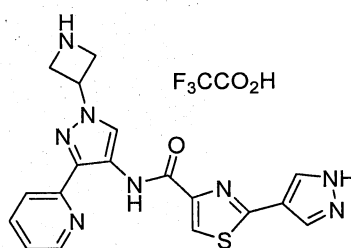
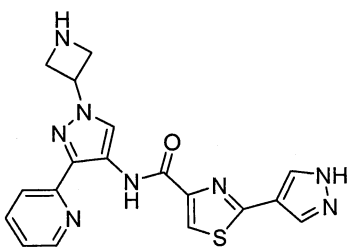
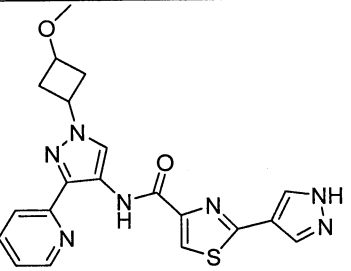
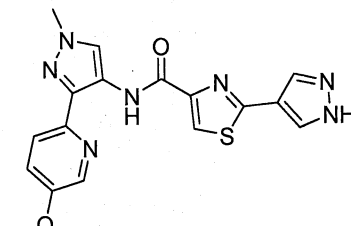
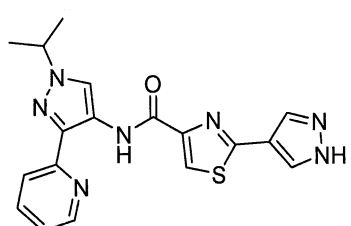
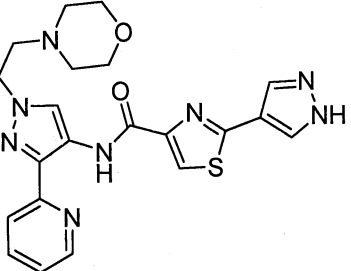
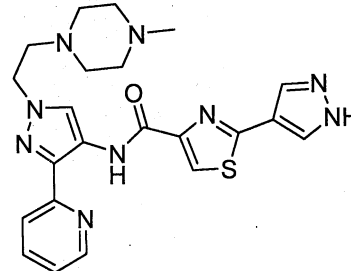
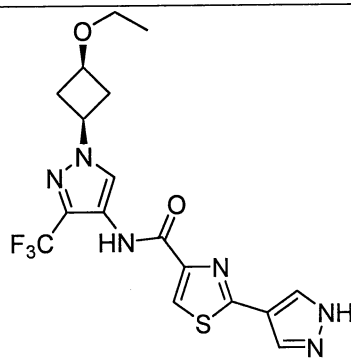
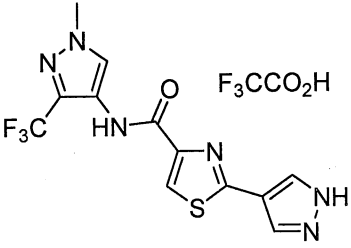
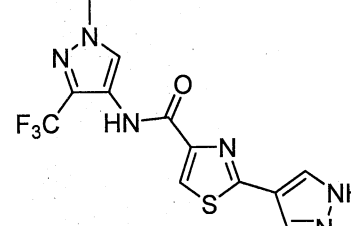
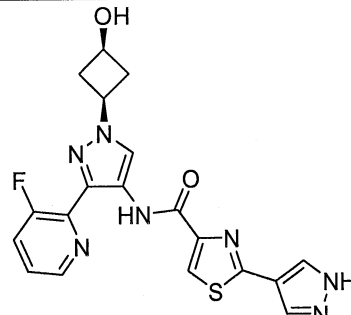
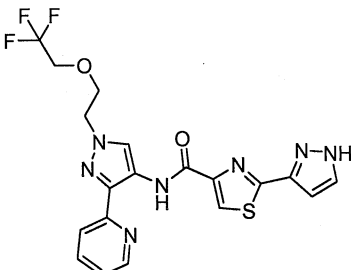
 I-139	 I-140	 I-141
 I-142	 I-143	 I-144
 I-145	 I-146	 I-147
 I-148	 I-149	 I-150
 I-151	 I-152	 I-153
 I-154	 I-155	 I-156

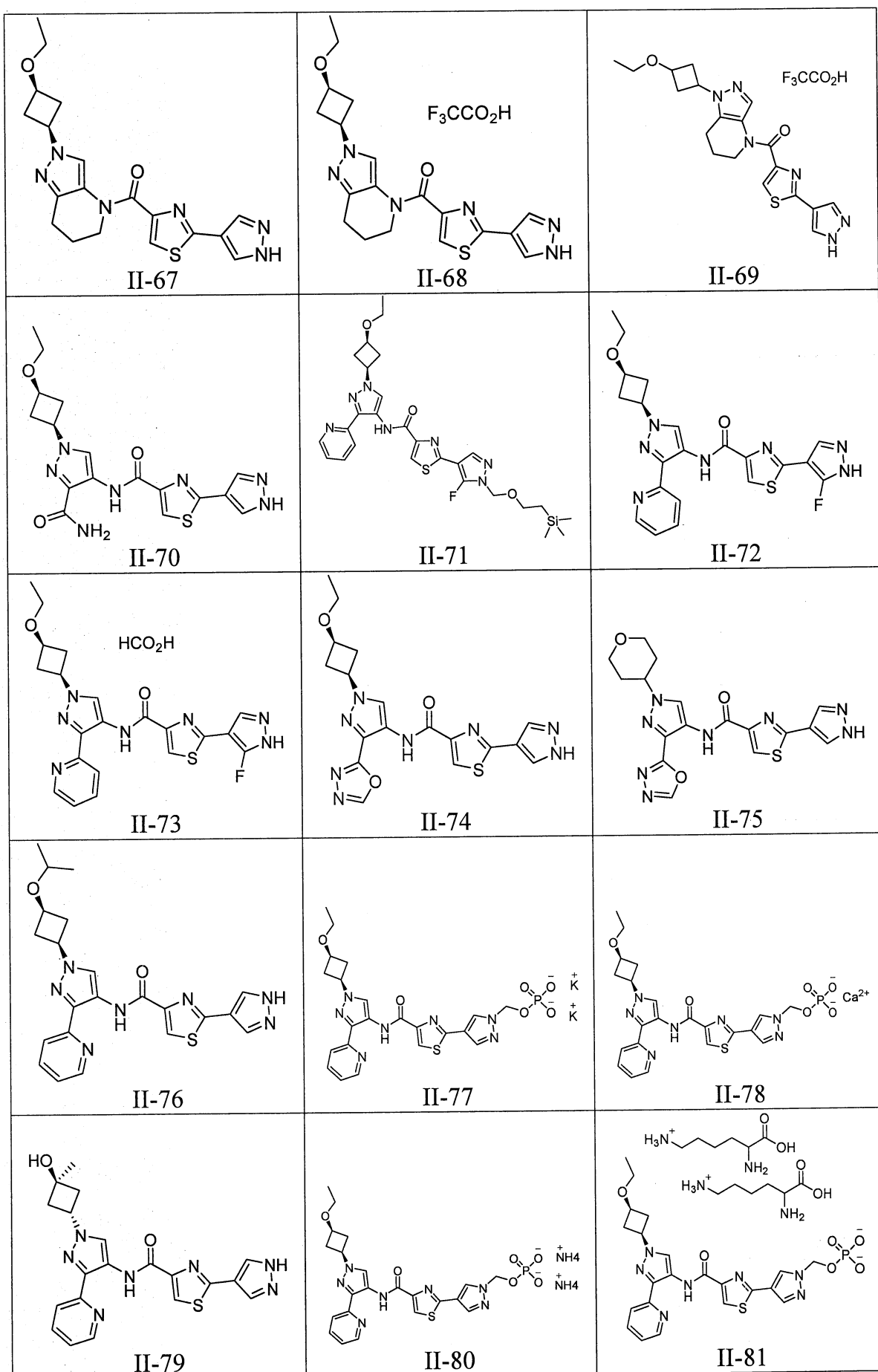
Theo phương án khác, hợp chất có công thức 1 được chọn từ:

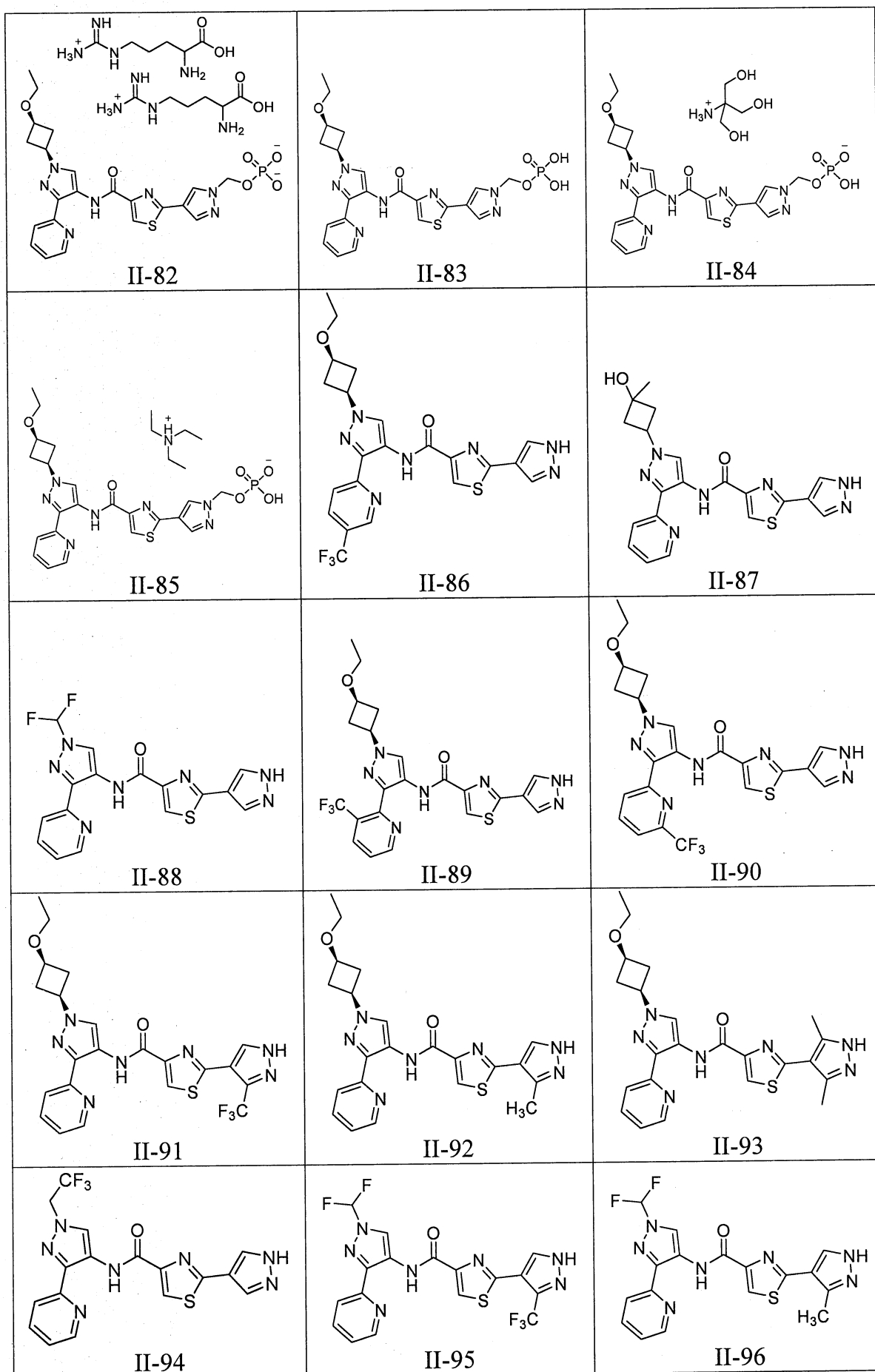


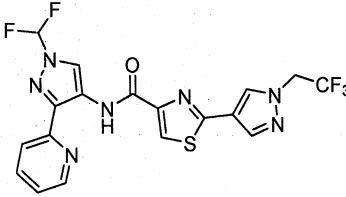
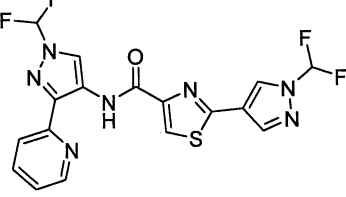
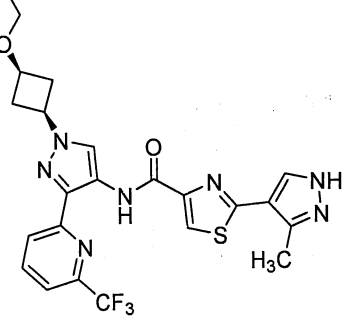
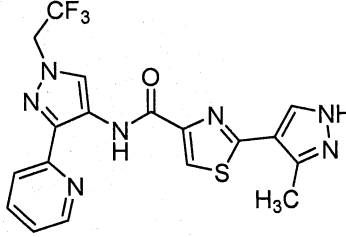
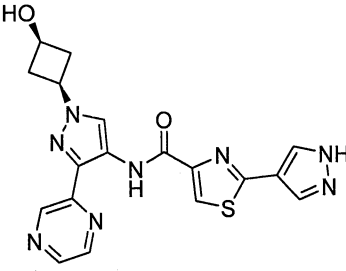
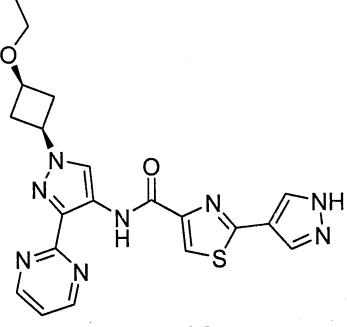
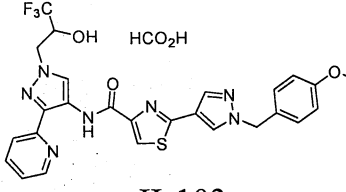
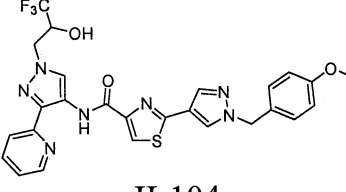
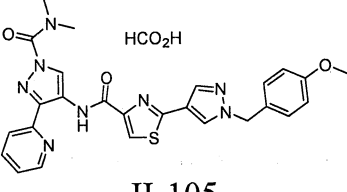
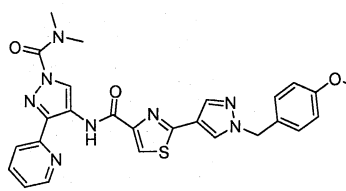
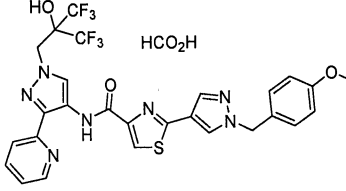
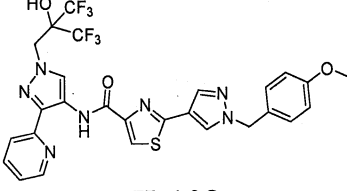
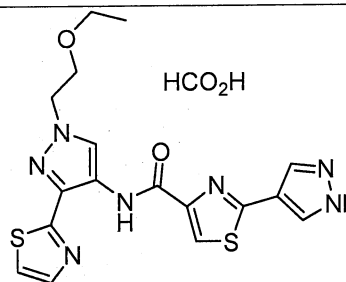
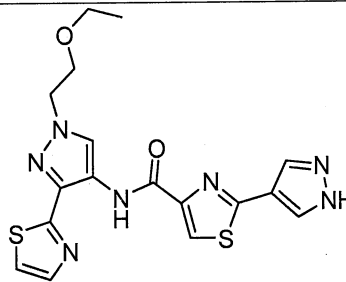
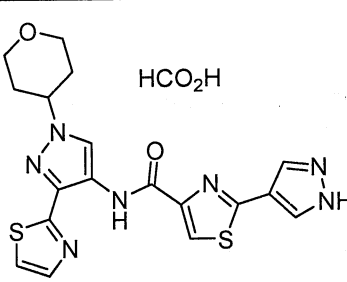
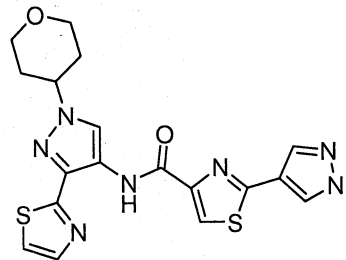
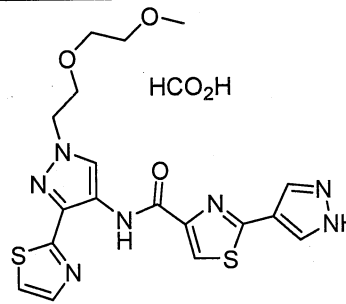
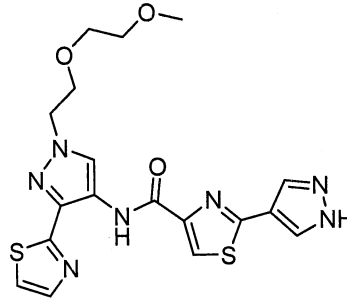
 II-16	 II-17	 II-18
 II-19	 II-20	 II-21
 II-22	 II-23	 II-24
 II-25	 II-26	 II-27
 II-28	 II-29	 II-30
 II-31	 II-32	 II-33

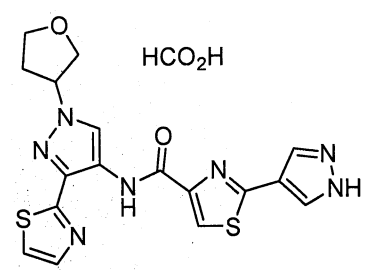
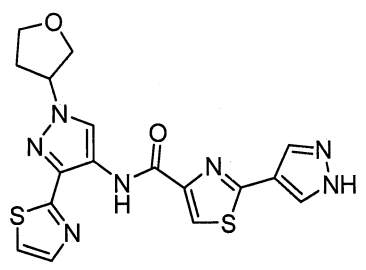
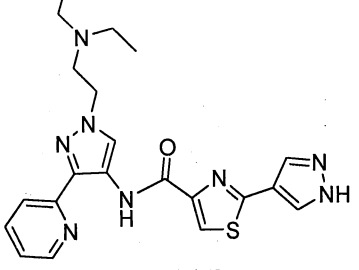
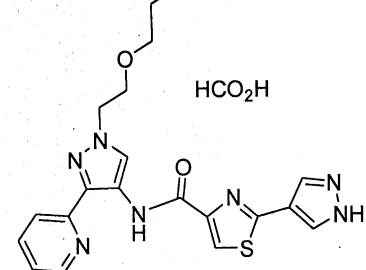
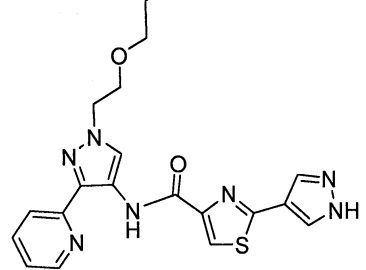
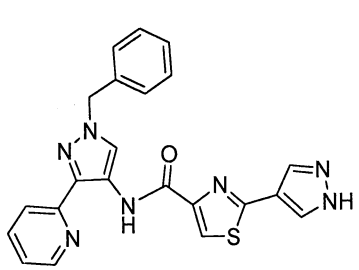
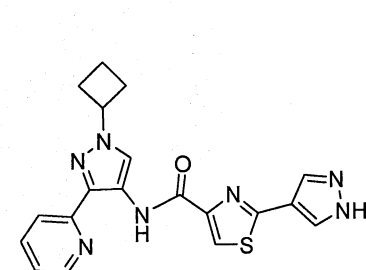
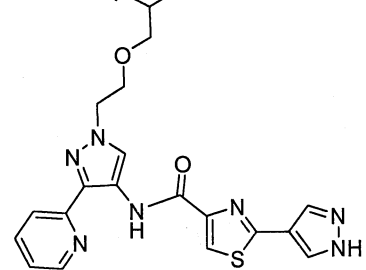
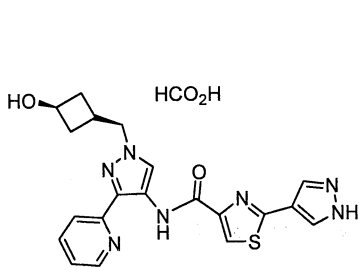
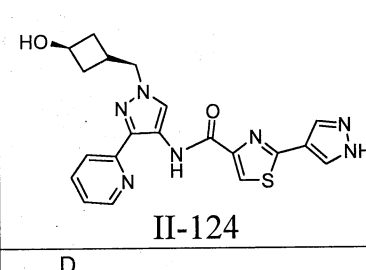
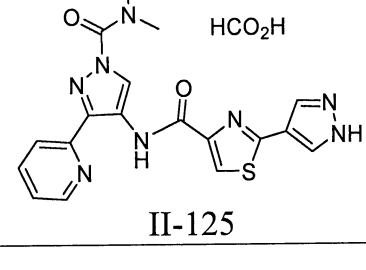
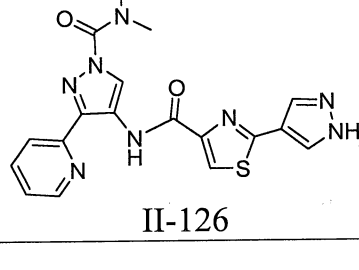
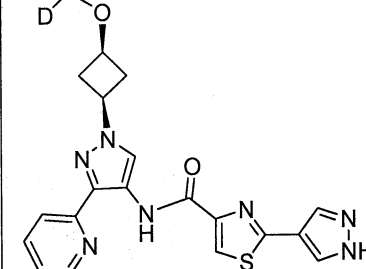
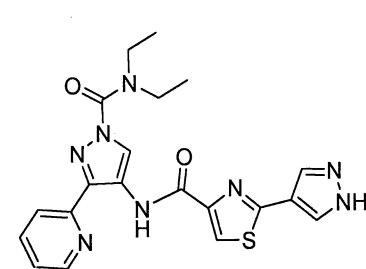
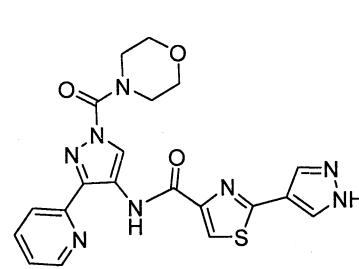
 II-34	 II-35	 II-36
 II-37	 II-38	 II-39
 II-40	 II-41	 II-42
 II-43	 II-44	 II-45
 II-46	 II-47	 II-48
 II-49	 II-50	 II-51

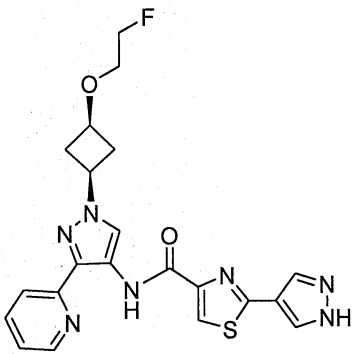
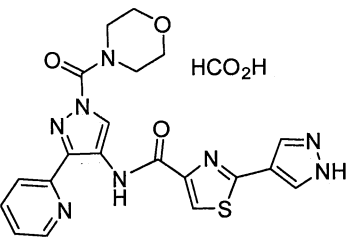
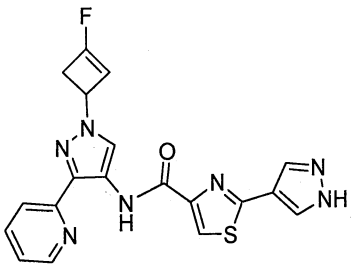
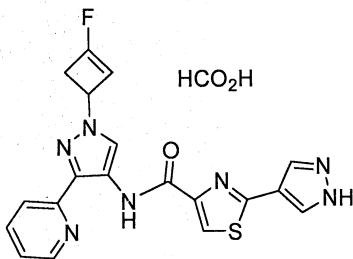
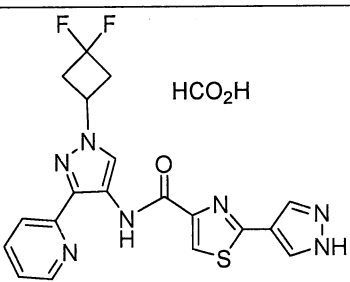
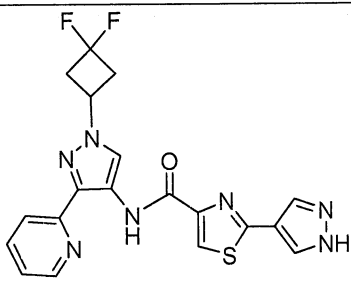
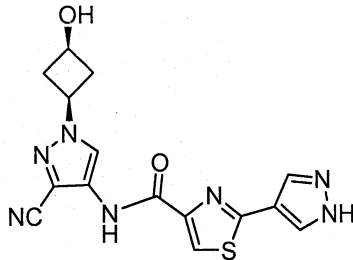
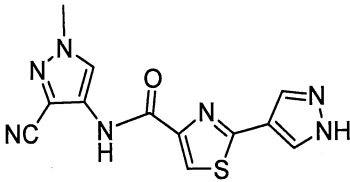
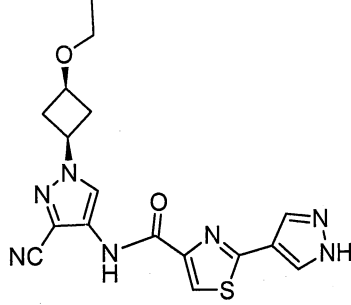
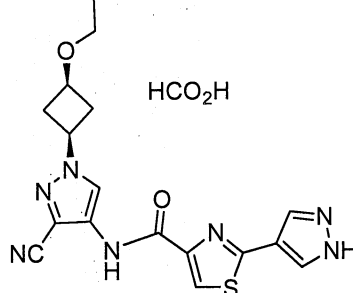
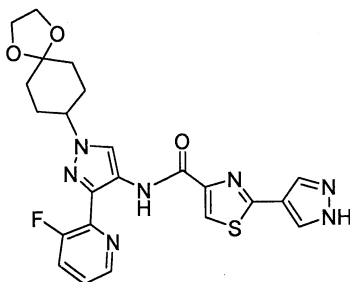
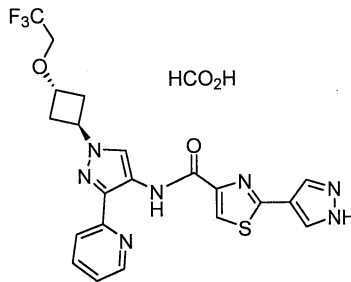
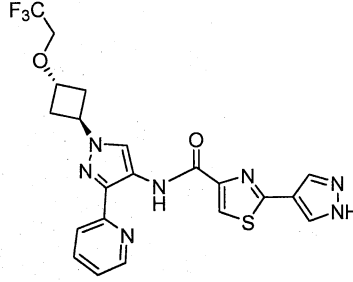
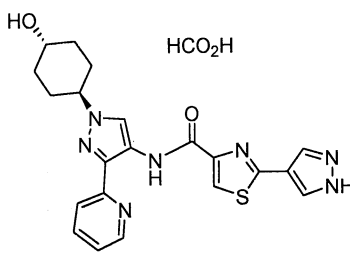
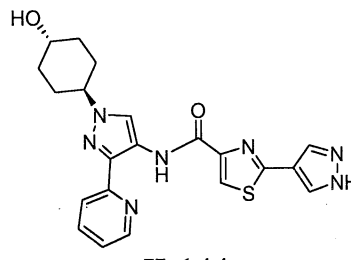
 II-52	 II-53	 II-54
 II-55	 II-56	 II-57
 II-58	 II-59	 II-60
 II-61	 II-62	 II-63
 II-64	 II-65	 II-66

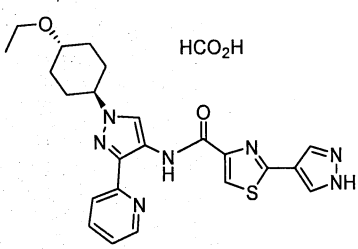
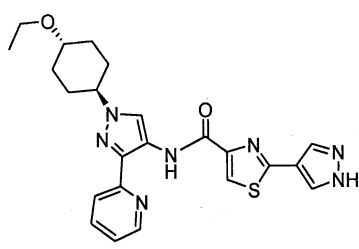
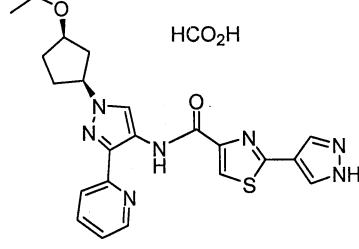
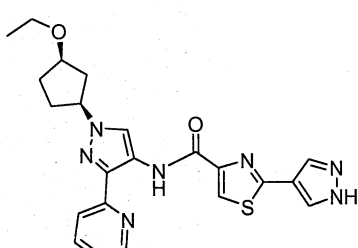
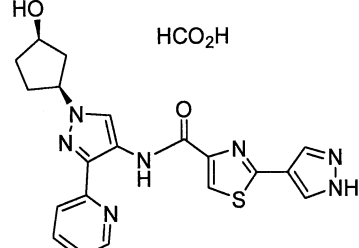
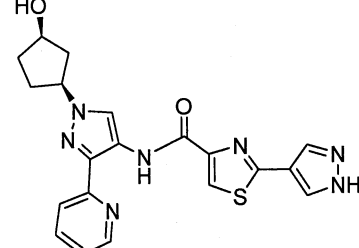
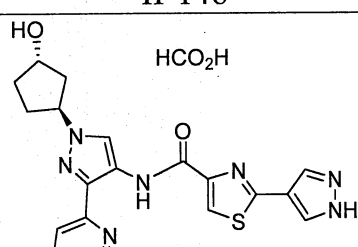
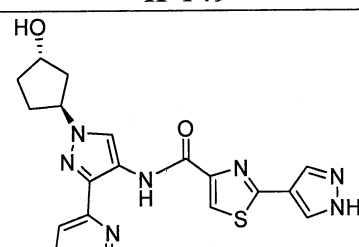
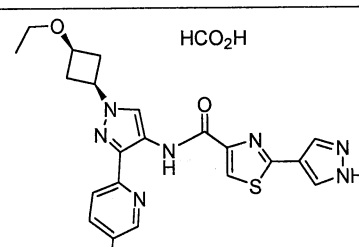
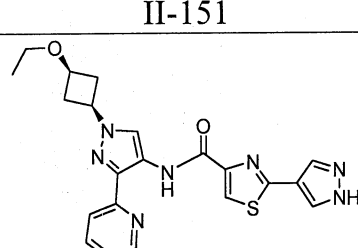
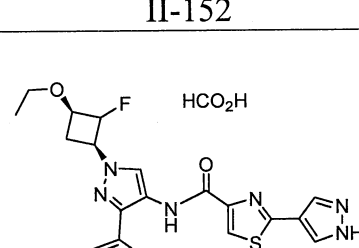
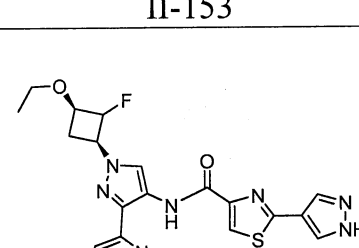
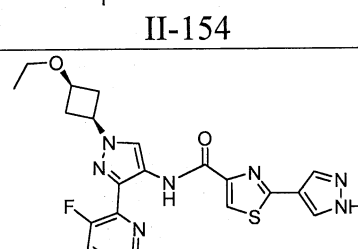
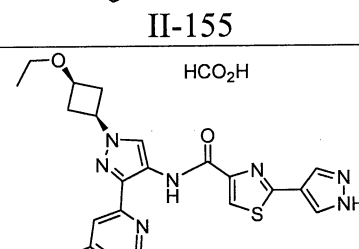
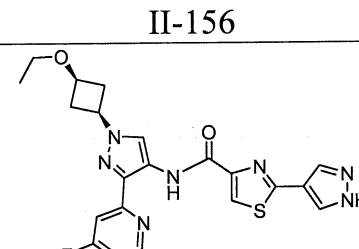
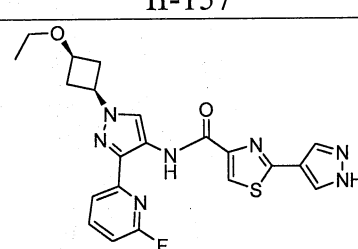
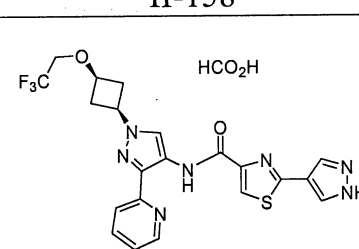
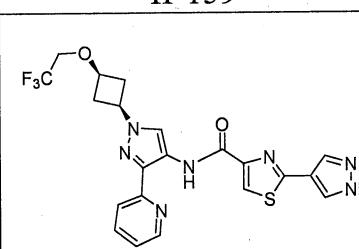


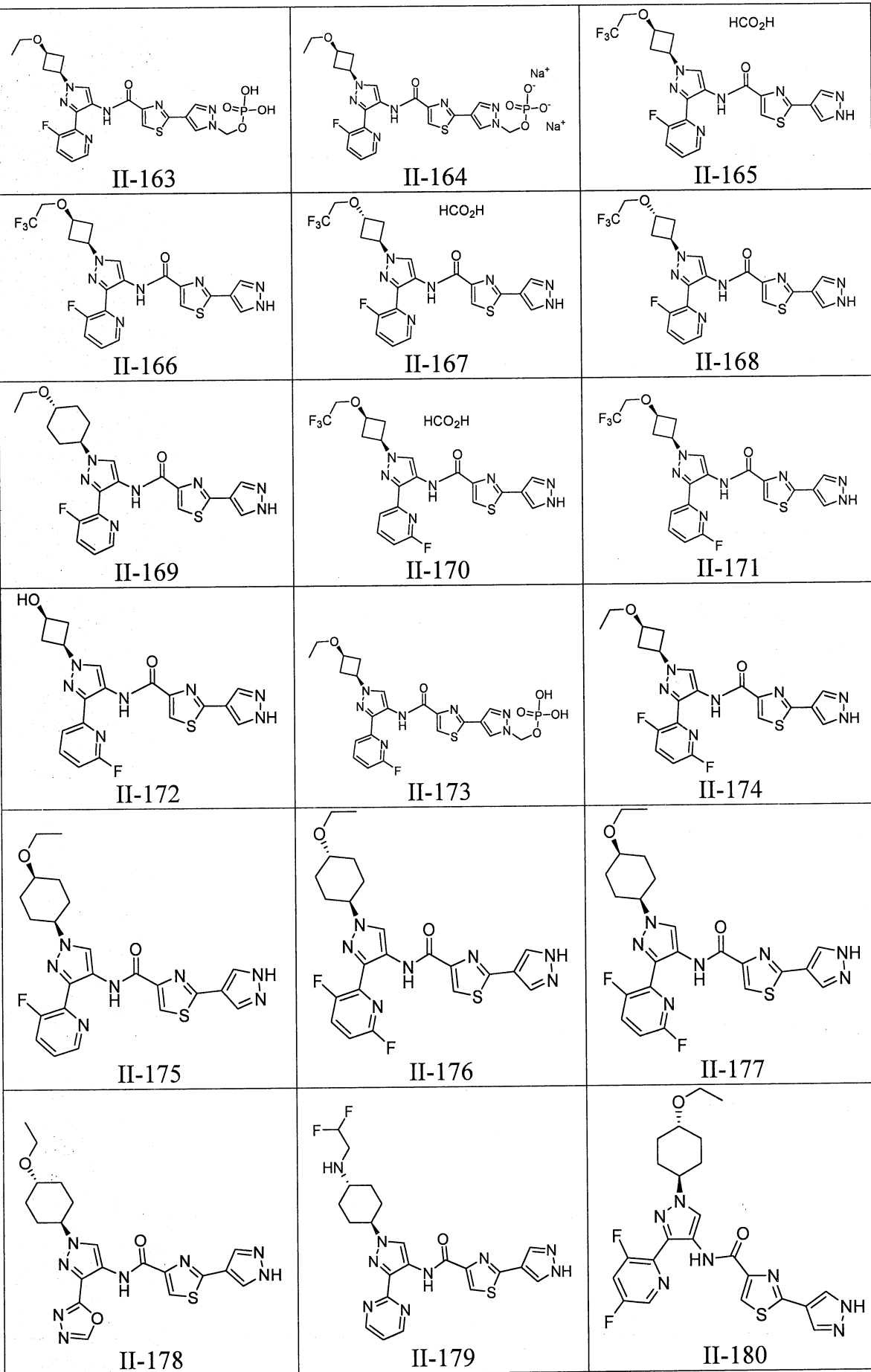


 II-97	 II-98	 II-99
 II-100	 II-101	 II-102
 II-103	 II-104	 II-105
 II-106	 II-107	 II-108
 II-109	 II-110	 II-111
 II-112	 II-113	 II-114

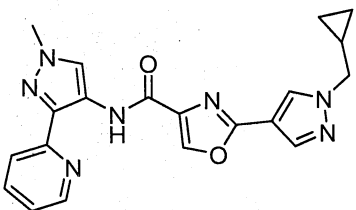
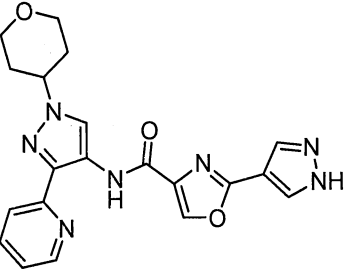
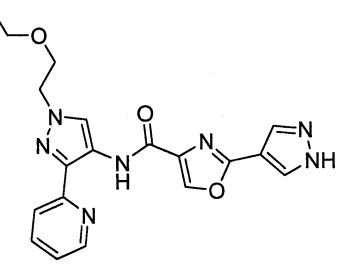
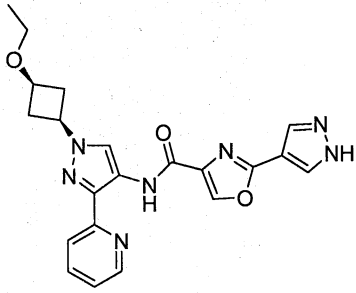
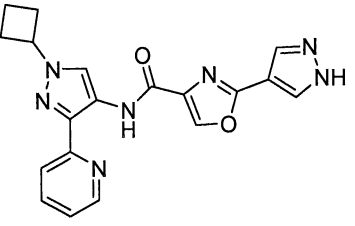
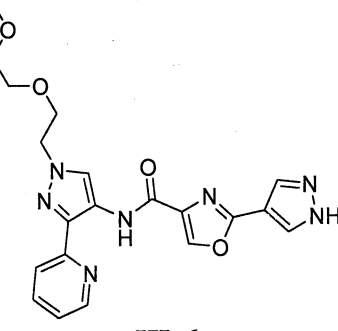
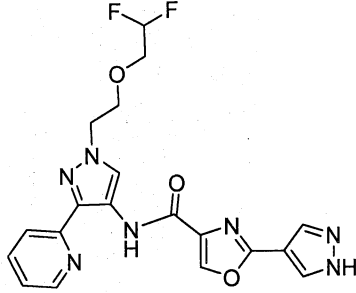
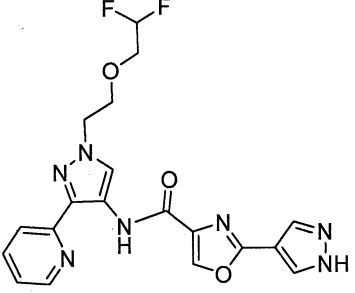
 II-115	 II-116	 II-117
 II-118	 II-119	 II-120
 II-121	 II-122	 II-123
 II-124	 II-125	 II-126
 II-127	 II-128	 II-129

 II-130	 II-131	 II-132
 II-133	 II-134	 II-135
 II-136	 II-137	 II-138
 II-139	 II-140	 II-141
 II-142	 II-143	 II-144

 II-145	 II-146	 II-147
 II-148	 II-149	 II-150
 II-151	 II-152	 II-153
 II-154	 II-155	 II-156
 II-157	 II-158	 II-159
 II-160	 II-161	 II-162



Theo phương án khác, hợp chất có công thức 1 được chọn từ:

 III-1	 III-2	 III-3
 III-4	 III-5	 III-6
 III-7	 III-8	

Hợp chất ví dụ có công thức 1 bao gồm:

I-1: N-(1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit 2,2,2-trifloaxetat;

I-2: N-(1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-3: N-(1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-4: *tert*-butyl 4-(5-((1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat;

I-5: N-(1-(2-metoxetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-6: axit N-(1-(2-metoxýetyl)-3-(pyridín-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit formic;

I-7: N-(1-(2-metoxýetyl)-3-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-8: N-(1-(2-metoxýetyl)-3-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-9: N-(1-(2-metoxýetyl)-3-(pyridín-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-10: di-*tert*-butyl ((4-(5-((1-(2-metoxýetyl)-3-(pyridín-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl) phosphat;

I-11: *tert*-butyl ((4-(5-((1-(2-metoxýetyl)-3-(pyridín-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl) hydro phosphat;

I-12: (4-(5-((1-(2-metoxýetyl)-3-(pyridín-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat;

I-13: N-(1-(2-metoxýetyl)-3-(pyridín-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-14: natri (4-(5-((1-(2-metoxýetyl)-3-(pyridín-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat;

I-15: N-(1-(2-hydroxyetyl)-3-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-16: N-(1-(2-(2-metoxýetoxy)etyl)-3-(pyridín-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-17: muôi N-(1-(2-(2-metoxýetoxy)etyl)-3-(pyridín-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit hydroclorua;

I-18: N-(1-(2-(2-metoxýetoxy)etyl)-3-(pyridín-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-19: 1-(isobutyryloxy)etyl 4-(5-((1-(2-metoxýetyl)-3-(pyridín-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat;

I-20: *tert*-butyl (S)-(1-(4-(5-((1-(2-methoxyethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)carbamate;

I-21: 1-methylcyclopropyl 4-(5-((1-(2-methoxyethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylate;

I-22: 1-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylpropan-2-yl 4-(5-((1-(2-methoxyethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylate;

I-23: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamide;

I-24: 5-(5-nitro-1H-pyrazol-3-yl)-N-(1-(propoxymethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamide;

I-25: N-(1-(oxetan-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamide;

I-26: 5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(oxetan-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamide;

I-27: N-(1-((1,3-trans)-3-ethoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamide;

I-28: N-(1-((1,3-cis)-3-ethoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamide;

I-29: N-(1-((1,3-cis)-3-ethoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamide;

I-30: 5-(3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(oxetan-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamide;

I-31: N-(1-((1,3-cis)-3-ethoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamide;

I-32: N-(1-((1,3-cis)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamide;

I-33: N-(1-((1*s*,3*s*)-3-(dimethylamino)xyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamide;

I-34: N-(1-((1s,3s)-3-(dimethylamino)cyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-35: muối bis-natri (4-(5-((1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat;

I-36: (4-(5-((1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat;

I-37: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-38: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-39: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-40: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-41: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-42: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-43: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1-isopentyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-44: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1-isopentyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-45: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-46: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-47: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-48: 5-(1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-49: 5-(1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-50: N-(2-(2-metoxyetoxy)etyl)-5-(1-(2-(2-metoxyetoxy)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(2-(2-metoxyetoxy)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-51: N-(2-(2-metoxyetoxy)etyl)-5-(1-(2-(2-metoxyetoxy)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(2-(2-metoxyetoxy)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-52: 5-(1-(2-(2-metoxyetoxy)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(2-(2-metoxyetoxy)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-53: 5-(1-(2-(2-metoxyetoxy)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(2-(2-metoxyetoxy)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-54: (4-(5-((1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyle)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat;

I-55: natri (4-(5-((1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyle)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat;

I-56: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-57: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-58: 5-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-59: 5-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-60: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-61: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-62: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-63: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-64: N-(1-(2-(2-metoxietoxy)etyl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-65: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-66: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-67: N-{1-Metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, muối format;

I-68: 5-(1-Metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-{1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}furan-2-carboxamit;

I-69: 5-(1-Metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-{1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}furan-2-carboxamit, muối format;

I-70: *tert*-Butyl-3-[4-{5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamido}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-1-carboxylat, muối format;

I-71: N-{1-(3-Metoxixyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, muối format, chất đồng phân Cis;

I-72: N-{1-(3-Metoxixyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, chất đồng phân Cis;

I-73: N-{1-(3-Benzyloxy)xyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, chất đồng phân Trans;

I-74: *tert*-Butyl-3-[4-{5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamido}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-1-carboxylat;

I-75: N-(1-((1s,3s)-3-metoxixyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-76: N-(1-((1s,3s)-3-metoxycyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-77: N-{1-Metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, bazo tų do;

I-78: N-{1-(azetidin-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, muđi TFA;

I-79: N-{1-(azetidin-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-80: Di-*tert*-butyl-[[4-{4-(5-((1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl}metyl] phosphat;

I-81: [4-{5-((1-Metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2yl}-1H-pyrazol-1-yl]metyl dihydro phosphat;

I-82: Natri [4-{5-((1-Metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl}-1H-pyrazol-1-yl]metyl phosphat;

I-83: N-{1-(1-Axetylazetidin-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, bazo tų do;

I-84: 3-[4-{5-(1H-Pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamido}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(*tert*-butyl)azetidin-1-carboxamit, bazo tų do;

I-85: 3-[4-{5-(1H-Pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamido}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-isopropylazetidin-1-carboxamit, bazo tų do;

I-86: 3-[4-{5-(1H-Pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamido}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-propylazetidin-1-carboxamit, bazo tų do.

I-87: 3-[4-{5-(1H-Pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamido}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-xyclopropylazetidin-1-carboxamit, muđi format;

I-88: 3-[4-{5-(1H-Pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamido}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-xyclopropylazetidin-1-carboxamit;

I-89: N-[1-{1-(xyclopropancarbonyl)azetidin-3-yl}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, muđi format;

I-90: N-[1-{1-(cyclopropanecarbonyl)azetidin-3-yl}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamid;

I-91: N-[1-{1-Pivaloylazetidin-3-yl}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamid, muối format;

I-92: N-[1-{1-Pivaloylazetidin-3-yl}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamid;

I-93: 5-(1H-Pyrazol-4-yl)-N-{3-(pyridin-2-yl)-1-(pyrrolidin-1-carbonyl)azetidin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamid, muối format;

I-94: 5-(1H-Pyrazol-4-yl)-N-{3-(pyridin-2-yl)-1-(pyrrolidin-1-carbonyl)azetidin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamid;

I-95: N-[1-{1-Isobutyrylazetidin-3-yl}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamid, muối format;

I-96: N-[1-{1-Isobutyrylazetidin-3-yl}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamid;

I-97: N-(1H-Pyrazol-4-yl)-N-{3-(pyridin-2-yl)-1-{1-(2,2,2-trifluoethyl)azetidin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl}furan-2-carboxamid, muối TFA;

I-98: N-(1H-Pyrazol-4-yl)-N-{3-(pyridin-2-yl)-1-{1-(2,2,2-trifluoethyl)azetidin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl}furan-2-carboxamid;

I-99: N-[1-{1-Butyrylazetidin-3-yl}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamid, muối format;

I-100: N-[1-{1-Butyrylazetidin-3-yl}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamid;

I-101: N-{1-(1-Methylazetidin-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamid, muối format;

I-102: N-{1-(1-Methylazetidin-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamid;

I-103: N-[1-{1-(2,2-difluorocyclopropan-1-carbonyl)azetidin-3-yl}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamid, muối format;

I-104: N-[1-{1-(2,2-difloxycyclopropan-1-carbonyl)azetidin-3-yl}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-105: N-(1-metyl-3-(5-morpholinopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-106: N-(1-metyl-3-(5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-107: N-(3-(5-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)pyridin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-108: N-(1-metyl-3-(5-(oxetan-3-yloxy)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-109: N-(3-(5-metoxypyridin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-110: N-(1-isopropyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-111: N-(1-(2-morpholinoetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-112: N-(1-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-113: 5-(1H-pyrazol-3-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(2-(2,2,2-trifloetoxy)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-114: N-(1-((1s,3s)-3-isopropoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-115: N-(1-(diflometyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-116: N-(1-((1s,3s)-3-etoxixyclobutyl)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-117: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-118: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-119: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-120: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(tetrahydrofuran-3-yl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-121: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(tetrahydrofuran-3-yl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-122: 5-(1-xyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-xyclobutyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit 2,2,2-trifloaxetat;

I-123: 5-(1-xyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-xyclobutyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-124: N-(1-((1s,4s)-4-hydroxyxyclohexyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-125: N-(1-((1s,4s)-4-hydroxyxyclohexyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-126: N-(1-((1r,4r)-4-hydroxyxyclohexyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-127: N-(1-((1r,4r)-4-hydroxyxyclohexyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-128: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(3-(2,2,2-trifloetoxy)xyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-129: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(3-(2,2,2-trifloetoxy)xyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-130: N-(1-((1r,4r)-4-etoxyxyclohexyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-131: N-(1-((1r,4r)-4-etoxyxyclohexyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-132: N-(1-((1S,3R)-3-etoxyxyclopentyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-133: N-(1-((1S,3R)-3-etoxyxyclopentyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-134: N-(1-((1S,3R)-3-hydroxyxyclopentyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-135: N-(1-((1S,3R)-3-hydroxyxyclopentyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-136: N-(1-((1S,3S)-3-hydroxyxyclopentyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-137: N-(1-((1S,3S)-3-hydroxyxyclopentyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-138: N-(1-((1S,3S)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(5-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-139: N-(1-((1S,3S)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(5-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-140: N-(1-((1S,3R)-3-etoxy-2-floxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-141: N-(1-((1S,3R)-3-etoxy-2-floxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-142: N-(1-((1S,3S)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(3-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-143: N-(1-((1S,3S)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(3-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-144: N-(1-((1S,3S)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(6-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-145: N-(1-((1S,3S)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(6-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-146: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xylobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-147: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xylobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-148: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxylobutyl)-3-(4-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-149: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxylobutyl)-3-(4-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-150: N-(3-(6-flopyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xylobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-151: N-(3-(6-flopyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xylobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-152: N-(3-(3-flopyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xylobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-153: N-(3-(3-flopyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xylobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-154: N-(1-((1r,4r)-4-etoxyxyclohexyl)-3-(3-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-155: N-(1-((1r,4r)-4-etoxyxyclohexyl)-3-(3-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit; hoặc

I-156: N-(3-(3,6-điflopyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-etoxyxylobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.

Các phương án ví dụ của hợp chất có công thức 1 còn bao gồm:

II-1: N-(1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-2: 1-(isobutyryloxy)etyl 4-(4-((1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat;

- II-3: *tert*-butyl (R)-(3-metyl-1-(4-(4-((1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-oxobutan-2-yl)carbamat;
- II-4: 2-(1-((5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;
- II-5: 1-metylxcyclopropyl 4-(4-((1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat;
- II-6: 1-((4-metoxycybenzyl)oxy)-2-metylpropan-2-yl 4-(4-((1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat;
- II-7: dietyl ((4-(4-((1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)phosphonat;
- II-8: natri ((4-(4-((1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)phosphonat;
- II-9: axit ((4-(4-((1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)phosphonic;
- II-10: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;
- II-11: N-(1-((1,3-cis)-3-etoxycyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;
- II-12: N-(1-((1,3-trans)-3-etoxycyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;
- II-13: N-(1-((1,3-cis)-3-etoxycyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;
- II-14: N-(1-((1,3-cis)-3-hydroxycyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;
- II-15: N-(1-((1s,3s)-3-(dimetylamino)cyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;
- II-16: muôi bis-natri (4-(4-((1-((1,3-cis)-3-etoxycyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat;

- II-17: (4-(4-((1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoylethiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl dihydro phosphat;
- II-18: *N*-(1-(2-etoxyethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid, muối của axit formic;
- II-19: *N*-(1-(2-etoxyethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid, muối của axit formic;
- II-20: *N*-(1-(2-etoxyethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;
- II-21: *N*-(1-(2-etoxyethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(3-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid, muối của axit formic;
- II-22: *N*-(1-(2-etoxyethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(3-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;
- II-23: 2-(3,5-đimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(1-(2-etoxyethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid, muối của axit formic;
- II-24: 2-(3,5-đimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(1-(2-etoxyethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;
- II-25: *N*-(1-(2-etoxyethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;
- II-26: *N*-(1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;
- II-27: 2-(3-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;
- II-28: *N*-(1-(2-metoxyethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;
- II-29: *N*-(1-(2-metoxyethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(3-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid, muối của axit formic;
- II-30: *N*-(1-(2-metoxyethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(3-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-31: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-32: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-33: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-34: N-(1-(oxetan-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-35: (4-(4-((1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyle)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat;

II-36: natri (4-(4-((1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyle)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat;

II-37: N-(1-(2-(2-metoxietoxy)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-38: kali (4-(4-((1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyle)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat;

II-39: N-(1-(2-(2-metoxietoxy)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-40: N-(1-(2-(2-metoxietoxy)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-41: 2-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(oxetan-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit, muối của axit formic;

II-42: 2-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(oxetan-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-43: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-44: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-45: 2-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-46: 2-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-47: N-(1-((3-(hydroxymetyl)oxetan-3-yl)metyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-48: N-(1-((3-(hydroxymetyl)oxetan-3-yl)metyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-49: N-(1-(2-(diethylamino)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit, muối của axit formic;

II-50: N-(1-(2-(diethylamino)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-51: 2-(1-(4-metoxymetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(3-metoxymetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-52: N-(1-(2-floetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-(4-metoxymetyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-53: 2-(1-(4-metoxymetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-54: *tert*-Butyl-3-[4-{2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-2-carboxamido}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-1-carboxylat, bazơ tự do;

II-55: N-{1-(azetidin-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit, muối TFA;

II-56: N-{1-(azetidin-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-57: N-{1-(3-Metoxymetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit, bazơ tự do, chất đồng phân Cis;

II-58: N-(3-(5-metoxypyridin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-59: N-(1-isopropyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-60: N-(1-(2-morpholinoethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-61: N-(1-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-62: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-63: N-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid 2,2,2-trifloaxetat;

II-64: N-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-65: N-(3-(3-flopyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-hydroxyxyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-66: 2-(1H-pyrazol-3-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(2-(2,2,2-trifloetoxy)ethyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-67: (2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-yl)(2-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-2,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-4-yl)metanon;

II-68: (2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-yl)(2-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-2,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-4-yl)metanon 2,2,2-trifloaxetat;

II-69: (2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-yl)(1-(3-etoxyxyclobutyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-4-yl)metanon 2,2,2-trifloaxetat;

II-70: N-(3-carbamoyl-1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-71: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-flo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-72: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-flo-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-73: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-fluor-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid format;

II-74: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-75: N-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-76: N-(1-((1s,3s)-3-isopropoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-77: kali (4-(4-((1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat;

II-78: canxi (4-(4-((1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat;

II-79: N-(1-((1r,3r)-3-hydroxy-3-metylxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-80: amoni (4-(4-((1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat;

II-81: 5-amino-5-carboxypentan-1-aminium (4-(4-((1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat;

II-82: 1-(4-amino-4-carboxybutyl)guanidini (4-(4-((1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat;

II-83: (4-(4-((1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat;

II-84: 1,3-dihydroxy-2-(hydroxymetyl)propan-2-aminium (4-(4-((1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl hydro phosphat;

II-85: trietylamoni (4-(4-((1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl hydro phosphat;

II-86: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-87: N-(1-(3-hydroxy-3-metylxclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-88: N-(1-(diflometyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-89: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(3-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-90: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-91: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-92: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-93: 2-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-94: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-95: N-(1-(diflometyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-96: N-(1-(diflometyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-97: N-(1-(diflometyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-98: 2-(1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(diflometyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-99: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-100: 2-(3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(2,2,2-trifluoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-101: N-(1-((1s,3s)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-(pyrazin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-102: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-103: 2-(1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(3,3,3-trifluo-2-hydroxypropyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid format;

II-104: 2-(1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(3,3,3-trifluo-2-hydroxypropyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-105: N-(1-(dimethylcarbamoyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid format;

II-106: N-(1-(dimethylcarbamoyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-107: 2-(1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(3,3,3-trifluo-2-hydroxy-2-(trifluometyl)propyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid format;

II-108: 2-(1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(3,3,3-trifluo-2-hydroxy-2-(trifluometyl)propyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-109: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid format;

II-110: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-111: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid format;

II-112: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-113: N-(1-(2-(2-metoxyetoxy)etyl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid format;

II-114: N-(1-(2-(2-metoxietoxy)etyl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-115: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(tetrahydrofuran-3-yl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-116: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(tetrahydrofuran-3-yl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-117: N-(1-(2-(diethylamino)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-118: N-(1-(2-(2-floetoxy)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-119: N-(1-(2-(2-floetoxy)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-120: N-(1-benzyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-121: N-(1-xyclobutyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-122: N-(1-(2-(2,2-difloetoxy)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-123: N-(1-(((1r,3r)-3-hydroxyxyclobutyl)metyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-124: N-(1-(((1r,3r)-3-hydroxyxyclobutyl)metyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-125: N-(1-(dimetylcarbamoyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-126: N-(1-(dimetylcarbamoyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-127: N-(1-((1s,3s)-3-(etoxy-d5)xyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-128: N-(1-(diethylcarbamoyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-129: N-(1-(morpholin-4-carbonyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-130: N-(1-((1s,3s)-3-(2-floetoxy)cyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-131: N-(1-(morpholin-4-carbonyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-132: N-(1-(3-floxy-cyclobut-2-en-1-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-133: N-(1-(3-floxy-cyclobut-2-en-1-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-134: N-(1-(3,3-difloxy-cyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-135: N-(1-(3,3-difloxy-cyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-136: N-(3-cyano-1-((1s,3s)-3-hydroxycyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-137: N-(3-cyano-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-138: N-(3-cyano-1-((1s,3s)-3-ethoxycyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-139: N-(3-cyano-1-((1s,3s)-3-ethoxycyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-140: N-(3-(3-flopyridin-2-yl)-1-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-141: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-((1r,3r)-3-(2,2,2-trifloetoxy)cyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

- II-142: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-((1r,3r)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)cyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;
- II-143: N-(1-((1r,4r)-4-hydroxycyclohexyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid format;
- II-144: N-(1-((1r,4r)-4-hydroxycyclohexyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;
- II-145: N-(1-((1r,4r)-4-ethoxycyclohexyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid format;
- II-146: N-(1-((1r,4r)-4-ethoxycyclohexyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;
- II-147: N-(1-((1S,3R)-3-ethoxycyclopentyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid format;
- II-148: N-(1-((1S,3R)-3-ethoxycyclopentyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;
- II-149: N-(1-((1S,3R)-3-hydroxycyclopentyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid format;
- II-150: N-(1-((1S,3R)-3-hydroxycyclopentyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;
- II-151: N-(1-((1S,3S)-3-hydroxycyclopentyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid format;
- II-152: N-(1-((1S,3S)-3-hydroxycyclopentyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;
- II-153: N-(1-((1s,3s)-3-ethoxycyclobutyl)-3-(5-fluoropyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid format;
- II-154: N-(1-((1s,3s)-3-ethoxycyclobutyl)-3-(5-fluoropyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;
- II-155: N-(1-((1S,3R)-3-ethoxy-2-floxycyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid format;

II-156: N-(1-((1S,3R)-3-etoxy-2-floxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-157: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(3-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-158: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(4-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-159: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(4-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-160: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(6-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-161: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-162: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-163: (4-(4-((1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(3-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat;

II-164: natri (4-(4-((1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(3-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat;

II-165: N-(3-(3-flopyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-166: N-(3-(3-flopyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-167: N-(3-(3-flopyridin-2-yl)-1-((1r,3r)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-168: N-(3-(3-flopyridin-2-yl)-1-((1r,3r)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-169: N-(1-((1r,4r)-4-etoxyxyclohexyl)-3-(3-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-170: N-(3-(6-flopyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-171: N-(3-(6-flopyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-172: N-(3-(6-flopyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-hydroxyxyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-173: (4-(4-((1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(6-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl đihydro phosphat;

II-174: N-(3-(3,6-điflopyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-175: N-(1-((1s,4s)-4-etoxyxyclohexyl)-3-(3-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-176: N-(3-(3,6-điflopyridin-2-yl)-1-((1r,4r)-4-etoxyxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-177: N-(3-(3,6-điflopyridin-2-yl)-1-((1s,4s)-4-etoxyxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-178: N-(1-((1r,4r)-4-etoxyxyclohexyl)-3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-179: N-(1-((1r,4r)-4-((2,2-đifloetyl)amino)xyclohexyl)-3-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit; hoặc

II-180: N-(3-(3,5-điflopyridin-2-yl)-1-((1r,4r)-4-etoxyxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.

Theo phương án khác, hợp chất có công thức 1 là:

III-1: 2-(1-(xyclopropylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)oxazol-4-carboxamit;

III-2: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)oxazol-4-carboxamit;

III-3: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)oxazol-4-carboxamit;

III-4: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)oxazol-4-carboxamit;

III-5: N-(1-xyclobutyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)oxazol-4-carboxamit;

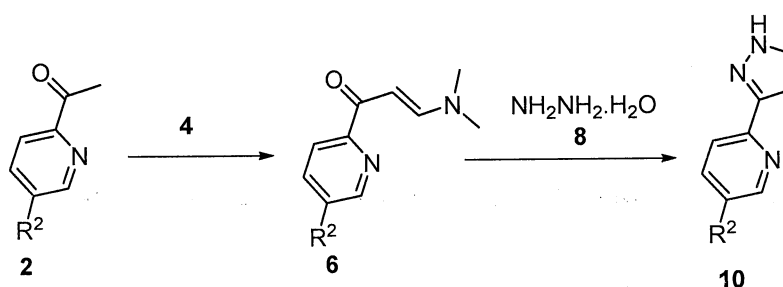
III-6: N-(1-(2-(2-metoxietoxy)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)oxazol-4-carboxamit;

III-7: N-(1-(2-(2,2-difloetoxy)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)oxazol-4-carboxamit; hoặc

III-8: N-(1-(2-(2,2-difloetoxy)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)oxazol-4-carboxamit.

B. Tổng hợp

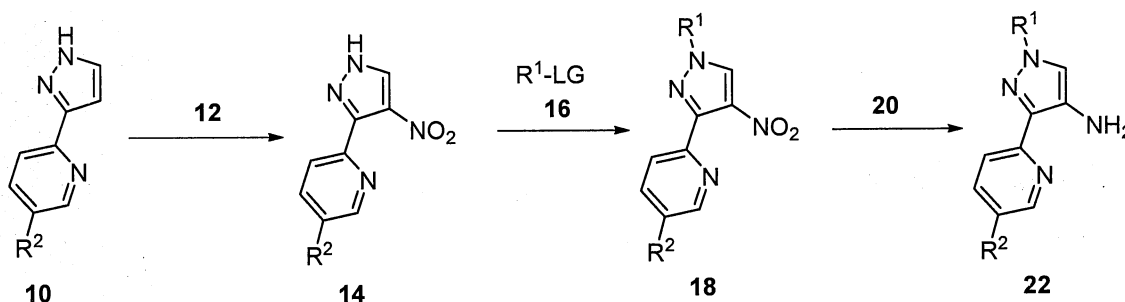
Hợp chất pyrazol được bộc lộ có thể được điều chế như được lấy ví dụ dưới đây, và như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Phương pháp tổng hợp ví dụ có thể bao gồm bước phản ứng thứ 1 sau đây theo sơ đồ 1:



Sơ đồ 1

Hợp chất axetyl 2 được cho phản ứng với dimetylformamit dimetylaxetal 4 để tạo thành hợp chất trung gian 6, ở nhiệt độ thích hợp để tạo thuận lợi cho phản ứng. Nhiệt độ thích hợp thường nằm trong khoảng từ 85°C đến 130°C. Sau đó, hợp chất trung gian 6 được cho phản ứng với hydrazin hydrat 8 để tạo thành hợp chất pyrazol 10. Tiến hành phản ứng trong dung môi thích hợp, ví dụ, rượu chẳng hạn như etanol, metanol hoặc isopropanol, và thường được gia nhiệt, chẳng hạn như đến hồi lưu.

Bước phản ứng thứ 2 trong phương pháp tổng hợp ví dụ được cung cấp dưới đây theo sơ đồ 2:



Sơ đồ 2

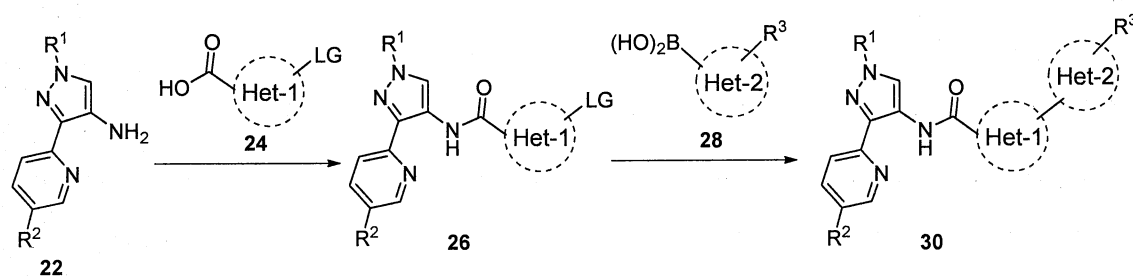
Hợp chất **10** được nitrat hóa bằng cách sử dụng chất phản ứng nitrat hóa thích hợp hoặc hỗn hợp của các chất phản ứng **12** để tạo thành hợp chất **14**. Điều kiện nitrat hóa thích hợp bao gồm việc cho hợp chất **10** phản ứng với axit nitric, chẳng hạn như axit nitric sinh khói, tùy ý trong sự có mặt của axit sulfuric. Thông thường, hợp chất **10** và axit nitric được bổ sung từ từ, lần lượt. Việc làm lạnh, chẳng hạn như bằng bể nước đá, có thể được sử dụng để duy trì nhiệt độ phản ứng trong khoảng thích hợp, chẳng hạn như từ khoảng 0°C đến nhỏ hơn 50°C, từ 0°C đến 20°C, hoặc từ 0°C đến 10°C. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, để phản ứng diễn ra đến khi phản ứng về cơ bản hoàn thành, và có thể để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng để tạo thuận lợi cho phản ứng. Một cách tùy ý, chất phản ứng nitrat hóa bổ sung, hoặc hỗn hợp của các chất phản ứng nitrat hóa, có thể được bổ sung để tạo thuận lợi cho phản ứng diễn ra đến khi hoàn thành. Sau đó làm dừng phản ứng, chẳng hạn như bằng cách bổ sung vào nước và/hoặc nước đá, và tách hoặc chiết sản phẩm từ nước và tinh chế nếu cần. Các kỹ thuật tinh chế thích hợp để tinh chế sản phẩm từ phản ứng bất kỳ được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, kết tinh, chưng cất và/hoặc sắc ký.

Tiếp tục tham chiếu đến sơ đồ 2, hợp chất **14** sau đó được cho phản ứng với hợp chất **16** để tạo thành hợp chất **18**. Hợp chất **16** có chứa gốc R¹ mong muốn và nhóm rời chuyển thích hợp, LG. Nhóm rời chuyển thích hợp bao gồm nhóm bất kỳ mà sẽ hoạt động như là nhóm rời chuyển để tạo thuận lợi cho sự bổ sung gốc R¹ vào hợp chất **14**. Nhóm rời chuyển thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, halogen, thường là brom, clo hoặc iot, và nhóm tosylat hoặc mesylat. Hợp chất **14** được cho phản ứng với hợp chất **16** trong dung môi thích hợp và thường là trong sự có mặt của bazơ. Dung môi thích hợp bao gồm dung

môi bất kỳ mà tạo thuận lợi cho phản ứng, chẳng hạn như dung môi không proton. Dung môi thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, DMF, THF, DMSO, axetonitril, dung môi clo hóa chẳng hạn như điclorometan và clorofom, DMA, dioxan, N-metyl pyrrolidon, hoặc tổ hợp của chúng. Các bazơ thích hợp bao gồm bazơ bất kỳ mà sẽ tạo thuận lợi cho các phản ứng, chẳng hạn như hydrua, thường là natri hydrua, hoặc cacbonat, chẳng hạn như kali cacbonat, natri cacbonat, hoặc xesi cacbonat. Phản ứng có thể được gia nhiệt, chẳng hạn như đến 50°C, 100°C hoặc cao hơn, khi cần thiết, hoặc phản ứng có thể diễn ra ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hợp chất **18** được phân lập từ hỗn hợp phản ứng và được tinh chế nếu cần.

Sau đó hợp chất **18** được cho phản ứng với chất khử **20** thích hợp để khử gốc nitro thành amin. Các chất khử thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở: khí hydro trong sự có mặt của chất xúc tác, chẳng hạn như chất xúc tác paladi; borohydrua, chẳng hạn như natri borohydrua, tùy ý trong sự có mặt của chất xúc tác, chẳng hạn như chất xúc tác niken; kim loại kẽm trong axit xetic; hoặc bột sắt trong nước hoặc nước và axit. Theo các phương án nhất định, khí hydro được sử dụng, trong sự có mặt của chất xúc tác paladi trên cacbon, và trong dung môi thích hợp, chẳng hạn như etyl axetat hoặc metanol. Theo một số phương án, dạng kết hợp của các chất khử và/hoặc các kỹ thuật khử được sử dụng. Ví dụ, sự khử có thể bắt đầu được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp thứ nhất có chứa chất khử và/hoặc kỹ thuật khử thứ nhất, nhưng dẫn đến hỗn hợp của các sản phẩm. Phương pháp thứ nhất có thể được lặp lại, và/hoặc phương pháp thứ hai có thể được thực hiện, có chứa chất khử thứ hai và/hoặc kỹ thuật khử thứ hai. Ngay khi phản ứng hoàn thành, như được chỉ ra bởi kỹ thuật phân tích chẳng hạn như LC-MS, TLC hoặc HPLC, hợp chất sản phẩm **22** được phân lập và tinh chế nếu cần.

Bước thứ 3 của trình tự phản ứng ví dụ được cung cấp dưới đây theo sơ đồ 3:

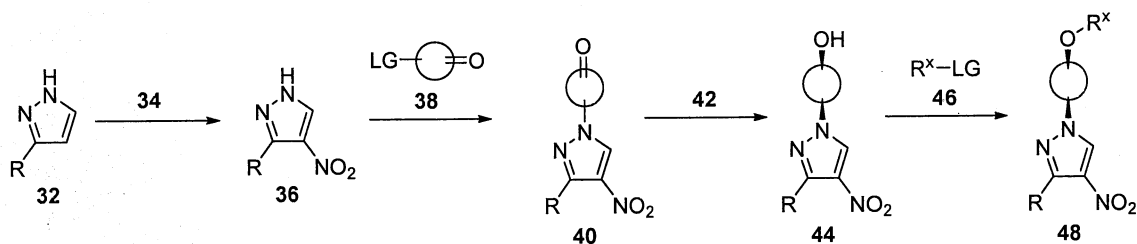


Sơ đồ 3

Hợp chất **22** được cho phản ứng với axit carboxylic **24** để tạo thành hợp chất **26**. Axit carboxylic **24** được hoạt hóa bằng phương pháp thích hợp bất kỳ và sau đó được cho phản ứng với amin trên hợp chất **22**. Phương pháp hoạt hóa thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở: tạo thành axit clorua bằng cách xử lý bằng thionyl clorua; bằng cách xử lý bằng 1-[Bis(đimethylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (HATU) và bazơ chẳng hạn như diisopropyletylamin (DIPEA); bằng cách xử lý bằng cacbonylđiimidazol (CDI); hoặc bằng cách xử lý bằng carbodiimit, chẳng hạn như đixyclohexylcarbodiimit (DCC) hoặc 1-etyl-3-(3-đimethylaminopropyl)carbodiimit (EDC).

Sau đó hợp chất **26** được nối với hợp chất **28** để tạo thành hợp chất **30** bằng cách sử dụng phản ứng nối bất kỳ thích hợp để tạo thành liên kết giữa hai vòng. Trong ví dụ nêu trên, việc nối axit boronic được thể hiện, trong đó nhóm rời chuyển LG trên hợp chất **26** thường là bromo hoặc iodo. Nhóm chức nối thích hợp khác bao gồm thiếc trialkyl hoặc boronic este. Phản ứng nối thường diễn ra trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp. Đối với việc nối axit boronic, chất xúc tác thường là chất xúc tác paladi, chẳng hạn như $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$, $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_2\text{Cl}_2$, paladi axetat và triphenyl phosphin, hoặc tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0). Tiến hành phản ứng trong sự có mặt của bazơ, chẳng hạn như natri, kali hoặc xesi cacbonat, và được thực hiện trong dung môi hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp, chẳng hạn như đioxan, đioxan/nước hoặc DME/etanol/nước. Phản ứng có thể được gia nhiệt ở nhiệt độ thích hợp, chẳng hạn như từ 50°C đến 125°C, thường là khoảng 100°C, và/hoặc được khuấy trong khoảng thời gian thích hợp, chẳng hạn như từ 1 giờ đến 3 ngày, từ 6 giờ đến 24 giờ, hoặc từ 12 giờ đến 18 giờ, để tạo thuận lợi cho phản ứng diễn ra đến khi hoàn thành. Sau đó hợp chất **30** được phân lập từ hỗn hợp phản ứng và được tinh chế bằng kỹ thuật thích hợp.

Phương pháp tổng hợp ví dụ thay thế có thể bao gồm bước phản ứng thứ 1 sau đây theo sơ đồ 4:



Sơ đồ 4

Hợp chất **32** được nitrat hóa bằng cách sử dụng chất phản ứng nitrat hóa thích hợp hoặc hỗn hợp của các chất phản ứng **34** để tạo thành hợp chất **36**. Điều kiện nitrat hóa thích hợp bao gồm việc cho hợp chất **32** phản ứng với axit nitric, chẳng hạn như axit nitric sinh khói, tùy ý trong sự có mặt của axit sulfuric. Thông thường, hợp chất **32** và axit nitric được bổ sung từ từ, lần lượt. Việc làm lạnh, chẳng hạn như bằng bể nước đá, có thể được sử dụng để duy trì nhiệt độ phản ứng trong khoảng thích hợp, chẳng hạn như từ khoảng 0°C đến nhỏ hơn 50°C , từ 0°C đến 20°C , hoặc từ 0°C đến 10°C . Sau khi hoàn thành việc bổ sung, để phản ứng diễn ra đến khi phản ứng về cơ bản hoàn thành, và có thể để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng để tạo thuận lợi cho phản ứng. Một cách tùy ý, chất phản ứng nitrat hóa bổ sung, hoặc hỗn hợp của các chất phản ứng nitrat hóa, có thể được bổ sung để tạo thuận lợi cho phản ứng diễn ra đến khi hoàn thành. Sau đó làm dừng phản ứng, chẳng hạn như bằng cách bổ sung vào nước và/hoặc nước đá, và tách hoặc chiết sản phẩm từ nước và tinh chế nếu cần. Các kỹ thuật tinh chế thích hợp để tinh chế sản phẩm từ phản ứng bất kỳ được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, kết tinh, chưng cất và/hoặc sắc ký.

Tiếp tục tham chiếu đến sơ đồ 4, sau đó hợp chất **36** được cho phản ứng với hợp chất **38** để tạo thành hợp chất **40**. Hợp chất **38** có chứa vòng mong muốn, chẳng hạn như vòng xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl, và nhóm rời chuyển thích hợp, LG. Nhóm rời chuyển thích hợp bao gồm nhóm bất kỳ mà sẽ hoạt động như là nhóm rời chuyển để tạo thuận lợi cho sự bổ sung của vòng vào hợp chất **36**. Nhóm rời chuyển thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, halogen, thường là brom, clo hoặc iot, và nhóm tosylat hoặc mesylat. Hợp chất **36** được cho phản ứng với hợp chất **38** trong dung môi thích hợp và thường là trong sự có mặt của bazơ. Dung môi thích hợp bao gồm dung môi bất kỳ mà tạo thuận lợi cho phản ứng, chẳng hạn như dung môi không proton. Dung môi thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, DMF, THF, DMSO, axetonitril, dung môi clo hóa chẳng hạn

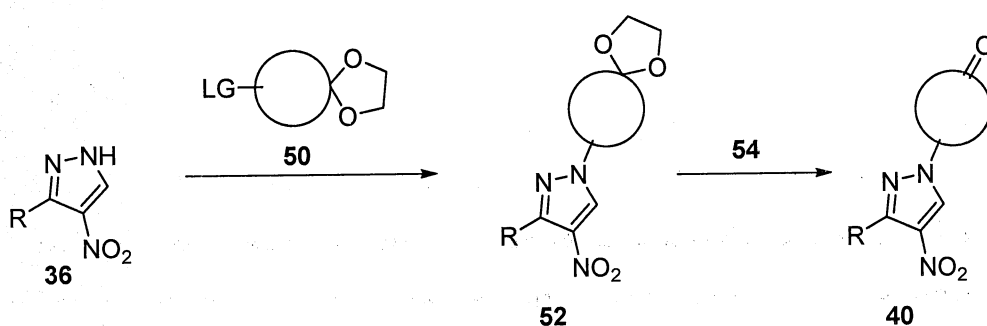
như điclorometan và clorofom, DMA, đioxan, N-metyl pyrrolidon, hoặc tổ hợp của chúng. Các bazơ thích hợp bao gồm bazơ bất kỳ mà sẽ tạo thuận lợi cho các phản ứng, chẳng hạn như hydrua, thường là natri hydrua, hoặc cacbonat, chẳng hạn như kali cacbonat, natri cacbonat, hoặc xesi cacbonat. Phản ứng có thể được gia nhiệt, chẳng hạn như đến 50°C, 100°C hoặc cao hơn, khi cần thiết, hoặc phản ứng có thể diễn ra ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó hợp chất **40** được phân lập từ hỗn hợp phản ứng và được tinh chế nếu cần.

Sau đó hợp chất **40** được cho phản ứng với chất khử **42** thích hợp để khử gốc cacbonyl thành hydroxyl. Các chất khử thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, natri borohydrua, di-isobutyl nhôm hydrua, hoặc lithi nhôm hydrua. Tiến hành phản ứng trong dung môi thích hợp để tạo thuận lợi cho phản ứng, chẳng hạn như rượu, cụ thể là metanol hoặc etanol; THF; hoặc diethyl ete. Phản ứng có thể được gia nhiệt, chẳng hạn như đến 50°C, 100°C hoặc cao hơn, khi cần thiết, được làm lạnh, chẳng hạn như xuống dưới 20°C, dưới 10°C, dưới 0°C hoặc thấp hơn, hoặc phản ứng có thể diễn ra ở nhiệt độ trong phòng. Ngay khi phản ứng hoàn thành, như được chỉ ra bởi kỹ thuật phân tích chẳng hạn như LC-MS, TLC hoặc HPLC, hợp chất sản phẩm **44** được phân lập và tinh chế nếu cần, bằng kỹ thuật thích hợp, chẳng hạn như sắc ký cột.

Một cách tùy ý, hợp chất **44** có thể được cho phản ứng với hợp chất **46** để tạo thành hợp chất **48**. Hợp chất **46** có chứa gốc R^x mong muốn và nhóm rời chuyển thích hợp, LG. Nhóm rời chuyển thích hợp bao gồm nhóm bất kỳ mà sẽ hoạt động như là nhóm rời chuyển để tạo thuận lợi cho sự bổ sung của gốc R^x vào hợp chất **44**. Nhóm rời chuyển thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, halogen, thường là brom, clo hoặc iot, và nhóm tosylat hoặc mesylat. Hợp chất **44** được cho phản ứng với hợp chất **46** trong dung môi thích hợp và thường là trong sự có mặt của bazơ hoặc chất phản ứng khác hoặc các chất phản ứng mà tạo thuận lợi cho phản ứng. Dung môi thích hợp bao gồm dung môi bất kỳ mà tạo thuận lợi cho phản ứng, chẳng hạn như dung môi không proton. Dung môi thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, DMF, THF, DMSO, axetonitril, dung môi clo hóa chẳng hạn như điclorometan và clorofom, DMA, đioxan, N-metyl pyrrolidon, hoặc tổ hợp của chúng. Các bazơ thích hợp hoặc các chất phản ứng mà tạo thuận lợi cho phản ứng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bạc triflat, 2,6-di-t-butylpyridin, natri hydrua, hoặc tổ hợp của chúng. Thông thường, hợp chất **46** được kết hợp từ từ bằng phản ứng này. Việc làm lạnh, chẳng hạn như bằng bể nước đá, có thể được sử dụng để duy trì nhiệt độ phản ứng trong khoảng

thích hợp, chẳng hạn như từ khoảng 0°C đến nhỏ hơn 50°C, từ 0°C đến 20°C, hoặc từ 0°C đến 10°C. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, để phản ứng diễn ra đến khi phản ứng về cơ bản hoàn thành, và có thể để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng, hoặc phản ứng có thể được gia nhiệt, chẳng hạn như đến 50°C, 100°C hoặc cao hơn, để tạo thuận lợi cho phản ứng. Ngay khi phản ứng hoàn thành, như được chỉ ra bởi kỹ thuật phân tích chẳng hạn như LC-MS, TLC hoặc HPLC, hợp chất sản phẩm **48** được phân lập và tinh chế nếu cần, bằng kỹ thuật thích hợp, chẳng hạn như sắc ký cột.

Theo cách khác, hợp chất **40** có thể được điều chế bằng con đường tổng hợp ví dụ theo sơ đồ 5:



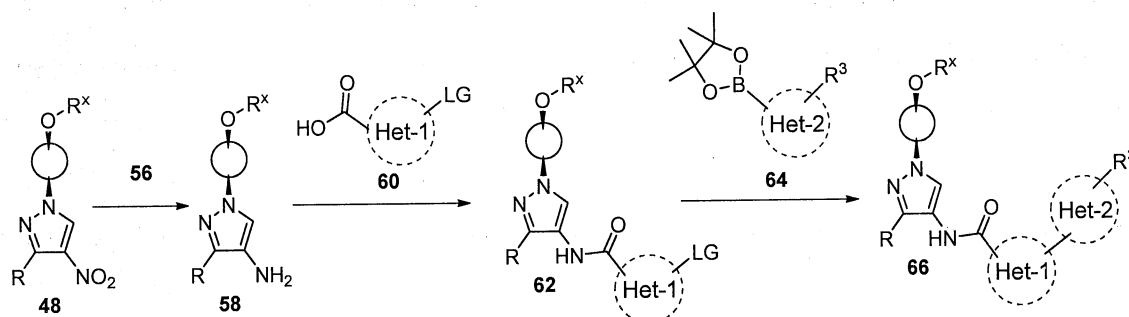
Sơ đồ 5

Đối với sơ đồ 5, hợp chất **36** được cho phản ứng với hợp chất **50** để tạo thành hợp chất **52**. Hợp chất **50** có chứa vòng mong muốn, chẳng hạn như vòng xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl, nhóm rời chuyển thích hợp, LG, và gốc cacbonyl được bảo vệ, chẳng hạn như axetal hoặc ketal. Trong ví dụ nêu trên gốc ketal vòng được thể hiện. Nhóm rời chuyển thích hợp bao gồm nhóm bất kỳ mà sẽ hoạt động như là nhóm rời chuyển để tạo thuận lợi cho sự bổ sung của vòng vào hợp chất **36**, và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, halogen, thường là brom, clo hoặc iot, và nhóm tosylat hoặc mesylat. Hợp chất **36** được cho phản ứng với hợp chất **50** trong dung môi thích hợp và thường là trong sự có mặt của bazơ. Dung môi thích hợp bao gồm dung môi bất kỳ mà tạo thuận lợi cho phản ứng, chẳng hạn như dung môi không proton. Dung môi thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, DMF, THF, DMSO, axetonitril, dung môi clo hóa chẳng hạn như điclorometan và clorofom, DMA, đioxan, N-metyl pyrrolidôn, hoặc tổ hợp của chúng. Các bazơ thích hợp bao gồm bazơ bất kỳ mà sẽ tạo thuận lợi cho các phản ứng, chẳng hạn như hydrua, thường là natri hydrua, hoặc cacbonat, chẳng hạn như kali cacbonat, natri cacbonat, hoặc xesi cacbonat. Phản ứng có thể được gia nhiệt, chẳng hạn như đến 50°C, 100°C hoặc

cao hơn, khi cần thiết, hoặc phản ứng có thể diễn ra ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó hợp chất **52** được phân lập từ hỗn hợp phản ứng và tinh chế nếu cần bằng kỹ thuật thích hợp, chẳng hạn như sắc ký cột.

Sau đó hợp chất **52** được cho phản ứng với chất phản ứng thích hợp **54** để tạo thành hợp chất **40**. Chất phản ứng **54** có thể là chất phản ứng thích hợp bất kỳ để loại bỏ nhóm bảo vệ và/hoặc tạo thành gốc cacbonyl. Trong phương pháp tổng hợp ví dụ được thể hiện trong sơ đồ 5, nhóm bảo vệ là ketal vòng, và các chất phản ứng thích hợp **54** bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyridini tosylat (PPTS), axit para-toluen sulfonic, axit clohydric, hoặc axit axetic. Tiến hành phản ứng trong dung môi hoặc hỗn hợp của dung môi thích hợp để tạo thuận lợi cho phản ứng, chẳng hạn như axeton, THF, axit axetic, nước, hoặc tổ hợp của chúng. Phản ứng có thể được gia nhiệt, chẳng hạn như đến 50°C, 100°C hoặc cao hơn, hoặc ở hồi lưu, khi cần thiết, hoặc phản ứng có thể diễn ra ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó hợp chất **40** được phân lập từ hỗn hợp phản ứng và tinh chế nếu cần bằng kỹ thuật thích hợp, chẳng hạn như sắc ký cột.

Bước thứ 2 của trình tự phản ứng ví dụ được nêu dưới đây theo sơ đồ 6:



Sơ đồ 6

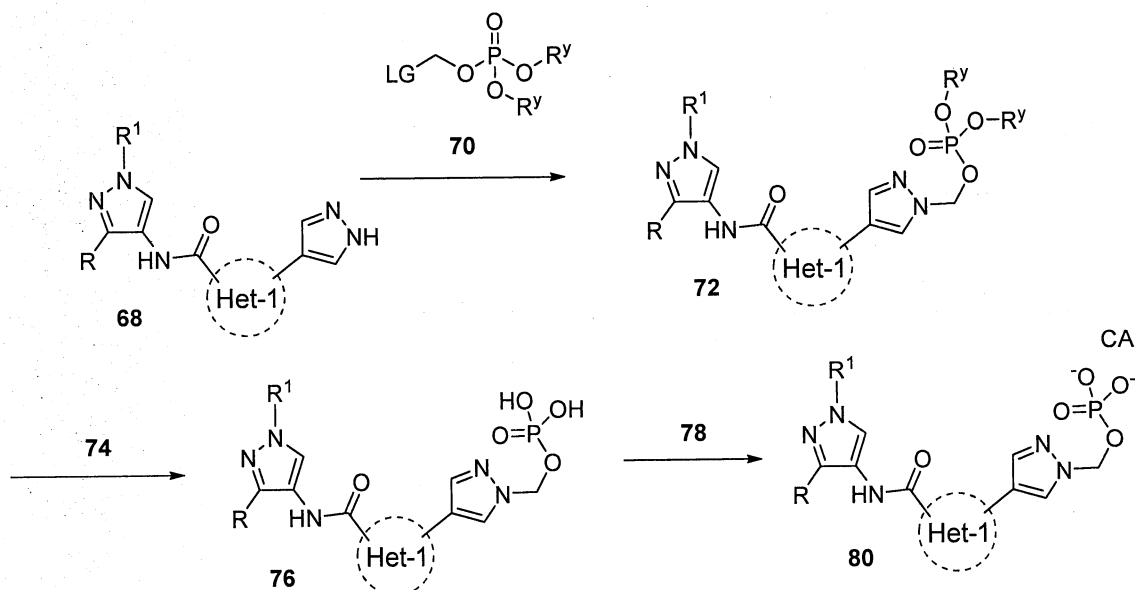
Sau đó hợp chất **48** được cho phản ứng với chất khử **56** thích hợp để khử gốc nitro thành amin. Theo các phương án nhất định trong đó hợp chất sản phẩm mong muốn có chứa gốc hydroxyl, hợp chất **44** có thể được sử dụng thay cho hợp chất **48**. Các chất khử thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở: khí hydro trong sự có mặt của chất xúc tác, chẳng hạn như chất xúc tác paladi; borohydrua, chẳng hạn như natri borohydrua, tùy ý trong sự có mặt của chất xúc tác, chẳng hạn như chất xúc tác niken; kim loại kẽm trong axit xetic; hoặc bột sắt trong nước hoặc nước và axit. Theo các phương án nhất định, khí hydro được sử dụng, trong sự có mặt của paladi trên chất xúc tác cacbon, và trong dung môi thích hợp, chẳng hạn như etyl axetat hoặc metanol. Theo một số phương án, dạng kết hợp của các chất

khử và/hoặc các kỹ thuật khử được sử dụng. Ví dụ, sự khử có thể bắt đầu được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp thứ nhất có chứa chất khử và/hoặc kỹ thuật khử thứ nhất, nhưng dẫn đến hỗn hợp của các sản phẩm. Phương pháp thứ nhất có thể được lặp lại, và/hoặc phương pháp thứ hai có thể được thực hiện, có chứa chất khử và/hoặc kỹ thuật khử thứ hai. Ngay khi phản ứng hoàn thành, như được chỉ ra bởi kỹ thuật phân tích chẳng hạn như LC-MS, TLC hoặc HPLC, hợp chất sản phẩm **58** được phân lập và tinh chế nếu cần.

Hợp chất **58** được cho phản ứng với axit carboxylic **60** để tạo thành hợp chất **62**. Axit carboxylic **60** được hoạt hóa bằng phương pháp thích hợp bất kỳ và sau đó được cho phản ứng với amin trên hợp chất **58**. Phương pháp hoạt hóa thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở: tạo thành axit clorua bằng cách xử lý bằng thionyl clorua; bằng cách xử lý bằng 1-[Bis(dimethylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (HATU) và bazơ chẳng hạn như diisopropyletylamin (DIPEA); bằng cách xử lý bằng carbonyldiimidazol (CDI); hoặc bằng cách xử lý bằng carbodiimit, chẳng hạn như dicyclohexylcarbodiimit (DCC) hoặc 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimit (EDC).

Sau đó hợp chất **62** được nối với hợp chất **64** để tạo thành hợp chất **66** bằng cách sử dụng phản ứng nối bất kỳ thích hợp để tạo thành liên kết giữa hai vòng. Trong ví dụ nêu trên, việc nối boronic este được thể hiện, trong đó nhóm rời chuyển LG trên hợp chất **62** thường là bromo hoặc iodo. Nhóm chức nối thích hợp khác bao gồm thiếc trialkyl hoặc axit boronic. Phản ứng nối thường diễn ra trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp. Đối với việc nối boronic este hoặc axit boronic, chất xúc tác thường là chất xúc tác paladi, chẳng hạn như $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$, $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_2\text{Cl}_2$, paladi axetat và triphenyl phosphin, hoặc tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0). Tiến hành phản ứng trong sự có mặt của bazơ, chẳng hạn như natri, kali hoặc xesi cacbonat, và được thực hiện trong dung môi hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp, chẳng hạn như đioxan, đioxan/nước hoặc DME/etanol/nước. Phản ứng có thể được gia nhiệt ở nhiệt độ thích hợp, chẳng hạn như từ 50°C đến 125°C, thường là khoảng 100°C, và/hoặc được khuấy trong khoảng thời gian thích hợp, chẳng hạn như từ 1 giờ đến 3 ngày, từ 6 giờ đến 24 giờ, hoặc từ 12 giờ đến 18 giờ, để tạo thuận lợi cho phản ứng diễn ra đến khi hoàn thành. Sau đó hợp chất **66** được phân lập từ hỗn hợp phản ứng và được tinh chế bằng kỹ thuật thích hợp.

Các phương án nhất định có thể có chứa gốc phosphat. Sơ đồ 7 đề xuất phương pháp tổng hợp ví dụ về các phương án nhất định này:



Sơ đồ 7

Hợp chất **68** được cho phản ứng với hợp chất **70** để tạo thành hợp chất **72**. Hợp chất **70** có chứa gốc R^y mong muốn và nhóm rời chuyển thích hợp, LG. Gốc R^y điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn ở nhóm béo, chẳng hạn như alkyl, thường là methyl, ethyl, propyl, isopropyl hoặc t-butyl; aryl; nhóm béo khác loại; hoặc dị vòng. Hai gốc R^y có thể giống nhau hoặc khác nhau. Nhóm rời chuyển thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, halogen, thường là brom, clo hoặc iot, và nhóm tosylat hoặc mesylat. Hợp chất **68** được cho phản ứng với hợp chất **70** trong dung môi thích hợp và thường là trong sự có mặt của bazơ. Dung môi thích hợp bao gồm dung môi bất kỳ mà tạo thuận lợi cho phản ứng, chẳng hạn như dung môi không proton. Dung môi thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, DMF, THF, DMSO, axetonitril, dung môi clo hóa chẳng hạn như điclorometan và clorofom, DMA, đioxan, N-methyl pyrrolidon, hoặc tổ hợp của chúng. Các bazơ thích hợp bao gồm bazơ bất kỳ mà sẽ tạo thuận lợi cho các phản ứng, chẳng hạn như hydrua, thường là natri hydrua, hoặc cacbonat, chẳng hạn như kali cacbonat, natri cacbonat, hoặc xesi cacbonat. Phản ứng có thể được gia nhiệt, chẳng hạn như đến 50°C , 100°C hoặc cao hơn, khi cần thiết, hoặc phản ứng có thể diễn ra ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó hợp chất **72** được phân lập từ hỗn hợp phản ứng và được tinh chế nếu cần.

Sau đó hợp chất **72** được cho phản ứng với hợp chất **74** để tạo thành hợp chất **76**. Hợp chất **74** có thể là hợp chất thích hợp bất kỳ để tạo thành gốc axit trong hợp chất **76**. Hợp chất **74** có thể là chất phản ứng axit, chẳng hạn như axit trifloaxetic, axit clohydric, hoặc axit bromhydric, hoặc nó có thể là chất phản ứng bazơ, chẳng hạn như natri hydroxit, lithi hydroxit hoặc kali hydroxit. Dung môi thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dung môi clo hóa chẳng hạn như điclorometan và clorofom, rượu chẳng hạn như metanol và etanol, nước, hoặc tổ hợp của chúng. Phản ứng có thể được gia nhiệt, chẳng hạn như đến 50°C, 100°C hoặc cao hơn, khi cần thiết, được làm lạnh, chẳng hạn như xuống dưới 20°C, dưới 10°C, dưới 0°C hoặc thấp hơn, hoặc phản ứng có thể diễn ra ở nhiệt độ trong phòng. Ngay khi phản ứng hoàn thành, như được chỉ ra bởi kỹ thuật phân tích chẳng hạn như LC-MS, TLC hoặc HPLC, hợp chất sản phẩm **76** được phân lập và tinh chế nếu cần, bằng kỹ thuật thích hợp, chẳng hạn như bằng cách khuấy trộn, chẳng hạn như bằng cách khuấy hoặc nghiền bằng siêu âm, trong dung môi hoặc hệ dung môi thích hợp. Dung môi hoặc hệ dung môi thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axeton/nước, axeton, dietyl ete, hoặc rượu/nước.

Sau đó hợp chất **76** được cho phản ứng với hợp chất **78** để tạo thành hợp chất muối **80**. Hợp chất **78** có thể là hợp chất bất kỳ mà sẽ tạo ra đối ion thích hợp CA cho hợp chất muối **80**, chẳng hạn như canxi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, lithi hydroxit, amoniac, trimetylamin, tris(hydroxymetyl)aminometan, hoặc axit amin chẳng hạn như lysin hoặc arginin. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rõ rằng nếu đối ion CA có điện tích dương đơn, như trong Na^+ , K^+ , Li^+ , hoặc NH_4^+ , thì hợp chất **80** sẽ có chứa hai ion CA, trong khi đó nếu đối ion CA có hai điện tích dương, như trong CA^{2+} hợp chất **80** sẽ có chứa một ion CA.

C. Dạng kết hợp của các chất trị liệu

Hợp chất pyrazol theo sáng chế có thể được sử dụng một mình, ở dạng kết hợp với một hợp chất khác, hoặc dưới dạng phần phụ thêm, hoặc ở dạng kết hợp với, các liệu pháp đã thiết lập khác. Theo khía cạnh khác, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng kết hợp với các chất trị liệu khác hữu dụng đối với rối loạn hoặc tình trạng bệnh được điều trị. Các hợp chất này có thể được dùng đồng thời, liên tục theo thứ tự bất kỳ, theo cùng một đường dùng, hoặc theo đường dùng khác.

Theo một số phương án, chất trị liệu thứ hai là chất giảm đau, chất kháng sinh, chất chống đông tụ, kháng thể, chất chống viêm, chất kìm hãm miễn dịch, chất chủ vận guanylat xyclaza-C, chất kích thích bài tiết ruột, chất kháng virus, chất kháng ung thư, chất kháng nấm, hoặc tổ hợp của chúng. Chất chống viêm có thể là chất chống viêm steroid hoặc không steroid. Theo các phương án nhất định, chất chống viêm không steroid được chọn từ aminosalixylat, chất ức chế xyclooxygenaza, diclofenac, etodolac, famotidin, fenoprofen, flurbiprofen, ketoprofen, ketorolac, ibuprofen, indomethacin, meclofenamat, axit mefenamic, meloxicam, nambumeton, naproxen, oxaprozin, piroxicam, salsalat, sulindac, tolmetin, hoặc tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, chất kìm hãm miễn dịch là mercaptopurin, corticosteroid, chất alkyl hóa, chất ức chế canxineurin, chất ức chế inosin monophosphat dehydrogenaza, globulin kháng tế bào lympho, globulin kháng tế bào tuyến ức, kháng thể kháng tế bào T, hoặc tổ hợp của chúng. Theo một phương án, kháng thể là infliximab.

Theo một số phương án, hợp chất này có thể được sử dụng với chất kháng ung thư hoặc gây độc tế bào khác. Các nhóm khác nhau của hợp chất kháng ung thư và kháng tạo u bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, chất ức chế BCL-2, vinca alkyloid, taxan, chất kháng sinh, enzym, xytokin, phức hợp phối trí platin, chất ức chế proteasom, ure được thế, chất ức chế kinaza, hormon và chất đối kháng hormon, và chất hypometyl hóa, ví dụ chất ức chế DNMT, suchas azaxitidin và dexitabin. Chất alkyl hóa ví dụ bao gồm, mà không làm giới hạn, meclothamin, xyclophosphamid, ifosfamid, melphalan, clorambuxil, etylenimin, metylmelamin, alkyl sulfonat (ví dụ, busulfan), và carmustin. Chất chống chuyển hóa ví dụ bao gồm, ví dụ và không giới hạn, chất tương tự axit folic methotrexat; chất tương tự pyrimidin floraxil xytosin arbinosit; chất tương tự purin mercaptopurin, thioguanin, và azathioprin. Vinca alkyloid ví dụ bao gồm, ví dụ như và không giới hạn, vinblastin, vincristin, paclitaxel, và colchicin. Chất kháng sinh ví dụ bao gồm, ví dụ như và không giới hạn, actinomycin D, daunorubicin, và bleomycin. Enzym ví dụ hữu hiệu làm chất chống tạo u bao gồm L-asparaginaza. Hợp chất phối trí ví dụ bao gồm, ví dụ như và không giới hạn, cisplatin và carboplatin. Hormon và hợp chất liên quan đến hormon ví dụ bao gồm, ví dụ như và không giới hạn, adrenocorticosteroid prednison và dexamethason; chất ức chế aromataza amino glutethimit, formestan, và anastrozol; hợp chất

progestin hydroxyprogesteron caproat, medroxyprogesteron; và hợp chất kháng estrogen tamoxifen.

Các hợp chất kháng ung thư hữu dụng này và các hợp chất kháng ung thư hữu dụng khác được mô tả trong Merck Index, 13th Ed. (O'Neil M. J. et al., ed.) Merck Publishing Group (2001) và Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition, Brunton L.L. ed., Chapters 60-63, McGraw Hill, (2011), cả hai tài liệu này được kết hợp ở đây để tham khảo.

Một trong số các kháng thể CTLA 4 mà có thể được sử dụng ở dạng kết hợp với chất ức chế được bộc lộ ở đây là ipilimumab, được bán trên thị trường với tên gọi YERVOY® bởi Bristol-Myers Squibb.

Các chất hóa trị liệu khác để kết hợp bao gồm chất ung thư miễn dịch, chẳng hạn như chất ức chế con đường điểm kiểm tra, ví dụ, chất ức chế PD-1, chẳng hạn như nivolumab và lambrolizumab, và chất ức chế PD-L1, chẳng hạn như pembrolizumab, MEDI-4736 và MPDL3280A/RG7446. Chất ức chế điểm kiểm tra bổ sung để kết hợp với hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm, chất kháng LAG-3, chẳng hạn như BMS-986016 (MDX-1408).

Chất hóa trị liệu khác để kết hợp với chất ức chế được bộc lộ ở đây bao gồm chất kháng SLAMF7, chẳng hạn như kháng thể đơn dòng được làm cho giống người elotuzumab (BMS-901608), chất kháng KIR, chẳng hạn như kháng thể đơn dòng kháng KIR lirilumab (BMS-986015), và chất kháng CD137, chẳng hạn như kháng thể đơn dòng ở người đầy đủ urelumab (BMS-663513).

Hợp chất chống tăng sinh bổ sung hữu dụng trong việc kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm, ví dụ như và không giới hạn, kháng thể được định hướng chống lại thụ thể yếu tố sinh trưởng (ví dụ, kháng-Her2); và xytokin chẳng hạn như interferon- α và interferon- γ , interleukin-2, và GM-CSF.

Chất hóa trị liệu bổ sung hữu dụng trong việc kết hợp với hợp chất pyrazol này bao gồm chất ức chế proteasom, chẳng hạn như bortezomib, carfilzomib, marizomib và chất tương tự.

Ví dụ về chất ức chế kinaza mà hữu dụng trong việc kết hợp với các hợp chất được bộc lộ ở đây, cụ thể là trong việc điều trị u ác tính bao gồm, chất ức chế Btk, chẳng hạn như

ibrutinib, chất ức chế CDK, chẳng hạn như palbociclib, chất ức chế EGFR, chẳng hạn như afatinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, osimertinib và vandetinib, chất ức chế Mek, chẳng hạn như trametinib, chất ức chế Raf, chẳng hạn như dabrafenib, sorafenib và vemurafenib, chất ức chế VEGFR, chẳng hạn như axitinib, lenvatinib, nintedanib, pazopanib, chất ức chế BCR-Abl, chẳng hạn như bosutinib, dasatinib, imatinib và nilotinib, chất ức chế Syk, chẳng hạn như fostamatinib, và chất ức chế JAK, chẳng hạn như ruxolitinib. Theo phương án khác, chất trị liệu thứ hai có thể được chọn từ chất bất kỳ trong các chất sau:

chất giảm đau-morphin, fentanyl, hydromorphon, oxycodon, codein, axetaminophen, hydrocodon, buprenorphin, tramadol, venlafaxin, flupirtin, meperidin, pentazoxin, dextromoromit, dipipanone;

chất kháng sinh-aminoglycosit (ví dụ, amikacin, gentamicin, kanamycin, neomycin, netilmicin, tobramycin, và paromycin), carbapenem (ví dụ, ertapenem, doripenem, imipenem, xilastatin, và meropenem), cephalosporin (ví dụ, cefadroxil, cefazolin, cefalotin, cephalexin, cefaclor, cefamandol, cefoxitin, cefprozil, cefuroxim, cefixim, cefdinir, cefditoren, cefoperazon, cefotaxim, cefpodoxim, ceftazidim, ceftibuten, ceftizoxim, ceftriaxon, cefepim, và cefepim), glycopeptit (ví dụ, teicoplanin, vancomycin, và telavancin), lincosamit (ví dụ, clindamycin và lincomycin), lipopeptit (ví dụ, daptomycin), macrolit (azithromycin, clarithromycin, dirithromycin, erythromycin, roxithromycin, troleandomycin, telithromycin, và spectinomycin), monobactam (ví dụ, aztreonam), nitrofurantoin (ví dụ, furazolidon và nitrofurantoin), penicilin (ví dụ, amoxicilin, ampicilin, azloxilin, carbenicilin, cloxacilin, dicloxacilin, flucloxacilin, mezloxacilin, methicilin, nafcillin, oxacilin, penicilin G, penicilin V, piperacilin, temocilin, và ticarcilin), dạng kết hợp penicilin (ví dụ, amoxicilin/clavulanat, ampicilin/sulbactam, piperacilin/tazobactam, và ticarcilin/clavulanat), polypeptit (ví dụ, bacitracin, colistin, và polymyxin B), quinolon (ví dụ, ciprofloxacin, enoxacin, gatifloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, moxifloxacin, oxalidixic, norfloxacin, ofloxacin, trovafloxacin, grepafloxacin, sparfloxacin, và temafloxacin), sulfonamid (ví dụ, mafenit, sulfonamidochrysoidin, sulfacetamid, sulfadiazin, bạc sulfadiazin, sulfamethizol, sulfamethoxazol, sulfanilamid, sulfasalazin, sulfisoxazol, trimethoprim, và trimethoprim-sulfamethoxazol), tetracyclin (ví dụ, demeclocyclin, doxycyclin, minocyclin, oxytetracyclin, và tetracyclin), hợp chất kháng mycobacterium (ví dụ, clofazimin, dapson, capreomycin, cycloserin, ethambutol, ethionamid, isoniazid,

pyrazinamit, rifampixin (rifampin), rifabutin, rifapentin, và streptomycin), và các hợp chất khác, chẳng hạn như arsphenamin, cloramphenicol, fosfomycin, axit fusidic, linezolid, metronidazol, mupiroxin, platensimycin, quinuprisin/đalfopristin, rifaximin, thiamphenicol, tigecyclin, và timidazol;

kháng thể kháng thể kháng TNF- α , ví dụ, infliximab (RemicadeTM), adalimumab, golimumab, certolizumab; kháng thể kháng tế bào B, ví dụ, rituximab; kháng thể kháng IL-6, ví dụ, tocilizumab; kháng thể kháng IL-1, ví dụ, anakinra; kháng thể kháng PD-1 và/hoặc kháng PD-L1, ví dụ nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, BMS-936559, MPDL3280A, AMP-224, MEDI4736; ixekizumab, brodalumab, ofatumumab, sirukumab, clenoliximab, clazakiumab, fezakinumab, fletikumab, mavrilimumab, ocrelizumab, sarilumab, secukinumab, toralizumab, zanolimumab;

chất chống đông tụ-warfarin (CoumadinTM), axenocoumarol, phenprocoumon, atromentin, phenindion, heparin, fondaparinux, idraparinux, rivaroxaban, apixaban, hirudin, lepirudin, bivalirudin, argatroban, dabigatran, ximelagatran, batroxobin, hementin;

chất chống viêm-steroid, ví dụ, budesonit, chất chống viêm không steroid, ví dụ, aminosalixylat (ví dụ, sulfasalazin, mesalamin, olsalazin, và balsalazit), chất ức chế xyclooxygenaza (chất ức chế COX-2, chẳng hạn như rofecoxib, celecoxib), diclofenac, etodolac, famotidin, fenoprofen, flurbiprofen, ketoprofen, ketorolac, ibuprofen, indomethacin, meclofenamat, axit mefenamic, meloxicam, nambumeton, naproxen, oxaprozin, piroxicam, salsalat, sulindac, tolmetin;

chất kìm hãm miễn dịch-mercaptopurin, corticosteroid chẳng hạn như dexamethason, hydrocortison, prednison, methylprednisolon và prednisolon, chất alkyl hóa chẳng hạn như cyclophosphamid, chất ức chế canxineurin chẳng hạn như cyclosporin, sirolimus và tacrolimus, chất ức chế inosin monophosphat dehydrogenaza (IMPDH) chẳng hạn như mycophenolat, mycophenolat mofetil và azathioprin, và các chất được thiết kế để kìm hãm sự miễn dịch tế bào trong khi để lại đáp ứng miễn dịch thể dịch của đối tượng nhận nguyên vẹn, bao gồm các kháng thể khác nhau (ví dụ, globulin kháng tế bào lympho (ALG), globulin kháng tế bào tuyến ức (ATG), kháng thể kháng tế bào T đơn dòng (OKT3)) và sự chiếu xạ. Azathioprin có sẵn hiện nay của Salix Pharmaceuticals, Inc. với thương hiệu Azasan; mercaptopurin có sẵn hiện nay của Gate Pharmaceuticals, Inc. với thương hiệu Purinthol; prednison và prednisolon có sẵn hiện nay của Roxane Laboratories, Inc.; Metyl

prednisolon có sẵn hiện nay của Pfizer; sirolimus (rapamycin) có sẵn hiện nay của Wyeth-Ayerst với thương hiệu Rapamune; tacrolimus có sẵn hiện nay của Fujisawa với thương hiệu Prograf; cyclosporin có sẵn hiện nay của Novartis với thương hiệu Sandimmune và Abbott với thương hiệu Gengraf; chất ức chế IMPDH chẳng hạn như mycophenolat mofetil và axit mycophenolic có sẵn hiện nay của Roche với thương hiệu Cellcept và Novartis với thương hiệu Myfortic; azathioprin có sẵn hiện nay của Glaxo Smith Kline với thương hiệu Imuran; và kháng thể có sẵn hiện nay của Ortho Biotech với thương hiệu Orthoclone, Novartis với thương hiệu Simulect (basiliximab) và Roche với thương hiệu Zenapax (daclizumab); và

Chất chủ vận guanylat xyclaza-thụ thể C hoặc chất kích thích bài tiết ruột--ví dụ linaclostit, được bán với tên gọi Linzess.

Các chất khác nhau này có thể được sử dụng theo liều lượng tiêu chuẩn hoặc thông thường của chúng, như xác định trong thông tin kê đơn kèm theo các dạng có bán trên thị trường của thuốc (cũng xem, thông tin kê đơn trong ấn bản 2006 của Physician's Desk Reference), việc bộc lộ của chúng được kết hợp trong bản mô tả này để tham khảo.

D. Chế phẩm có chứa hợp chất pyrazol

Hợp chất pyrazol được bộc lộ có thể được sử dụng một mình, ở dạng kết hợp bất kỳ, và ở dạng kết hợp với, hoặc phụ thêm vào, ít nhất một chất trị liệu thứ hai, và hợp chất pyrazol khác nữa, và ít nhất một chất trị liệu thứ hai, có thể được sử dụng ở dạng kết hợp với chất phụ trợ thích hợp bất kỳ hữu dụng để tạo thành chế phẩm để dùng cho đối tượng. Chất phụ trợ có thể được bao gồm trong dược phẩm cho nhiều mục đích, chẳng hạn như để pha loãng chế phẩm để phân phối cho đối tượng, để tạo thuận lợi cho việc xử lý dạng bào chế, để tạo ra các tính chất nguyên liệu có lợi cho dạng bào chế, để tạo thuận lợi cho sự phân tán từ dụng cụ phân phối, để làm ổn định dạng bào chế (ví dụ, chất chống oxy hóa hoặc chất đệm), để tạo ra vị dễ chịu hoặc ngon hoặc độ đặc cho dạng bào chế, hoặc các mục đích tương tự. Chất phụ trợ thông thường bao gồm, ví dụ như và không làm giới hạn: tá dược được dùng; chất mang được dùng; và/hoặc chất bổ trợ, chẳng hạn như mono-, di-, và polysaccharit, rượu đường và các rượu đa chức khác, chẳng hạn như, lactoza, glucoza, raffinosa, melezitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sucroza, manitol, tinh bột, hoặc tổ hợp của chúng; chất hoạt động bề mặt, chẳng hạn như sorbitol, diphosphatidyl cholin, và lecithin; chất tạo khối; chất đệm, chẳng hạn như chất đệm phosphat và xitrat; chất chống

dính, chẳng hạn như magie stearat; chất gắn, chẳng hạn như sacarit (bao gồm disacarit, chẳng hạn như sucroza và lactoza), polysacarit (chẳng hạn như tinh bột, xenluloza, xenluloza vi tinh thể, xenluloza ete (chẳng hạn như hydroxypropyl xenluloza), gelatin, polyme tổng hợp (chẳng hạn như polyvinylpyrrolidon, polyalkylen glycol); chất phủ (chẳng hạn như xenluloza ete, bao gồm hydroxypropylmetyl xenluloza, senlac, zein protein ngô, và gelatin); chất hỗ trợ giải phóng (chẳng hạn như chất phủ trong ruột); chất chống phân tán (chẳng hạn như crospondon, natri carboxymetyl xenluloza liên kết ngang, và natri tinh bột glycolat); chất độn (chẳng hạn như canxi phosphat đibazơ, chất béo và dầu thực vật, lactoza, sucroza, glucoza, manitol, sorbitol, canxi cacbonat, và magie stearat); hương vị và chất tạo ngọt (chẳng hạn như bạc hà, anh đào, hồi, đào, mơ hoặc cam thảo, mâm xôi, và vani; chất bôi trơn (chẳng hạn như chất khoáng, ví dụ như talc hoặc silic oxit, chất béo, ví dụ như stearin thực vật, magie stearat hoặc axit stearic); chất bảo quản (chẳng hạn như chất chống oxy hóa ví dụ như vitamin A, vitamin E, vitamin C, retinyl palmitat, và selen, axit amin, ví dụ như xystein và methionin, axit xitric và natri xitrat, paraben, ví dụ như metyl paraben và propyl paraben); chất tạo màu; chất hỗ trợ nén; chất nhũ tương hóa; chất bao nang; gom; chất tạo hạt; và tổ hợp của chúng.

III. Phương pháp sử dụng

A. Bệnh/Rối Loạn

Hợp chất pyrazol được bộc lộ, cũng như là chế phẩm kết hợp và/hoặc chế phẩm của chúng, có thể được sử dụng để làm thuyên giảm, điều trị hoặc ngăn ngừa nhiều loại bệnh và/hoặc rối loạn. Theo phương án cụ thể, hợp chất pyrazol, chế phẩm kết hợp của hợp chất pyrazol, hoặc chế phẩm của chúng, có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh tự miễn, rối loạn viêm, bệnh tim mạch, rối loạn thần kinh, rối loạn thoái hóa thần kinh, rối loạn dị ứng, bệnh hen, viêm tụy, suy đa cơ quan, bệnh thận, sự kết tụ tiểu cầu, bệnh ung thư, sự cấy ghép, độ di động tinh trùng, sự thiếu hụt hồng cầu, sự thải bỏ mảnh ghép, tổn thương phổi, bệnh hô hấp, tình trạng bệnh thiếu máu cục bộ, và bệnh nhiễm vi khuẩn và virus.

Theo một số phương án, hợp chất pyrazol, chế phẩm kết hợp của hợp chất pyrazol, hoặc chế phẩm của chúng, có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh dị ứng, xơ cứng teo cơ một bên (ALS), luput ban đỏ hệ thống, viêm đa khớp dạng thấp, bệnh tiểu đường typ I, bệnh viêm ruột, bệnh xơ gan mật, viêm màng mạch nhỏ, đa xơ cứng, bệnh

Crohn, viêm loét đại tràng, pemphigut bong nước, bệnh sarcoit, bệnh vẩy nến, viêm cơ tự miễn, bệnh u hạt Wegener, bệnh vẩy cá, bệnh mắt Graves hoặc bệnh hen.

Hợp chất pyrazol, chế phẩm kết hợp của hợp chất pyrazol, hoặc chế phẩm của chúng, có thể cũng hữu dụng để làm cải thiện, điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn điều hòa miễn dịch liên quan đến sự thải bỏ mảnh ghép tủy xương hoặc cơ quan hoặc bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ. Ví dụ về rối loạn viêm và điều hòa miễn dịch mà có thể được điều trị bằng hợp chất này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, sự cấy ghép của cơ quan hoặc mô, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ sinh ra bởi sự cấy ghép, hội chứng tự miễn bao gồm viêm đa khớp dạng thấp, luput ban đỏ hệ thống, viêm tuyến giáp Hashimoto, đa xơ cứng, xơ cứng bì hệ thống, bệnh nhược cơ, bệnh tiểu đường typ I, viêm màng mạch nhỏ, viêm màng mạch nhỏ phía sau, bệnh viêm não và dây cột sống dị ứng, viêm cuộn tiểu cầu thận, bệnh tự miễn sau nhiễm trùng bao gồm sốt thấp khớp và viêm cuộn tiểu cầu thận sau nhiễm trùng, bệnh da do viêm và tăng sinh quá mức, bệnh vẩy nến, viêm da cơ địa, viêm da tiếp xúc, viêm da dạng eczema, viêm da tiết bã nhờn, bệnh liken phẳng, pemphigut, pemphigut bong nước, ly thượng bì bong nước bẩm sinh, chứng mày đay, phù mạch, viêm mạch, ban đỏ, tăng bạch cầu ưa eosin ở da, luput ban đỏ, mụn trứng cá, rụng tóc từng vùng, viêm giác kết mạc, viêm kết mạc mùa xuân, viêm màng mạch nhỏ đi kèm bệnh Behcet, viêm giác mạc, viêm giác mạc mụn rộp, giác mạc hình chớp, loạn dưỡng biểu mô giác mạc, sẹo giác mạc, pemphigut mắt, loét Mooren, viêm màng cứng, bệnh lý mắt Graves, hội chứng Vogt-Koyanagi-Harada, bệnh sarcoit, dị ứng phấn hoa, bệnh tắc nghẽn đường khí có thể đảo ngược, bệnh hen phế quản, bệnh hen dị ứng, bệnh hen nội tại, bệnh hen ngoại lai, bệnh hen do bụi, bệnh hen mạn tính hoặc lâu năm, bệnh hen muộn và chứng tăng đáp ứng đường hô hấp, viêm phế quản, loét dạ dày, hư hỏng mạch gây ra bởi bệnh thiếu máu cục bộ và huyết khối, bệnh viêm ruột thiếu máu cục bộ, bệnh viêm ruột, viêm ruột hoại tử, thương tổn ruột kèm theo bỏng nhiệt, bệnh celiac, viêm ruột thẳng, viêm dạ dày ruột tăng eosin, bệnh tế bào mast, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, đau nửa đầu, viêm mũi, eczema, viêm thận kẽ, hội chứng Goodpasture, hội chứng tăng urê huyết có tan máu, bệnh thận do tiểu đường, viêm đa cơ, hội chứng Guillain-Barre, bệnh Meniere, viêm nhiều dây thần kinh, viêm đa dây thần kinh, viêm đơn dây thần kinh, bệnh rễ thần kinh, chứng cường giáp, bệnh Basedow, chứng bất sản hồng cầu đơn thuần, thiếu máu do không tạo đủ huyết cầu, thiếu máu không tạo máu, xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn, thiếu máu do tan máu tự miễn, chứng mất hạt bạch

cầu, thiếu máu ác tính, thiếu máu hồng cầu khổng lồ, bệnh không tạo hồng cầu, chứng loãng xương, bệnh sarcoit, phổi xơ hóa, viêm phổi mô kẽ tự phát, viêm bì cơ, mụn trứng cá bạch biến, bệnh da vảy cá, sự nhạy cảm dị ứng ánh sáng, u lympho tế bào T ở da, bệnh bạch cầu tế bào lympho mạn tính, chứng xơ cứng động mạch, xơ vữa động mạch, hội chứng viêm động mạch, viêm nút quanh động mạch, viêm cơ tim, xơ cứng bì, u hạt Wegener, hội chứng Sjögren, chứng béo phì, viêm cân mạc bạch cầu ưa eosin, tổn thương lợi, mô nha chu, xương ổ răng, chất xương của răng, viêm cuộn tiểu cầu thận, rụng tóc kiểu nam giới hoặc lão hóa sớm rụng tóc bằng cách ngăn ngừa sự nhỏ lông tóc hoặc gây ra sự mọc tóc và/hoặc thúc đẩy sự tạo tóc và sự phát triển tóc, bệnh loạn dưỡng cơ, viêm mủ da và hội chứng Sezary, bệnh Addison, tổn thương tái tưới máu sau thiếu máu cục bộ của cơ quan mà xảy ra khi duy trì, sự cấy ghép hoặc bệnh thiếu máu cục bộ, sốc nội độc tố, viêm đại tràng giả mạc, viêm kết tràng gây ra bởi thuốc hoặc sự chiếu xạ, tình trạng chức năng thận không đủ cấp tính do thiếu máu cục bộ, tình trạng chức năng thận không đủ mạn tính, nhiễm độc gây ra bởi oxy phổi hoặc thuốc, bệnh ung thư phổi, tràn khí phổi, bệnh đục nhân mắt, bệnh nhiễm sắt, viêm võng mạc sắc tố, thoái hóa điểm vàng tuổi già, sẹo thủy tinh thể, bỏng giác mạc do kiềm, hồng ban đa dạng do viêm da, viêm da bong nước IgA đường thẳng và viêm da do xi măng, viêm lợi, viêm nha chu, sự nhiễm trùng, viêm tụy, bệnh gây ra bởi ô nhiễm môi trường, lão hóa, sự gây ung thư, sự di căn của ung thư biểu mô và chứng giảm khí áp, bệnh gây ra bởi histamin hoặc sự giải phóng leukotrien-C4, bệnh Behcet, viêm gan tự miễn, bệnh xơ gan mật nguyên phát, viêm xơ chai đường mật, cắt bỏ gan một phần, hoại tử gan cấp tính, hoại tử gây ra bởi độc tố, viêm gan do virus, sốc, hoặc thiếu oxy mô, viêm gan do virus B, viêm gan không A/không B, xơ gan, bệnh gan do rượu, bao gồm xơ gan do rượu, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), suy gan, suy gan bộc phát, suy gan khởi phát muộn, suy gan "cấp tính vào thời kỳ mạn tính", sự gia tăng tác dụng hóa trị liệu, sự nhiễm cytomegalovirus, sự nhiễm HCMV, AIDS, bệnh ung thư, sa sút trí tuệ tuổi già, bệnh Parkinson, chấn thương, hoặc nhiễm khuẩn mạn tính.

Theo các phương án nhất định hợp chất này hữu dụng để điều trị đau dây thần kinh, bao gồm đau thần kinh và đau do viêm.

Theo các phương án nhất định, hợp chất pyrazol, chế phẩm kết hợp của hợp chất pyrazol, hoặc chế phẩm của chúng, hữu dụng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa viêm đa khớp dạng thấp, viêm khớp vẩy nến, viêm xương khớp, luput ban đỏ hệ thống, viêm thận luput,

viêm cứng khớp đốt sống, chứng loãng xương, xơ cứng bì hệ thống, đa xơ cứng, bệnh vẩy nến, cụ thể là bệnh vẩy nến mụn mủ, bệnh tiểu đường typ I, bệnh tiểu đường typ II, bệnh viêm ruột (bệnh Cronh và viêm loét đại tràng), chứng tăng gamma globulin huyết d và hội chứng sốt chu kỳ, hội chứng chu kỳ liên quan đến cryopyrin, hội chứng Schnitzler, viêm khớp tự phát thiếu niên toàn thân, bệnh Still khởi phát ở người trưởng thành, bệnh gút, bệnh gút pháo sáng, bệnh giả gút, hội chứng sapho, bệnh Castleman, sự nhiễm trùng, đột quy, xơ vữa động mạch, bệnh celiac, DIRA (sự thiếu hụt chất đối kháng thụ thể IL-1), bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson.

Bệnh tăng sinh mà có thể được điều trị bằng hợp chất pyrazol, chế phẩm kết hợp của hợp chất pyrazol, hoặc chế phẩm của chúng, bao gồm khối u lành tính hoặc ác tính, khối u rắn, ung thư biểu mô của não, thận, gan, tuyến thượng thận, bàng quang, vú, dạ dày, khối u dạ dày, buồng trứng, ruột kết, trực tràng, tuyến tiền liệt, tuyến tụy, phổi, âm đạo, cổ tử cung, tinh hoàn, đường niệu sinh dục, thực quản, thanh quản, da, xương hoặc tuyến giáp, ung thư mô liên kết, u nguyên bào đệm, u nguyên bào thần kinh, đa u tủy xương, ung thư dạ dày ruột, cụ thể là ung thư biểu mô ruột kết hoặc u tuyến đại trực tràng, u đầu và cổ, tăng sinh bất thường biểu bì, bệnh vẩy nến, tăng sản tuyến tiền liệt, khối tân sản, khối tân sản của đặc trưng biểu mô, u tuyến, ung thư tuyến, u gai sừng, ung thư biểu mô dạng biểu bì, ung thư biểu mô tế bào lớn, ung thư biểu mô phổi tế bào không nhỏ, u lympho, Hodgkin và không Hodgkin, ung thư biểu mô vú, ung thư biểu mô nang, ung thư biểu mô không biệt hóa, ung thư biểu mô hình nhú, u tinh, u melanin, rối loạn được dẫn bởi IL-1, rối loạn được dẫn bởi MyD88 (chẳng hạn như u lympho tế bào B lớn lan tỏa ABC (DLBCL), bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenström, u lympho Hodgkin, u lympho tế bào T ở da nguyên phát hoặc bệnh bạch cầu tế bào lympho mạn tính), u tủy xương âm ỉ hoặc không đau, hoặc u máu ác tính (bao gồm bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu myeloid cấp tính (AML), DLBCL, ABC DLBCL, bệnh bạch cầu tế bào lympho mạn tính (CLL), u lympho tế bào lympho mạn tính, u lympho tràn dịch nguyên phát, u lympho/bệnh bạch cầu Burkitt, bệnh bạch cầu tế bào lympho cấp tính, bệnh bạch cầu nguyên bào bạch cầu tế bào B, u lympho lympho-tương bào, hội chứng loạn sản tủy (MDS), xơ tủy nguyên phát, đa hồng cầu nguyên phát, ung thư mô liên kết Kaposi, bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenström (WM), u lympho vùng rìa của lách, đa u tủy xương, u tương bào, u lympho tế bào B lớn nội mạch). Cụ thể là, các hợp chất được bộc lộ ở đây hữu dụng trong điều trị u ác tính kháng thuốc, chẳng hạn như u ác

tính kháng với chất ức chế JAK u ác tính kháng ibrutinib, bao gồm u máu ác tính kháng ibrutinib, chẳng hạn như CLL kháng ibrutinib và bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenströmkháng ibrutinib.

Ví dụ về rối loạn dị ứng mà có thể được điều trị bằng cách sử dụng hợp chất pyrazol, chế phẩm kết hợp của hợp chất pyrazol, hoặc chế phẩm của chúng, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh hen (ví dụ bệnh hen cơ địa, bệnh hen dị ứng, bệnh hen qua trung gian IgE phế quản cơ địa, bệnh hen không cơ địa, bệnh hen phế quản, bệnh hen không dị ứng, bệnh hen vô căn, bệnh hen thực, bệnh hen nội tại gây ra bởi sự nhiễu loạn sinh lý bệnh học, bệnh hen vô căn có nguyên nhân chưa biết hoặc không rõ ràng, bệnh hen sinh hơi, bệnh hen do tập thể dục, bệnh hen do cảm xúc, bệnh hen ngoại lai gây ra bởi yếu tố môi trường, bệnh hen do không khí lạnh, bệnh hen do nghề nghiệp, bệnh hen nhiễm khuẩn gây ra bởi hoặc kèm theo sự nhiễm vi khuẩn, nấm, động vật nguyên sinh, hoặc virus, bệnh hen khởi sinh, hội chứng thở khò khè ở trẻ sơ sinh, viêm tiểu phế quản, bệnh hen thể ho đơn thuần hoặc bệnh hen do thuốc), sự nhiễm nấm aspergillus khí quản-phổi dị ứng (ABPA), viêm mũi dị ứng, viêm mũi dị ứng quanh năm, viêm mũi quanh năm, viêm mũi vận mạch, chảy dịch mũi sau, viêm xoang có mủ hoặc không có mủ, viêm xoang cấp tính hoặc mạn tính, và viêm xoang xương sàng, phía trước, hàm trên, hoặc xương bướm.

Ví dụ khác là, viêm đa khớp dạng thấp (RA) thường là dẫn đến sưng, đau, mất vận động và tính mềm của khớp đích trong toàn bộ cơ thể. RA đặc trưng bởi màng hoạt dịch sưng tấy mạn tính mà tập trung dày đặc tế bào lympho. Màng hoạt dịch, mà thường là một lớp tế bào dày, trở nên có cấu tạo bằng tế bào rõ nét và có dạng tương tự với mô lympho, bao gồm tế bào phân nhánh, tế bào T, tế bào B và tế bào NK, đại thực bào và cụm tương bào. Quy trình này, cũng như là trạng thái thừa thãi của các cơ chế bệnh lý miễn dịch bao gồm sự tạo thành của phức hợp kháng nguyên-immunoglobulin, thậm chí dẫn đến sự phá hủy tính toàn vẹn của khớp, dẫn đến dị dạng, mất chức năng lâu dài và/hoặc sự mòn xương ở hoặc ở gần khớp. Hợp chất pyrazol, chế phẩm kết hợp của hợp chất pyrazol, hoặc chế phẩm của chúng, có thể được sử dụng để điều trị, làm thuyên giảm hoặc ngăn ngừa một triệu chứng RA bất kỳ, một vài triệu chứng RA bất kỳ hoặc tất cả các triệu chứng RA. Do đó, trong trường hợp RA, hợp chất được coi như là tạo ra lợi ích trị liệu khi đạt được sự giảm đi hoặc sự thuyên giảm của triệu chứng bất kỳ thường kèm theo RA, bất kể việc điều

trị có dẫn đến sự điều trị đồng thời của RA ẩn chứa và/hoặc sự giảm đi của lượng yếu tố dạng thấp tuần hoàn ("RF").

The American College of Rheumatology (ACR) đã phát triển tiêu chuẩn để xác định sự cải thiện và sự thuyên giảm lâm sàng ở RA. Khi mà có tham số này, ACR20 (tiêu chuẩn ACR đối với sự cải thiện lâm sàng 20%), đòi hỏi sự cải thiện 20% ở số đếm khớp mềm và sưng, cũng như là sự cải thiện 20% ở 3 trong 5 tham số sau đây: đánh giá tổng thể của bệnh nhân, đánh giá tổng thể của bác sĩ, đánh giá của bệnh nhân về sự đau, mức độ mất khả năng, và hàm lượng của chất phản ứng pha cấp tính. Các tiêu chuẩn này đã được mở rộng đến sự cải thiện 50% và 70% lần lượt ở ACR50 và ACR70. Tiêu chuẩn khác bao gồm tiêu chuẩn Paulu và sự tiến triển chụp tia X (ví dụ, điểm Sharp).

Theo một số phương án, lợi ích trị liệu ở bệnh nhân mắc RA đạt được khi bệnh nhân thể hiện ACR20. Theo các phương án cụ thể, có thể đạt được sự cải thiện ACR của ACR50 hoặc thậm chí ACR70.

B. Chế phẩm và cách dùng

Dược phẩm có chứa hoạt chất theo sáng chế (hoặc tiền dược chất của chúng) có thể được sản xuất bằng các quy trình trộn, hòa tan, tạo hạt, tạo bao đường, tán mịn, nhũ tương hóa, bao nang, bất giữ hoặc làm đông khô thông thường. Chế phẩm có thể được bào chế theo cách thông thường bằng cách sử dụng một hoặc nhiều tá dược, chất pha loãng, chất mang, chất hỗ trợ hoặc chất phụ trợ chấp nhận được về mặt sinh lý để tạo ra chế phẩm mà có thể được sử dụng trong dược phẩm.

Hoạt chất hoặc tiền dược chất có thể được bào chế trong dược phẩm về bản chất, hoặc ở dạng hydrat, solvat, N-oxit hoặc muối dược dụng. Thông thường, muối này tan trong dung dịch trong nước hơn là axit và bazơ tự do tương ứng, nhưng muối có độ hòa tan thấp hơn so với axit và bazơ tự do tương ứng cũng có thể được tạo ra.

Dược phẩm theo sáng chế có thể có dạng thích hợp cho hầu như là phương thức dùng bất kỳ, bao gồm, ví dụ, tại chỗ, mắt, miệng, má, toàn thân, mũi, tiêm, chẳng hạn như trong tĩnh mạch hoặc trong màng bụng, qua da, trực tràng, âm đạo, v.v., hoặc dạng thích hợp để dùng bằng cách xông hoặc bơm khí.

Để dùng tại chỗ, (các) hoạt chất, hydrat, solvat, N-oxit hoặc muối được dùng hoặc (các) tiền dược chất có thể được bào chế dưới dạng dung dịch, gel, thuốc mỡ, kem, huyền phù, v.v. như đã biết rõ trong lĩnh vực.

Dạng bào chế toàn thân bao gồm dạng bào chế được thiết kế để dùng bằng cách tiêm, ví dụ, tiêm dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, nội tủy mạc hoặc trong màng bụng, cũng như là dạng bào chế được thiết kế để dùng qua da, qua màng nhầy miệng hoặc phổi.

Sản phẩm điều chế tiêm được hữu dụng bao gồm huyền phù, dung dịch hoặc nhũ tương vô trùng của (các) hoạt chất trong chất dẫn thuốc trong nước hoặc trong dầu. Chế phẩm cũng có thể chứa chất bào chế, chẳng hạn như chất tạo huyền phù, làm ổn định và/hoặc làm phân tán. Chế phẩm để tiêm có thể được thể hiện ở dạng liều đơn vị, ví dụ, trong ampun hoặc trong vật chứa đa liều, và có thể chứa chất bảo quản bổ sung.

Theo cách khác, chế phẩm tiêm được có thể được cung cấp ở dạng bột để hoàn nguyên với chất dẫn thuốc thích hợp, bao gồm nhưng không giới hạn ở nước không chứa chất gây sốt vô trùng, chất đệm, dung dịch dextroza, v.v., trước khi sử dụng. Vì vậy, (các) hoạt chất có thể được làm khô bằng kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực bất kỳ, chẳng hạn như làm đông khô, và được hoàn nguyên trước khi sử dụng.

Để dùng qua màng nhầy, chất thấm thích hợp để thấm qua hàng rào được sử dụng trong chế phẩm. Chất thấm này là đã biết trong lĩnh vực.

Để dùng qua đường miệng, dược phẩm có thể có dạng, ví dụ, viên thuốc hình thoi, viên nén hoặc viên nang được điều chế bằng phương thức thông thường với tá dược được dùng, chẳng hạn như: chất liên kết (ví dụ, tinh bột ngô được gelatin hóa sơ bộ, polyvinylpyrrolidon hoặc hydroxypropyl metylxenluloza); chất độn (ví dụ, lactoza, xenluloza vi tinh thể hoặc canxi hydro phosphat); chất bôi trơn (ví dụ, magie stearat, bột talc hoặc silic oxit); chất chống phân tán (ví dụ, tinh bột khoai tây hoặc natri tinh bột glycolat); và/hoặc chất làm ẩm (ví dụ, natri lauryl sulfat). Viên nén có thể được phủ bằng phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực bằng, ví dụ, đường, màng hoặc chất phủ trong ruột.

Sản phẩm điều chế lỏng để dùng qua đường miệng có thể có dạng, ví dụ, thuốc xức, dung dịch, si rô hoặc huyền phù, hoặc chúng có thể được thể hiện dưới dạng sản phẩm khô để hoàn nguyên với nước hoặc chất dẫn thuốc khác thích hợp trước khi sử dụng. Sản phẩm điều chế lỏng này có thể được điều chế bằng phương thức thông thường với chất phụ trợ

được dụng chẳng hạn như: chất tạo huyền phù (ví dụ, si rô sorbitol, dẫn xuất xenluloza hoặc chất béo ăn được được hydro hóa); chất nhũ tương hóa (ví dụ, lexithin hoặc acacia); chất dẫn thuốc không trong nước (ví dụ, dầu quả hạnh, este dầu, rượu etyl, cremophoreTM hoặc dầu thực vật phân đoạn); và chất bảo quản (ví dụ, metyl hoặc propyl-p-hydroxybenzoat hoặc axit sorbic). Các sản phẩm điều chế cũng có thể chứa muối đệm, chất bảo quản, chất tạo vị, chất tạo màu và chất làm ngọt khi thích hợp.

Chế phẩm điều chế để dùng qua đường miệng có thể được bào chế thích hợp để thu được sự giải phóng có kiểm soát của hoạt chất hoặc tiền dược chất, như đã biết rõ.

Để dùng qua má, chế phẩm có thể có dạng viên nén hoặc viên thuốc hình thoi được bào chế theo cách thông thường.

Để dùng qua đường trực tràng và âm đạo, (các) hoạt chất có thể được bào chế dưới dạng dung dịch (để thực duy trì) thuốc đạn hoặc thuốc mỡ chứa chất nền đạn thông thường, chẳng hạn như bơ ca cao hoặc glyxerit khác.

Để dùng qua mũi hoặc dùng bằng cách xông hoặc bơm khí, (các) hoạt chất, hydrat, solvat, N-oxit, muối được dụng hoặc (các) tiền dược chất có thể được phân phối theo cách thông thường ở dạng phun sol khí từ gói nén hoặc dụng cụ xịt có sử dụng chất đẩy thích hợp, ví dụ, diclođifloetan, triclofloetan, diclotetrafloetan, flocacbon, cacbon đioxit hoặc khí thích hợp khác. Trong trường hợp sol khí nén, đơn vị liều lượng có thể được xác định bằng các bố trí van để phân phối lượng đã được đo. Viên nang và hộp chứa để sử dụng trong dụng cụ xông hoặc dụng cụ bơm khí (ví dụ viên nang và hộp chứa có chứa gelatin) có thể được bào chế chứa hỗn hợp bột của hợp chất và chất nền bột thích hợp chẳng hạn như lactoza hoặc tinh bột.

Ví dụ cụ thể về dạng bào chế huyền phù trong nước thích hợp để dùng qua mũi bằng cách sử dụng dụng cụ xịt mũi có trên thị trường bao gồm các thành phần sau đây: hoạt chất hoặc tiền dược chất (0,5-20 mg/ml); benzalkoni clorua (0,1-0,2 mg/ml); polysorbat 80 (TWEEN[®] 80; 0,5-5 mg/ml); carboxymetylxenluloza natri hoặc xenluloza vi tinh thể (1-15 mg/ml); phenyletanol (1-4 mg/ml); và dextroza (20-50 mg/ml). Độ pH của huyền phù cuối cùng có thể được điều chỉnh để nằm trong khoảng từ khoảng độ pH 5 đến độ pH 7, với độ pH bằng khoảng độ pH 5,5 là thông thường.

Ví dụ cụ thể khác về huyền phù trong nước thích hợp để dùng hợp chất thông qua xông chứa 20 mg/ml hợp chất hoặc tiền dược chất, 1% (thể tích/thể tích) polysorbat 80 (TWEEN® 80), 50 mM xitrat và/hoặc 0,9% natri clorua.

Để dùng qua mắt, (các) hoạt chất hoặc (các) tiền dược chất có thể được bào chế dưới dạng dung dịch, nhũ tương, huyền phù, v.v. thích hợp để dùng cho mắt. Nhiều chất dẫn thuốc thích hợp để dùng hợp chất cho mắt là đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế cụ thể được mô tả trong bằng sáng chế Mỹ số 6,261,547; 6,197,934; 6,056,950; 5,800,807; 5,776,445; 5,698,219; 5,521,222; 5,403,841; 5,077,033; 4,882,150; và 4,738,851, mà được kết hợp trong bản mô tả này để tham khảo.

Để phân phối kéo dài, (các) hoạt chất hoặc (các) tiền dược chất có thể được bào chế dưới dạng chế phẩm vật chứa để dùng bằng cách cấy ghép hoặc tiêm trong cơ. Thành phần hoạt tính có thể được bào chế với nguyên liệu polyme hoặc kỵ nước thích hợp (ví dụ, dưới dạng nhũ tương trong dầu chấp nhận được) hoặc nhựa trao đổi ion, hoặc dưới dạng dẫn xuất ít hòa tan, ví dụ, dưới dạng muối ít hòa tan. Theo cách khác, hệ thống phân phối qua da được sản xuất dưới dạng đĩa dính hoặc miếng dán mà giải phóng từ từ (các) hoạt chất để hấp thụ qua da có thể được sử dụng. Vì vậy, chất tăng cường thấm có thể được sử dụng để tạo thuận lợi cho sự thấm qua da của (các) hoạt chất. Miếng dán qua da thích hợp được mô tả trong ví dụ, bằng sáng chế Mỹ số 5,407,713; 5,352,456; 5,332,213; 5,336,168; 5,290,561; 5,254,346; 5,164,189; 5,163,899; 5,088,977; 5,087,240; 5,008,110; và 4,921,475, mà được kết hợp trong bản mô tả này để tham khảo.

Theo cách khác, các hệ phân phối dược phẩm khác có thể được sử dụng. Liposom và nhũ tương là các ví dụ đã biết về chất dẫn thuốc phân phối mà có thể được sử dụng để phân phối (các) hoạt chất hoặc (các) tiền dược chất. Các dung môi hữu cơ nhất định, chẳng hạn như đimetylsulfoxit (DMSO), cũng có thể được sử dụng, mặc dù thường là phải trả giá bằng sự gây độc lớn hơn.

Dược phẩm có thể, nếu muốn, được thể hiện trong gói hoặc dụng cụ phân phối mà có thể chứa một hoặc nhiều dạng liều đơn vị chứa (các) hoạt chất. Gói có thể, ví dụ, có chứa lá kim loại hoặc chất dẻo, chẳng hạn như gói phồng. Gói hoặc dụng cụ phân phối có thể kèm theo hướng dẫn sử dụng.

C. Liều lượng

Hợp chất pyrazol hoặc chế phẩm kết hợp của hợp chất pyrazol thường được sử dụng với lượng hữu hiệu để đạt được kết quả dự kiến, ví dụ, với lượng hữu hiệu để điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh cụ thể. (Các) hợp chất pyrazol, hoặc chế phẩm của chúng, có thể được dùng để trị liệu để đạt được lợi ích trị liệu hoặc phòng ngừa để đạt được lợi ích phòng ngừa. Lợi ích trị liệu có nghĩa là sự loại trừ hoặc sự thuyên giảm của rối loạn ẩn chứa được điều trị và/hoặc sự loại trừ hoặc sự thuyên giảm của một hoặc nhiều của triệu chứng kèm theo rối loạn ẩn chứa sao cho bệnh nhân thông báo về sự cải thiện cảm giác hoặc tình trạng bệnh, bất kể bệnh nhân có thể vẫn bị ảnh hưởng bởi rối loạn ẩn chứa. Ví dụ, việc dùng hợp chất cho bệnh nhân bị dị ứng mang lại lợi ích trị liệu không chỉ khi đáp ứng dị ứng ẩn chứa được loại bỏ hoặc được làm thuyên giảm, mà còn là khi bệnh nhân thông báo về sự giảm đi của mức độ nghiêm trọng hoặc thời gian của triệu chứng kèm theo dị ứng sau khi phơi nhiễm với chất gây dị ứng. Ví dụ khác là, lợi ích trị liệu trong trường hợp của bệnh hen bao gồm sự cải thiện trong việc hô hấp sau khi khởi phát cơn hen hoặc sự giảm đi của tần suất hoặc mức độ nghiêm trọng của giai đoạn hen. Lợi ích trị liệu còn bao gồm việc làm tạm dừng hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh, bất kể sự cải thiện có được nhận ra hay không.

Như đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, liều lượng được ưu tiên của hợp chất pyrazol cũng phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm tuổi, khối lượng, sức khỏe tổng thể, và mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh của bệnh nhân hoặc đối tượng được điều trị. Liều lượng cũng có thể cần phải được điều chỉnh theo giới tính của cá thể và/hoặc dung tích phổi của cá thể, khi được dùng bằng cách xông. Liều lượng cũng có thể được điều chỉnh đối với các cá thể mắc nhiều hơn một tình trạng bệnh hoặc các cá thể có tình trạng bệnh bổ sung mà ảnh hưởng đến dung tích phổi và khả năng thở bình thường, ví dụ, khí thũng phổi, viêm phế quản, viêm phổi, và nhiễm khuẩn hô hấp. Liều lượng, và tần suất dùng của (các) hợp chất pyrazol hoặc chế phẩm của chúng, cũng sẽ phụ thuộc vào việc (các) hợp chất pyrazol được bào chế để điều trị giai đoạn cấp tính của tình trạng bệnh hay để điều trị dự phòng cho rối loạn. Người hoặc người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể xác định được liều lượng tối ưu cho cá nhân cụ thể.

Để sử dụng để dự phòng, hợp chất pyrazol, chế phẩm kết hợp của hợp chất pyrazol, hoặc chế phẩm của chúng, có thể được dùng cho bệnh nhân hoặc đối tượng có nguy cơ phát triển một trong các tình trạng bệnh được mô tả ở trên. Ví dụ, nếu chưa biết rằng bệnh nhân hoặc đối tượng có bị dị ứng với thuốc cụ thể hay không, hợp chất pyrazol, chế phẩm kết

hợp của hợp chất pyrazol, hoặc chế phẩm của chúng, có thể được dùng trước khi dùng thuốc để tránh hoặc làm thuyên giảm đáp ứng dị ứng đối với thuốc. Theo cách khác, việc dùng dự phòng có thể được áp dụng để tránh hoặc làm thuyên giảm sự khởi phát triệu chứng ở bệnh nhân được chẩn đoán mắc rối loạn ỉn chứa. Ví dụ, (các) hợp chất pyrazol, hoặc chế phẩm của chúng, có thể được dùng cho người bị dị ứng trước khi phơi nhiễm như đã dự liệu với chất gây dị ứng. Hợp chất pyrazol, chế phẩm kết hợp của hợp chất pyrazol, hoặc chế phẩm của chúng, cũng có thể được dùng phòng ngừa cho cá thể khỏe mạnh mà phơi nhiễm lặp đi lặp lại với các chất đã được biết đến đối với một trong các chứng bệnh được mô tả ở trên để ngăn ngừa sự khởi phát của rối loạn. Ví dụ, hợp chất pyrazol, chế phẩm kết hợp của hợp chất pyrazol, hoặc chế phẩm của chúng, có thể được dùng cho cá thể khỏe mạnh mà phơi nhiễm lặp đi lặp lại với chất gây dị ứng đã biết là gây ra dị ứng, chẳng hạn như nhựa mủ, trong nỗ lực để ngăn ngừa phát triển dị ứng ở cá thể. Theo cách khác, hợp chất pyrazol, chế phẩm kết hợp của hợp chất pyrazol, hoặc chế phẩm của chúng, có thể được dùng cho bệnh nhân mắc bệnh hen trước khi cùng tham dự vào các hoạt động mà kích hoạt cơn hen để làm giảm mức độ nghiêm trọng, hoặc tránh được tất cả, giai đoạn hen.

Liều lượng hữu hiệu có thể được ước tính từ đầu từ các thử nghiệm *in vitro*. Ví dụ, liều lượng ban đầu để sử dụng ở đối tượng có thể được bào chế để đạt được nồng độ trong huyết thanh hoặc máu tuần hoàn của hoạt chất mà ở hoặc ở trên IC_{50} hoặc EC_{50} của hợp chất cụ thể như đo được trong thử nghiệm *in vitro*. Liều lượng có thể được tính để đạt được nồng độ trong huyết thanh hoặc máu tuần hoàn này có tính đến sinh khả dụng của hợp chất cụ thể. Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Chapter 1, pages 1-46, Pergamon Press, và các tài liệu tham khảo được viện dẫn trong đó, cung cấp hướng dẫn bổ sung về liều lượng hữu hiệu.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ có EC_{50} từ lớn hơn 0 đến 20 μM , chẳng hạn như từ lớn hơn 0 đến 10 μM , từ lớn hơn 0 đến 5 μM , từ lớn hơn 0 đến 1 μM , từ lớn hơn 0 đến 0,5 μM , hoặc từ lớn hơn 0 đến 0,1 μM .

Liều lượng ban đầu cũng có thể được ước tính từ dữ liệu *in vivo*, chẳng hạn như mẫu động vật. Mẫu động vật hữu dụng để thử nghiệm độ hữu hiệu của hợp chất để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh khác nhau được mô tả ở trên đã được biết rõ trong lĩnh vực. Mẫu động vật thích hợp của các phản ứng quá mẫn hoặc dị ứng được mô tả trong Foster, (1995)

Allergy 50(21Suppl):6-9, discussion 34-38 và Tumas et al., (2001), J. Allergy Clin. Immunol. 107(6):1025-1033. Mẫu động vật thích hợp của viêm mũi dị ứng được mô tả trong Szelenyi *et al.*, (2000), Arzneimittelforschung 50(11):1037-42; Kawaguchi *et al.*, (1994), Clin. Exp. Allergy 24(3):238-244 và Sugimoto *et al.*, (2000), Immunopharmacology 48(1):1-7. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể điều chỉnh thông tin này để xác định liều lượng thích hợp để dùng cho người.

Liều lượng của hợp chất pyrazol được bộc lộ thường là nằm trong khoảng từ khoảng lớn hơn 0 mg/kg/ngày, chẳng hạn như 0,0001 mg/kg/ngày hoặc 0,001 mg/kg/ngày hoặc 0,01 mg/kg/ngày, lên đến ít nhất là khoảng 100 mg/kg/ngày. Thông thường hơn, liều lượng (hoặc lượng hữu hiệu) có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,0025 mg/kg đến khoảng 1 mg/kg được dùng ít nhất là một lần mỗi ngày, chẳng hạn như từ 0,01 mg/kg đến khoảng 0,5 mg/kg hoặc từ khoảng 0,05 mg/kg đến khoảng 0,15 mg/kg. Liều lượng hàng ngày tổng cộng thường là nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 mg/kg đến khoảng 5 mg/kg hoặc đến khoảng 20 mg/kg mỗi ngày, chẳng hạn như từ 0,5 mg/kg đến khoảng 10 mg/kg mỗi ngày hoặc từ khoảng 0,7 mg/kg mỗi ngày đến khoảng 2,5 mg/kg/ngày. Liều lượng có thể cao hơn hoặc thấp hơn tùy thuộc vào, trong số các yếu tố khác, hoạt tính của hợp chất pyrazol, sinh khả dụng của nó, phương thức sử dụng, và nhiều yếu tố đã được thảo luận ở trên.

Liều lượng và khoảng cách liều lượng có thể được điều chỉnh đối với các cá thể để tạo ra hàm lượng trong huyết tương của hợp chất pyrazol mà đủ để duy trì hiệu quả trị liệu hoặc phòng ngừa. Ví dụ, hợp chất có thể được dùng một lần mỗi ngày, nhiều lần mỗi ngày, một lần mỗi tuần, nhiều lần mỗi tuần (ví dụ, cách một ngày một lần), một lần mỗi tháng, nhiều lần mỗi tháng, hoặc một lần mỗi năm, tùy thuộc vào, trong số các cái khác, phương thức sử dụng, chỉ định cụ thể được điều trị, và đánh giá của bác sĩ kê đơn. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể tối ưu hóa liều lượng cục bộ hữu hiệu mà không cần tiến hành thí nghiệm.

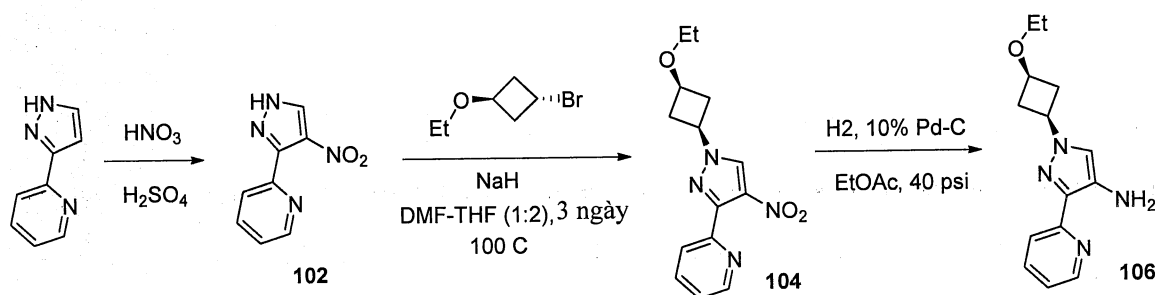
Chế phẩm có chứa một hoặc nhiều của hợp chất pyrazol được bộc lộ thường là có chứa từ lớn hơn 0 lên đến 99% của hợp chất pyrazol, hoặc hợp chất, và/hoặc chất trị liệu khác theo tổng phần trăm khối lượng. Thông thường hơn, chế phẩm có chứa một hoặc nhiều của hợp chất pyrazol được bộc lộ có chứa từ khoảng từ 1 đến khoảng 20 tổng phần trăm khối lượng của hợp chất pyrazol và chất trị liệu khác, và từ khoảng 80 đến khoảng 99 phần trăm khối lượng của chất bổ trợ được dùng.

Tốt hơn là, hợp chất pyrazol, chế phẩm kết hợp của hợp chất pyrazol, hoặc chế phẩm của chúng, sẽ tạo ra lợi ích trị liệu hoặc phòng ngừa mà không gây ra sự gây độc đáng kể. Sự gây độc của hợp chất pyrazol có thể được xác định sử dụng các quy trình được phẩm tiêu chuẩn. Tỷ lệ liều lượng giữa tác dụng gây độc và tác dụng trị liệu (hoặc phòng ngừa) là chỉ số trị liệu. Hợp chất pyrazol mà thể hiện chỉ số trị liệu cao được ưu tiên.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Điều chế amin **106**:



2-(1H-Pyrazol-3-yl)pyridin (10 g) được tạo huyền phù trong axit sulfonic đặc (30 ml), sau đó axit nitric sinh khối (6,5 ml, 2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch từng giọt trong khi khuấy. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Làm dừng phản ứng bằng cách rót vào nước đá (500 ml). Trung hòa dung dịch trong nước bằng cách bổ sung natri cacbonat rắn, đến khi độ pH đạt đến xung quanh 8. Thu gom chất kết tủa màu trắng bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được 2-(4-nitro-1H-pyrazol-3-yl)pyridin **102** (13 g, hiệu suất 99%).

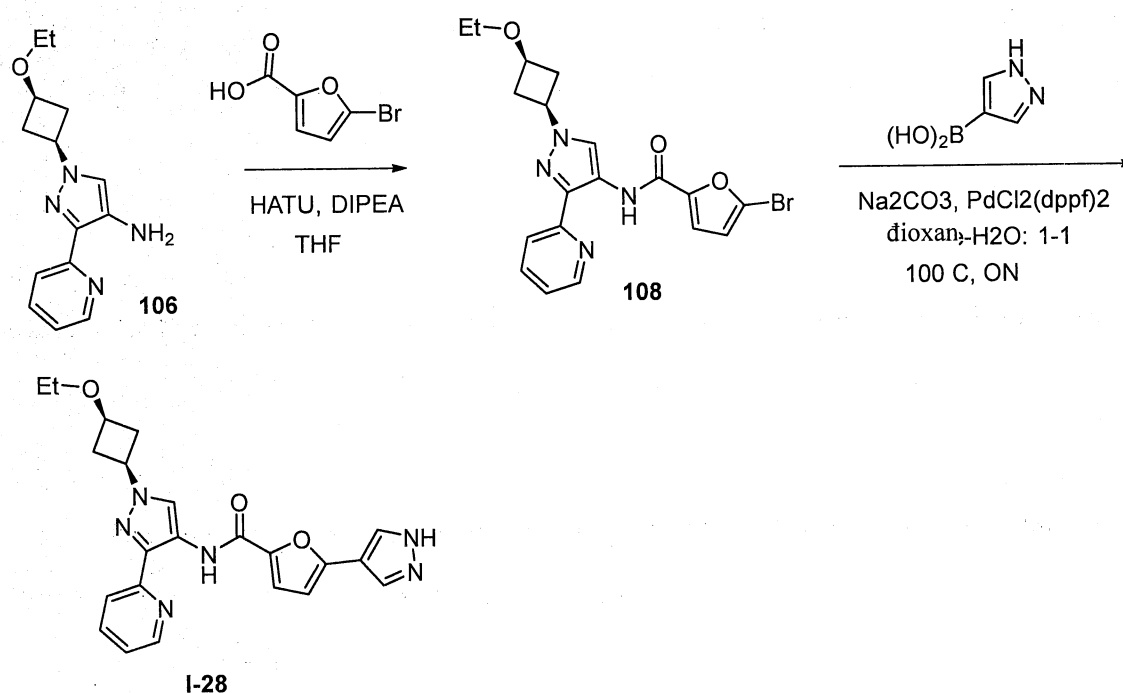
2-(4-nitro-1H-pyrazol-3-yl)pyridin **102** (2 g), và 1-bromo-3-ethoxycyclobutan (90% chất đồng phân trans, 2 g) được tạo huyền phù trong THF (20 ml) và DMF (10 ml). Bổ sung natri hydrua (60% trong dầu, 670 mg, 1,5 đương lượng) vào phản ứng. Gia nhiệt dung dịch phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 ngày và sau đó làm bay hơi. Tinh chế phân cận bằng sắc ký combiflash (EtOAc trong hexan = 10 – 100%) để thu được sản phẩm **104**.

Hòa tan hợp chất **104** trong EtOAc (100 ml) và nạp với 10% chất xúc tác Pd-C (200 mg). Lắc hỗn hợp phản ứng dưới 40 psi hydro trong thời gian 1 giờ. LC-MS chỉ ra sự khử

hoàn toàn của nhóm nitro. Lọc chất xúc tác ra qua xelit và rửa bằng EtOAc (5 x 20 ml). Cô dịch lọc để thu được amin **106** (1,4 g, hiệu suất 52% trong hai bước).

Ví dụ 2

Phương pháp tổng hợp ví dụ của **I-28**: N-(1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



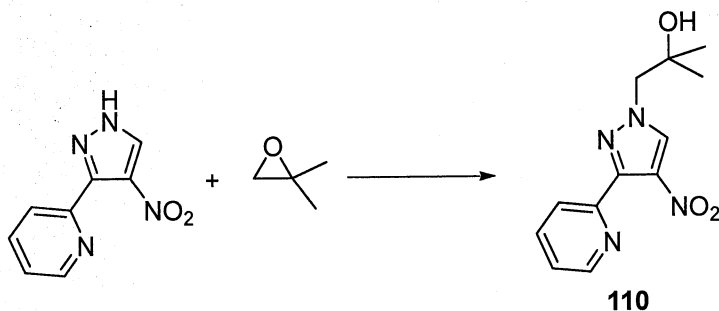
Hòa tan hợp chất **106** (700 mg), axit 5-bromo-2-furoic (622 mg, 1,2 đương lượng), và 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (HATU) (1,54 g, 1,5 đương lượng) trong THF (30 ml) và bổ sung diisopropyletylamin (DIPEA) (0,7 ml, 1,5 đương lượng) vào dung dịch. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và làm bay hơi. Tinh chế phân cận bằng sắc ký combiflash (EtOAc trong hexan = 10 – 100%) để thu được sản phẩm **108** (1 g, hiệu suất 87%).

Khuấy hợp chất **108** (1g), axit pyrazol-4-boronic (780 mg, 3 đương lượng), Na_2CO_3 (2,45 g, 10 đương lượng) và $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (250 mg) trong đioxan (15 ml) và nước (15 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C qua đêm. LC-MS chỉ ra sự chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng sắc ký combiflash (2,0 M NH_3/MeOH trong DCM = 0 – 20%) để thu được sản phẩm **I-28** mong muốn (750 mg, hiệu suất 77%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13,25 (br, 1H), 11,63 (s, 1H), 8,72 (dd,

$J = 6,0$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,26 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,60 (p, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,83 (p, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,40 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 1,13 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 419,60 (MH^+).

Ví dụ 3

Điều chế 2-metyl-1-(4-nitro-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ol (**110**).

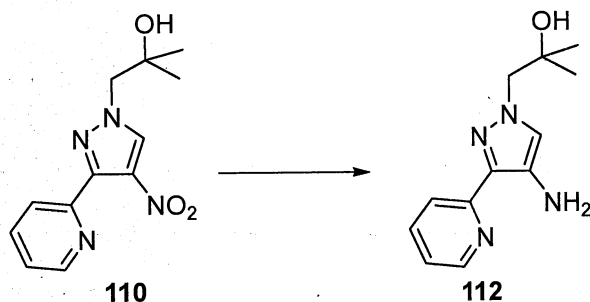


Cân và bổ sung natri hydrua (1,657 g, 41,4 mmol) vào ống phản ứng khô có thanh khuấy từ và làm lạnh xuống 0°C . Tạo huyền phù phản ứng cẩn thận trong 86 ml THF và sục hệ thống này bằng nitơ. Bổ sung 2-(4-nitro-1H-pyrazol-3-yl)pyridin (3,928 g, 20,7 mmol) trong 40 ml dimetylformamit sau đó là rửa bằng 7 ml dimetylformamit. Khuấy phản ứng 30 phút ở nhiệt độ 0°C sau đó là 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng trở lại 0°C và bổ sung isobutylen oxit (5,5 ml, 61,9 mmol). Khuấy phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng, gia nhiệt 3 giờ ở nhiệt độ 100°C và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Nạp lại phản ứng với natri hydrua (0,445 g, 11,2 mmol) và isobutylen oxit (1,8 ml, 20,3 mmol) và gia nhiệt 2 giờ nữa ở nhiệt độ 100°C . Làm dừng phản ứng bằng nước và cô đến khô; phần cặn được phân chia giữa natri bicacbonat trong nước và etyl axetat. Chiết lớp nước ba lần nữa bằng etyl axetat và rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối và làm khô trên natri sulfat. Lọc dung dịch chứa sản phẩm, cô lên trên silic oxit và tinh chế bằng sắc ký cột. Sau khi làm khô, thu được 1,92 g hợp chất **110** nêu ở đề mục trong hai mẻ (hiệu suất 35%).

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,73 (s, 1H), 8,72 – 8,45 (m, 1H), 7,95 – 7,88 (m, 1H), 7,71 – 7,65 (m, 1H), 7,51 – 7,43 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 1,14 (s, 6H). $m/z = 263$ ($M+H$) $^+$.

Ví dụ 4

Điều chế 1-(4-amino-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol **112**.

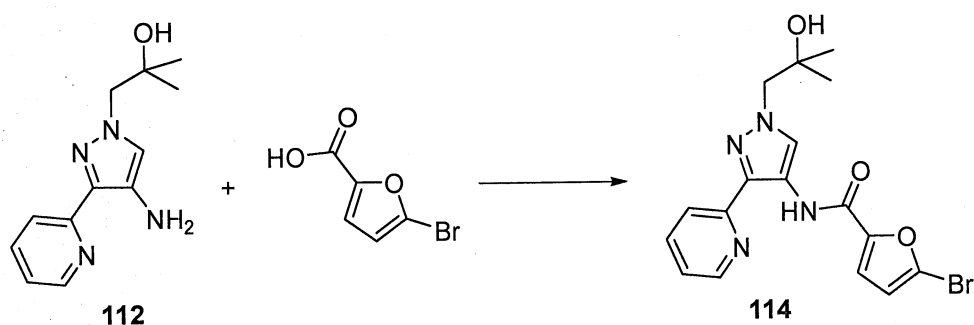


Bổ sung 2-metyl-1-(4-nitro-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ol **110** (0,994 g, 3,8 mmol) vào bình phản ứng Parr trong 100 ml etyl axetat. Để phản ứng dưới nitơ và nạp với 10% Pd (ẩm) trên cacbon (0,404 g, 0,2 mmol). Chạy phản ứng ở 60 psi hydro qua đệm trên thiết bị tạo hydro Parr. Lọc phản ứng qua xelit có rửa bằng metanol, cô lên trên silic oxit và tinh chế bằng sắc ký cột. Thu được 0,723 g hợp chất **112** nêu ở đề mục sau khi làm khô trên chân không cao (hiệu suất 82%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,51 (ddt, $J = 5,0, 1,9, 0,9$ Hz, 1H), 7,85 – 7,71 (m, 2H), 7,23 – 7,11 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,68 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 1,08 (s, 6H). $m/z = 233$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 5

Điều chế 5-bromo-N-(1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit **114**.



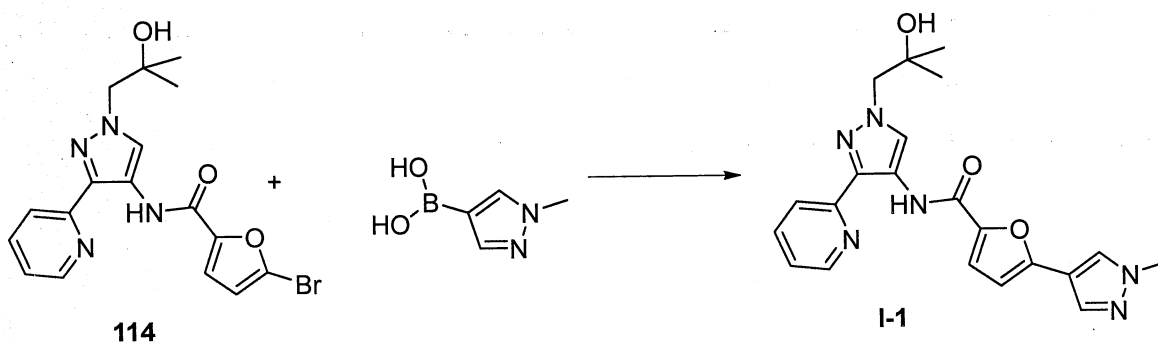
Cân và bổ sung axit 5-bromofuran-2-carboxylic (0,148 g, 0,77 mmol) vào bình thót cổ có thanh khuấy từ. Hòa tan phản ứng trong 33 ml điclorometan và bổ sung diisopropyletylamin (0,20 ml, 1,2 mmol) sau đó là HATU (0,381 g, 1,0 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng 30 phút ở nhiệt độ trong phòng và bổ sung 1-(4-amino-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol **112** (0,214 g, 0,92 mmol) trong 13 ml dung dịch

diclometan. Khuấy phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Cô phản ứng trực tiếp lên trên silic oxit và tinh chế bằng sắc ký cột. Sau khi làm khô, thu được 0,358 g hợp chất **114** nêu ở đề mục. (Sự cân bằng khối lượng 96% dựa trên aminopyrazol; các sản phẩm phụ liên quan đến hydroxybutyl còn lại trong sản phẩm được tinh chế. Hợp chất này được sử dụng trực tiếp.)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,82 (s, 1H), 8,65 (ddd, $J = 5,0, 1,8, 1,0$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,02 – 7,90 (m, 2H), 7,41 (ddd, $J = 7,2, 5,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 1,12 (s, 6H). $m/z = 405/407$ ($\text{M}+\text{H}^+$) (chất đồng vị brom).

Ví dụ 6

Điều chế **I-1**: N-(1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.

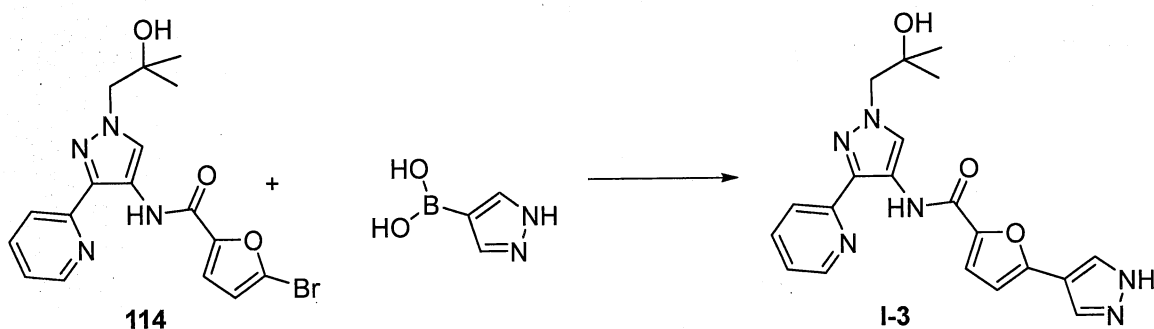


Bổ sung 5-bromo-N-(1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit **114** (49 mg, 0,12 mmol) trong 1,7 ml dung dịch dimetoxietan/etanol 7/3 đã được trộn trước vào lọ phản ứng vi sóng có thanh khuấy từ. Cân và bổ sung axit (1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic (99 mg, 0,78 mmol) vào lọ này. Bổ sung dung dịch natri cacbonat trong nước 2M (0,41 ml, 0,82 mmol) và đưa phản ứng đi sức mạnh nitơ dưới bề mặt. Bổ sung $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_2\text{Cl}_2$ (16 mg, 0,02 mmol), bịt kín ống dưới nitơ và sau đó gia nhiệt 30 phút trong vi sóng ở nhiệt độ 130°C . Thực hiện phản ứng trong ống, trước hết pha loãng bằng etyl axetat. Rửa ống liên tiếp với nước muối, dung dịch natri hydroxit trong nước 1M, và nước muối, lấy lớp nước bằng pipet ra khỏi đáy của ống. Chiết trở lại lớp nước hai lần bằng etyl axetat và làm khô lớp hữu cơ kết hợp trong lọ trên natri sulfat. Lọc dung dịch chứa sản phẩm vào lọ khác, làm bay hơi, và tinh chế bằng HPLC điều chế. Sau khi làm khô, thu được 6 mg hợp chất **I-1** nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (hiệu suất 10%; thu hồi 12 mg nữa của sản phẩm ít tinh khiết hơn).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,65 (s, 1H), 8,75 (ddd, $J = 5,0, 1,8, 0,9$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02 (dt, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,99 – 7,92 (m, 1H), 7,90 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,43 (ddd, $J = 7,3, 4,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,12 (s, 6H). $m/z = 407$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 7

Điều chế **I-3**: N-(1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



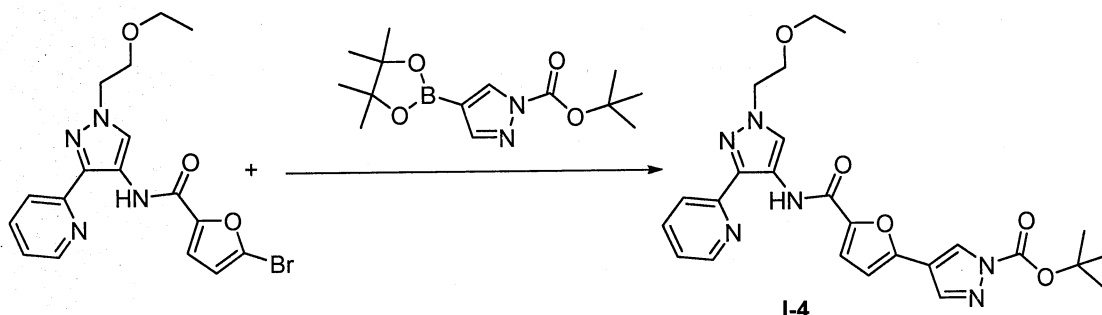
Cân và bổ sung 5-bromo-N-(1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit **114** (0,289 g, 0,71 mmol) vào ống phản ứng vi sóng có thanh khuấy từ. Bổ sung axit pyrazol-4-boronic (0,511 g, 4,6 mmol) sau đó là 10 ml dung dịch đimetoxyetan/etanol 7:3. Hòa tan natri cacbonat (0,514 g, 4,8 mmol) trong 2,42 ml nước và bổ sung vào phản ứng. Đưa hỗn hợp phản ứng đi sục mạnh nitơ dưới bề mặt. Bổ sung $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_2\text{Cl}_2$ (60 mg, 0,09 mmol), bịt kín ống dưới nitơ và sau đó gia nhiệt 30 phút trong vi sóng ở nhiệt độ 130°C .

Pha loãng dung dịch vào etyl axetat và rửa trước hết bằng nước muối, sau đó là natri hydroxit trong nước 1M, và rửa lại bằng nước muối trước khi làm khô trên natri sulfat. (Phân tích dịch rửa cơ bản về sản phẩm mong muốn để kiểm tra sự mất đi có thể có vào lớp nước). Lọc dung dịch chứa sản phẩm, cô lên trên silic oxit và tinh chế bằng sắc ký cột. Thu được 0,180 g hợp chất **I-3** nêu ở đề mục sau khi làm khô (hiệu suất 64%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,27 (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 8,74 (ddd, $J = 5,0, 1,8, 0,9$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10 – 7,80 (m, 3H), 7,43 (ddd, $J = 7,3, 5,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 1,13 (s, 6H). $m/z = 393$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 8

Điều chế **I-4**: *tert*-butyl 4-(5-((1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat.

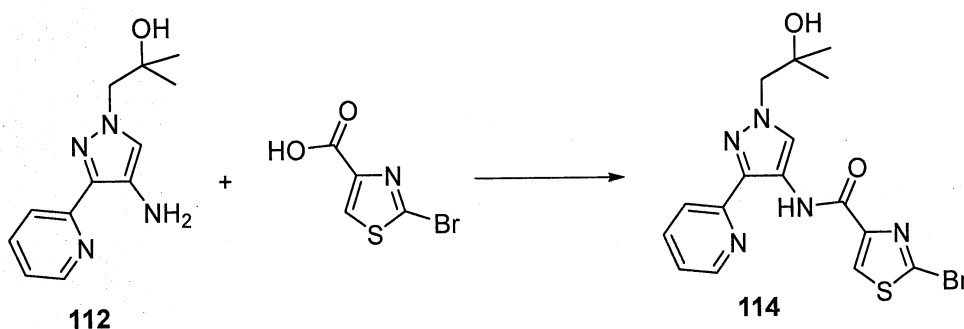


Cân và bổ sung 5-bromo-*N*-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit (2,435 g, 6,0 mmol) vào ống phản ứng có thanh khuấy từ. Bổ sung pinacol este của axit 1-boc-pyrazol-4-boronic (3,535 g, 12,0 mmol) và hòa tan hỗn hợp phản ứng trong 60 ml dimetylformamit. Cân và bổ sung xesi cacbonat (3,916 g, 12,0 mmol) và đưa phản ứng vào sức mạnh nitơ dưới bề mặt. Bổ sung Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (0,491 g, 0,60 mmol) sau đó là Ag₂O (1,391 g, 6,0 mmol). Bịt kín ống dưới nitơ và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó kết hợp dung dịch phản ứng với 0,64 mmol phản ứng thử chạy trong cùng điều kiện và lọc qua xelit có rửa bằng etyl axetat. Cô dịch lọc đến khô và phân chia giữa etyl axetat và nước. Chiết lớp nước ba lần nữa bằng etyl axetat và rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối và làm khô trên natri sulfat. Lọc dung dịch chứa sản phẩm, cô lên trên silic oxit và tinh chế bằng sắc ký cột. Kết hợp các phân đoạn tinh khiết, cô và làm khô trên chân không cao để thu được 2,2 g hợp chất **I-4** nêu ở đề mục (tổng hiệu suất 69%).

¹H NMR (300 MHz, Clorofom-*d*) δ 11,83 (s, 1H), 8,69 (ddd, *J* = 5,0, 1,9, 1,0 Hz, 1H), 8,60 – 8,33 (m, 2H), 8,29 – 7,91 (m, 2H), 7,79 (ddd, *J* = 8,1, 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 6,62 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,35 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,86 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,51 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,72 (s, 9H), 1,19 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). *m/z* = 493 (M+H)⁺.

Ví dụ 9

Điều chế 2-bromo-*N*-(1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit **116**.

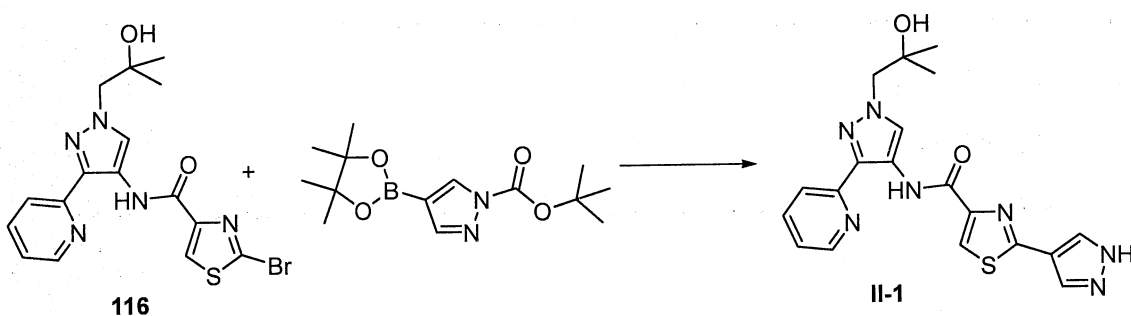


Cân và bổ sung axit 2-bromothiazol-4-carboxylic (0,257 g, 1,2 mmol) vào bình thốt cổ có thanh khuấy từ và hấp thụ trong 53 ml điclorometan. Bổ sung diisopropyletylamin (0,322 ml, 1,8 mmol) sau đó là HATU (0,611 g, 1,6 mmol) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 60 phút. Bổ sung 1-(4-amino-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol **112** (0,344 g, 1,5 mmol) trong 21 ml dung dịch điclorometan và khuấy phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng trực tiếp lên trên silic oxit và tinh chế bằng sắc ký cột. Phát hiện thấy các phân đoạn chứa sản phẩm đều chứa hydroxyazabenzotriazol dưới dạng chất tạp nhiễm. Cô chúng và chúng được phân chia giữa etyl axetat và natri bicacbonat bão hòa trong nước. Rửa lớp nước bằng etyl axetat đến khi sản phẩm được chiết hoàn toàn. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối và làm khô trên natri sulfat. Lọc, cô và làm khô trên chân không cao tạo ra 0,429 g hợp chất **114** nêu ở đề mục tinh khiết (hiệu suất 82%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,23 (s, 1H), 8,70 – 8,57 (m, 1H), 8,42 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 8,06 – 7,87 (m, 2H), 7,39 (ddd, $J = 7,3, 4,9, 1,5$ Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 1,12 (s, 6H). $m/z = 422/424$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (chất đồng vị brom).

Ví dụ 10

Điều chế **II-1**: N-(1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



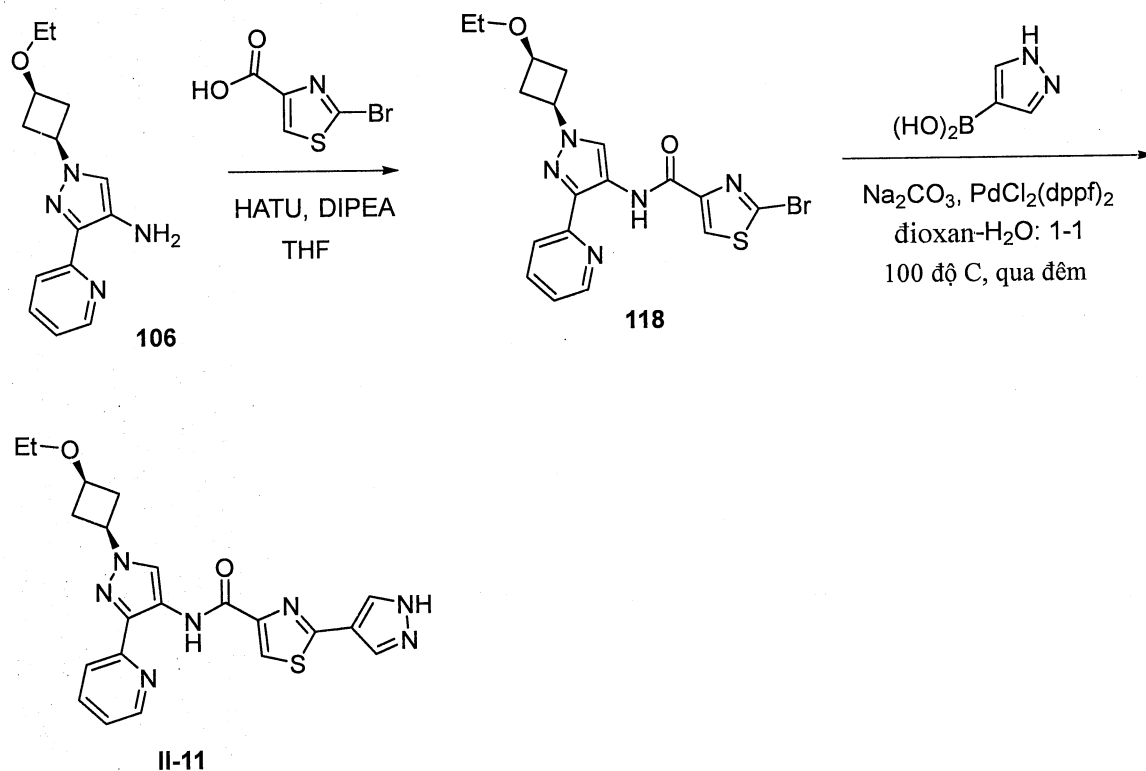
Cân và bổ sung 2-bromo-*N*-(1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit **116** (0,212 g, 0,50 mmol) vào lọ phản ứng vi sóng có thanh khuấy từ. Bổ sung pinacol este của axit 1-boc-pyrazol-4-boronic (0,944 g, 3,2 mmol) sau đó là 4,9 ml đimetoxyetan và 2,1 ml etanol. Hòa tan natri cacbonat (0,362 g, 3,4 mmol) trong 1,7 ml nước và bổ sung vào phản ứng. Đưa dung dịch đi sục mạnh nitơ dưới bề mặt và bổ sung Pd[P(Ph)₃]₂Cl₂ (60 mg, 0,09 mmol). Bịt kín ống dưới nitơ và gia nhiệt 30 phút trong vi sóng ở nhiệt độ 130°C.

Pha loãng dung dịch vào etyl axetat và rửa bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước và nước muối. Chiết trở lại lớp nhũ tương hóa ba lần bằng etyl axetat và làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký cột để thu được 0,160 g hợp chất **II-1** nêu ở đề mục sau khi làm khô (hiệu suất 78%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,42 (s, 1H), 12,21 (s, 1H), 8,77 (ddd, *J* = 5,0, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,44 – 8,05 (br s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,03 – 7,90 (m, 2H), 7,42 (ddd, *J* = 7,4, 4,9, 1,4 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 1,13 (s, 6H). *m/z* = 410 (M+H)⁺.

Ví dụ 11

Điều chế **II-11**: *N*-(1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.

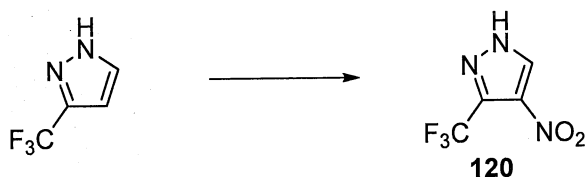


Hòa tan hợp chất **106** (680 mg), axit 2-bromothiazol-4-carboxylic (658 mg, 1,2 đương lượng), và HATU (1,5 g, 1,5 đương lượng) trong THF (30 ml) và bổ sung DIPEA (0,7 ml, 1,5 đương lượng) vào dung dịch này. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và làm bay hơi. Tinh chế phân cận bằng sắc ký combiflash (EtOAc trong hexan = 10 – 100%) để thu được sản phẩm **118** (980 mg, hiệu suất 83%).

Khuấy hợp chất **118** (1g), axit pyrazol-4-boronic (750 mg, 3 đương lượng), Na_2CO_3 (2,37 g, 10 đương lượng) và $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (200 mg) trong đioxan (15 ml) và nước (15 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C qua đêm. LC-MS chỉ ra sự chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng sắc ký combiflash (2,0 M NH_3/MeOH trong DCM = 0 – 20%) để tạo ra sản phẩm mong muốn **II-11** (700 mg, hiệu suất 72%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13,41 (br, 1H), 12,18 (s, 1H), 8,75 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,46 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,93 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 4,61 (p, J = 8,1 Hz, 1H), 3,84 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 3,41 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 1,13 (t, J = 6,9 Hz, 3H); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 436,56 (MH^+).

Ví dụ 12

Điều chế 4-nitro-3-(triflometyl)-1H-pyrazol **120**.



Bổ sung 72 ml axit sulfuric đặc vào bình thót cổ có thanh khuấy từ và làm lạnh xuống 0°C . Cân 3-(triflometyl)-pyrazol (12,070 g, 88,70 mmol) và bổ sung dần dần. Gắn phễu bổ sung và nạp với 90% axit nitric sinh khói (36 ml, 766 mmol). Bổ sung axit nitric từng giọt ở nhiệt độ 0°C , và khuấy phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó nạp lại phản ứng với cùng axit nitric được mô tả ở trên (19 ml, 404 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và sau đó đập nút. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

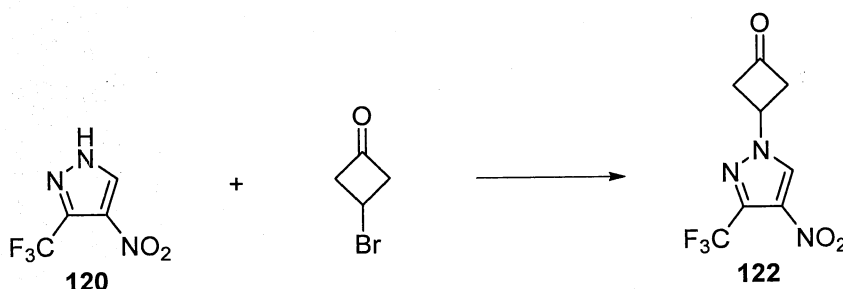
Rót phản ứng trên nước đá và làm trung hòa bằng cách bổ sung từ từ 200 g natri cacbonat. Điều chỉnh độ pH về 6 bằng axit clohydric 1M và chiết dung dịch sáu lần bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô thành dầu. Kết tinh lại,

và rửa chất rắn này bằng điclometan tối thiểu để thu được 3,250 g hợp chất **120** nêu ở đề mục sau khi làm khô. Phân lập loạt thứ hai từ dịch lọc để thu được 1,752 g sản phẩm nữa (hiệu suất 31%). Sản phẩm bổ sung còn lại trong dịch lọc.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,16 (s, 1H). m/z = 180 (M-H) $^-$.

Ví dụ 13

Điều chế 3-(4-nitro-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-on **122**.



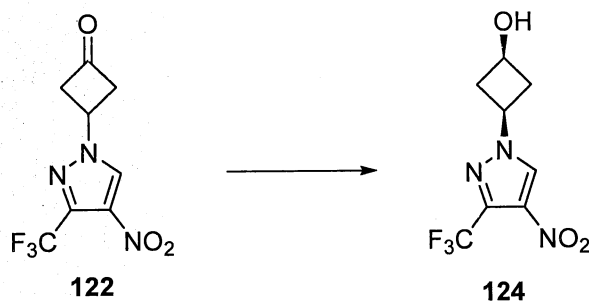
Làm khô hợp chất **120** (1,2356 g, 6,82 mmol) trong bình thót cổ phản ứng đã cân bì và cân. Hấp thụ hợp chất này trong 22 ml tetrahydrofuran, và bổ sung thanh khuấy từ. Cân 3-bromoxyclobutan-1-on (1,3837 g, 9,29 mmol) vào lọ đã cân bì và bổ sung vào phản ứng trong 11 ml dung dịch tetrahydrofuran. Cân và bổ sung kali cacbonat (1,417 g, 10,25 mmol), và khuấy phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng.

Tiếp theo nạp lại phản ứng với 3-bromoxyclobutan-1-on (1,232 g, 8,27 mmol) trong 5 ml tetrahydrofuran và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó cô hỗn hợp này để loại bỏ THF, và được phân chia giữa etyl axetat và nước. Chiết lớp nước ba lần nữa bằng etyl axetat và rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối và làm khô trên natri sulfat. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô và kết tinh một cách tự phát. Thu gom chất rắn, rửa bằng thể tích tối thiểu của điclometan và làm khô trên chân không cao để thu được 677,2 mg hợp chất **122** nêu ở đề mục. Phân lập loạt thứ hai sau khi kết tinh từ dịch lọc tạo ra 432,2 mg sản phẩm **122** nữa (hiệu suất 65%). Thí nghiệm 1D NOE xác nhận sự gán N1 của sự alkyl hóa pyrazol.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,44 (s, 1H), 5,34 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 6,7 Hz, 4H). Không quan sát thấy ion gốc.

Ví dụ 14

Điều chế (1s,3s)-3-(4-nitro-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-ol **124**.

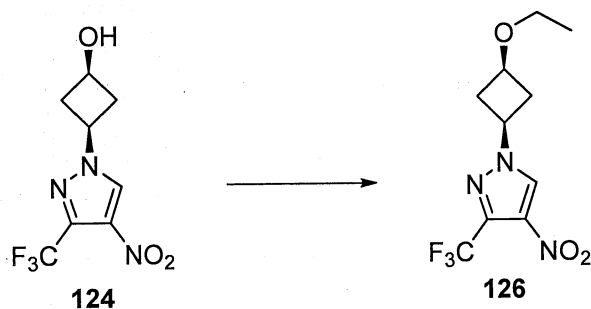


Làm khô hợp chất **122** (601,0 mg, 2,41 mmol) trong bình thót cổ phản ứng đã cân bì và cân. Hòa tan hợp chất này trong 12 ml metanol, bổ sung thanh khuấy từ, và làm lạnh dung dịch xuống 0°C. Cân và bổ sung natri borohyđrua (137,9 mg, 3,64 mmol). Khuấy phản ứng 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi HPLC cho thấy phản ứng hoàn thành, cô hỗn hợp phản ứng lên trên silic oxit và tinh chế bằng sắc ký cột. Sau khi làm khô, thu được 536,2 mg hợp chất **124** nêu ở đề mục (hiệu suất 88%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,23 (s, 1H), 5,38 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,63 – 4,46 (m, 1H), 4,06 – 3,89 (m, 1H), 2,83 – 2,70 (m, 2H), 2,42 – 2,29 (m, 2H). $m/z = 252$ (M+H) $^+$.

Ví dụ 15

Điều chế 1-((1*s*,3*s*)-3-etoxyxyclobutyl)-4-nitro-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol **126**.

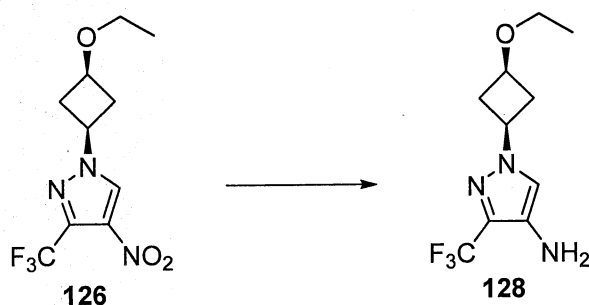


Chuyển hợp chất **124** (189,6 mg, 0,76 mmol) vào ống phản ứng có thanh khuấy từ trong 5 ml điclometan. Cân và bổ sung bạc triflat (586,2 mg, 2,28 mmol), và bổ sung 2,6-đi-*t*-butylpyridin (0,58 ml, 2,62 mmol). Làm lạnh phản ứng xuống 0°C và bổ sung etyl iodua (0,20 ml, 2,50 mmol). Sau đó loại bỏ bể làm lạnh, và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Kết hợp phản ứng này với một phản ứng khác (46,0 mg, 0,18 mmol) được chạy trong cùng điều kiện và lọc qua xelit có rửa bằng điclometan. Cô dịch lọc lên trên silic oxit và tinh chế bằng sắc ký cột. Sau khi làm khô, thu được 172,8 mg hợp chất tinh khiết **126** nêu ở đề mục (hiệu suất 66%).

^1H NMR (300 MHz, Clorofom-*d*) δ 8,33 (s, 1H), 4,46 (tt, $J = 9,0, 7,5$ Hz, 1H), 3,90 (tt, $J = 7,5, 6,4$ Hz, 1H), 3,47 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,03 – 2,91 (m, 2H), 2,57 – 2,44 (m, 2H), 1,23 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). $m/z = 280$ (M+H) $^+$.

Ví dụ 16

Điều chế 1-((1*s*,3*s*)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-amin **128**.

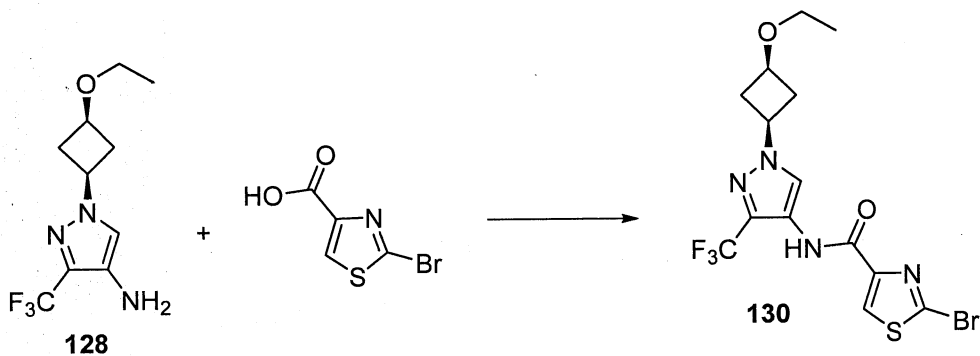


Bổ sung hợp chất **126** (231,4 mg, 0,83 mmol) vào bình phản ứng Parr trong 30 ml etyl axetat. Để hỗn hợp phản ứng dưới nitơ và nạp với 10% Pd (âm) trên cacbon (90,1 mg, 0,04 mmol). Chạy phản ứng ở 50 psi hydro trong thời gian 5 giờ trên thiết bị tạo hydro Parr. Lọc phản ứng qua xelit có rửa bằng metanol và cô đến khô. HPLC thể hiện hỗn hợp phức hợp. Hòa tan 110,6 mg phần cặn này trong 10 ml metanol. Cân và bổ sung $\text{NiCl}_2 \cdot x$ hydrat (400,1 mg, 1,68 mmol dưới dạng hexahydrat), và làm lạnh hỗn hợp xuống 0°C. Cân và bổ sung từ từ, từng phần natri borohydrua (127,4 mg, 3,4 mmol). Để phản ứng khuấy qua đêm, ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit có rửa bằng metanol, cô lên trên silic oxit và tinh chế bằng sắc ký cột. Sau khi làm khô, thu được 76,2 mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu. (Phần còn lại của phần cặn thu hồi được từ sự hydro hóa được khử bằng cách sử dụng điều kiện tương tự và thu được 46,1 mg nữa của hợp chất **128** nêu ở đề mục - hiệu suất 59%).

^1H NMR (300 MHz, Clorofom-*d*) δ 7,17 (s, 1H), 4,31 (tt, $J = 9,1, 7,5$ Hz, 1H), 3,82 (tt, $J = 7,6, 6,5$ Hz, 1H), 3,44 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,93 – 2,80 (m, 2H), 2,45 – 2,32 (m, 2H), 1,22 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). $m/z = 250$ (M+H) $^+$.

Ví dụ 17

Điều chế 2-bromo-*N*-(1-((1*s*,3*s*)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit **130**.

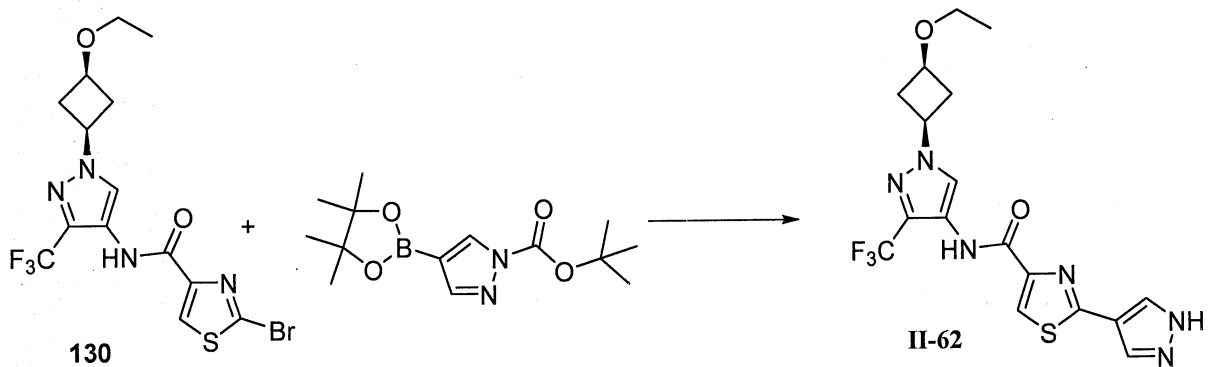


Cân và bổ sung axit 2-bromothiazol-4-carboxylic (61,4 mg, 0,30 mmol) vào bình thót cổ có thanh khuấy từ và hấp thụ trong 12 ml điclorometan. Bổ sung diisopropyletylamin (0,077 ml, 0,44 mmol) sau đó là HATU (145,4 mg, 0,38 mmol) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 45 phút. Bổ sung hợp chất **128** (73 mg, 0,29 mmol) trong 5 ml dung dịch điclorometan và khuấy phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng trực tiếp lên trên silic oxit và tinh chế bằng sắc ký cột. Cô, sau đó làm khô các phân đoạn tinh khiết trên chân không cao tạo ra 71,0 mg hợp chất **130** nêu ở đề mục (hiệu suất 55%).

¹H NMR (300 MHz, Clorofom-*d*) δ 9,12 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 4,52 – 4,32 (m, 1H), 3,86 (tt, *J* = 7,6, 6,5 Hz, 1H), 3,46 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,91 (dddd, *J* = 9,3, 7,5, 6,5, 2,9 Hz, 2H), 2,52 (qdd, *J* = 9,9, 5,2, 2,6 Hz, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). *m/z* = 439/441 (M+H)⁺ (chất đồng vị brom).

Ví dụ 18

Điều chế **II-62**: *N*-(1-((1*s*,3*s*)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.

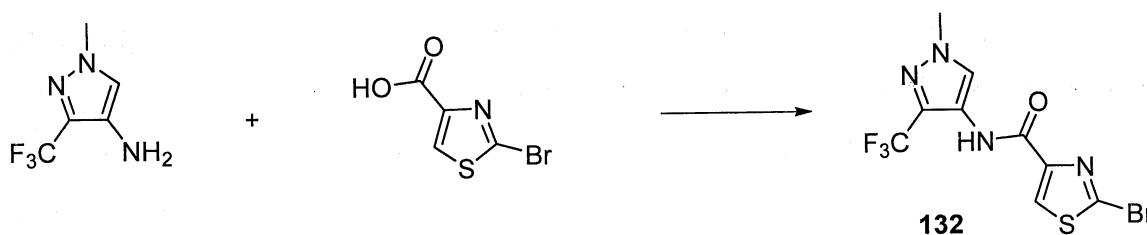


Chuyển hợp chất **130** (67,7 mg, 0,15 mmol) vào ống phản ứng vi sóng có thanh khuấy từ trong dung dịch (4,2 ml dimetoxietan và 3,0 ml etanol). Cân và bổ sung pinacol este của axit 1-boc-pyrazol-4-boronic (290,6 mg, 1,0 mmol). Cân natri cacbonat (109,0 mg, 1,0 mmol) vào lọ đã cân bì, hòa tan trong 1,0 ml nước, và bổ sung vào phản ứng. Đưa dung dịch đi sục mạnh nitơ dưới bề mặt. Cân và bổ sung $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_2\text{Cl}_2$ (18,4 mg, 0,03 mmol) và bịt kín ống dưới nitơ. Gia nhiệt phản ứng 30 phút ở nhiệt độ 100°C trong vi sóng. Dung dịch được phân chia giữa etyl axetat và natri bicacbonat bão hòa trong nước. Chiết lớp nước ba lần nữa bằng etyl axetat và rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối và làm khô trên natri sulfat. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô và được đưa đi sắc ký cột. Cô các phân đoạn tinh khiết nhất để thu được chất rắn mà được tán nhỏ với axetonitril và làm khô trên chân không cao để thu được 8,0 mg hợp chất **II-62** nêu ở đề mục. (Nguyên liệu ít tinh khiết hơn khác được thu hồi).

^1H NMR (300 MHz, Clorofom-*d*) δ 9,44 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 8,08 (s, 1H), 4,43 (ddd, $J = 16,6, 9,3, 7,5$ Hz, 1H), 3,87 (tt, $J = 7,7, 6,4$ Hz, 1H), 3,47 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,92 (dddd, $J = 9,3, 7,5, 6,5, 3,3$ Hz, 2H), 2,54 (tdd, $J = 9,3, 7,7, 2,9$ Hz, 2H), 1,23 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). $m/z = 427$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 19

Điều chế 2-bromo-*N*-(1-metyl-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit **132**.



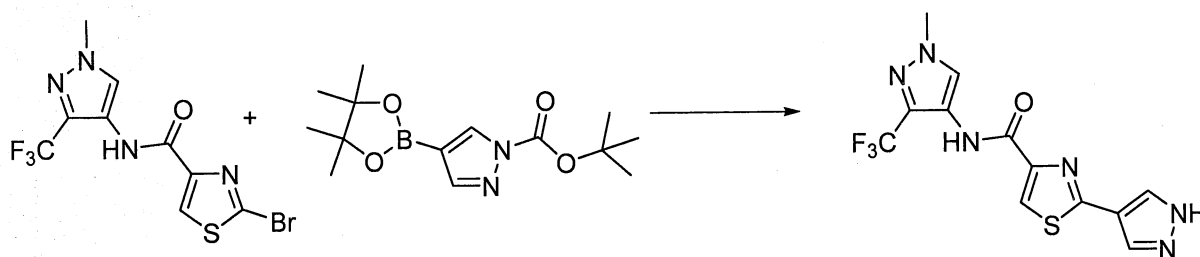
Cân và bổ sung axit bromothiazol-4-carboxylic (416,2 mg, 2,00 mmol) vào bình thót cổ có thanh khuấy từ và hấp thụ trong 40 ml điclorometan. Bổ sung diisopropyletylamin (0,52 ml, 3,0 mmol) sau đó là HATU (990,4 mg, 2,60 mmol) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 45 phút. Bổ sung 1-metyl-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-amin (329,4 mg, 2,00 mmol) trong 10 ml dung dịch điclorometan và khuấy phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Cô phản ứng trực tiếp lên trên silic oxit và tinh chế bằng sắc ký cột. Sau khi

làm khô, thu được 471,6 mg hợp chất **132** nêu ở đề mục (hiệu suất 66% - nguyên liệu ít tinh khiết hơn khác được thu hồi).

^1H NMR (300 MHz, Clorofom-*d*) δ 9,12 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 3,96 (s, 3H). m/z = 355/357 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (chất đồng vị brom).

Ví dụ 20

Điều chế **II-63**: Muối *N*-(1-metyl-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit trifloaxetat.

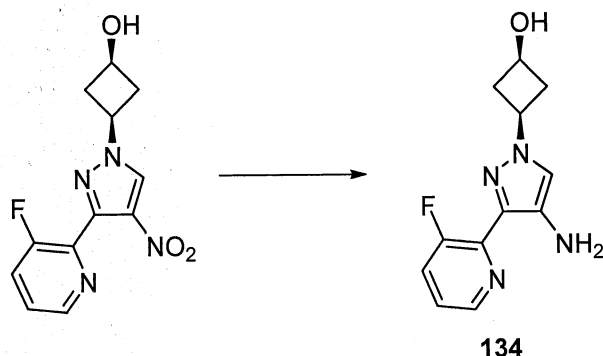


Cân và bổ sung hợp chất **132** (100,0 mg, 0,28 mmol) và pinacol este của axit 1-boc-pyrazol-4-boronic (531,4 mg, 1,80 mmol) vào ống phản ứng vi sóng có thanh khuấy từ. Bổ sung 7,7 ml dimetoxyetan và 5,5 ml ethanol. Cân natri cacbonat (200,2 mg, 1,89 mmol) vào lọ đã cân bì, hòa tan trong 2,0 ml nước, và bổ sung vào phản ứng. Đưa dung dịch đi sục mạnh nitơ dưới bề mặt. Cân và bổ sung $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_2\text{Cl}_2$ (34,4 mg, 0,05 mmol) và bịt kín ống dưới nitơ. Gia nhiệt phản ứng 30 phút ở nhiệt độ 100°C trong vi sóng. Cô phản ứng để loại bỏ dimetoxyetan và ethanol và chiết bốn lần với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Tinh chế phản ứng bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất **II-64**. Sau khi làm khô, thu được 54,3 mg hợp chất **II-63** nêu ở đề mục dưới dạng muối của axit trifloaxetic.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,61 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (s, 2H), 3,95 (s, 3H). m/z = 343 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 21

Điều chế (1*s*,3*s*)-3-(4-amino-3-(3-flopyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-ol **134**.

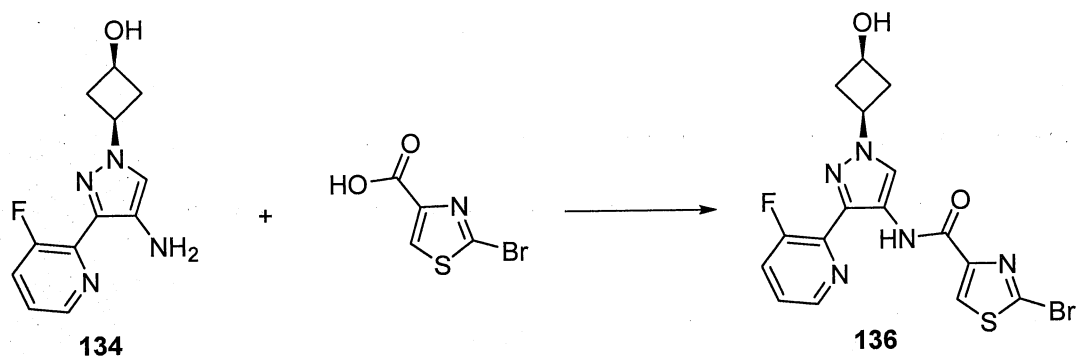


Cân và bổ sung (1*s*,3*s*)-3-(3-(3-flopyridin-2-yl)-4-nitro-1*H*-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-ol (1,070 g, 3,85 mmol) vào bình thót cổ có thanh khuấy từ, và hòa tan trong 98 ml etyl axetat. Để hỗn hợp phản ứng dưới nitơ và nạp với 10% Pd (âm) trên cacbon (117,8 mg, 0,014 mmol). Sau khi sục kỹ với nitơ, khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 3 giờ dưới bong bóng hydro. Sau đó lọc phản ứng qua xelit với rửa bằng etyl axetat dư. Cô dịch lọc và làm khô để tạo ra sự thu hồi định lượng của hợp chất **134** nêu ở đề mục dưới dạng bột. Sử dụng hợp chất này trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,47 – 8,31 (m, 1H), 7,79 – 7,62 (m, 1H), 7,35 – 7,22 (m, 2H), 5,26 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,34 – 4,18 (m, 1H), 3,93 (td, $J = 7,4, 6,0$ Hz, 1H), 2,71 (dtd, $J = 8,7, 7,1, 3,0$ Hz, 2H), 2,27 (qd, $J = 8,7, 2,9$ Hz, 2H). $m/z = 249$ (M+H) $^+$.

Ví dụ 22

Điều chế 2-bromo-N-(3-(3-flopyridin-2-yl)-1-((1*s*,3*s*)-3-hydroxyxyclobutyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit **136**.



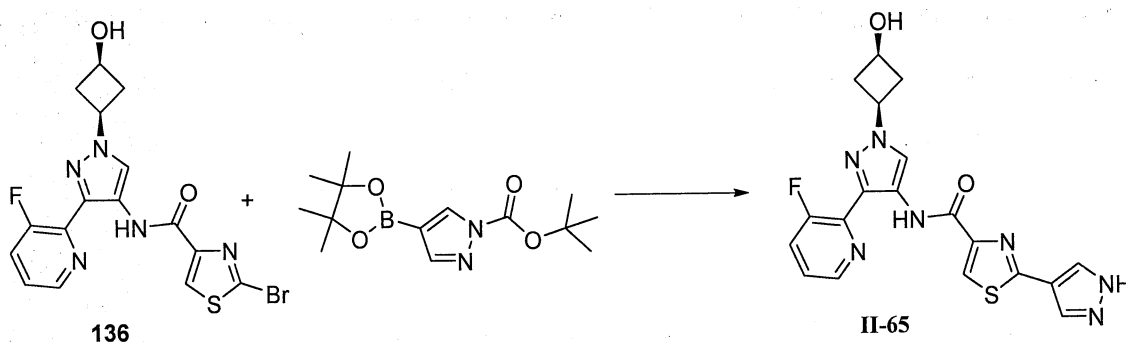
Làm khô hợp chất **134** (0,96 g, 3,85 mmol) trong bình thót cổ phản ứng đã cân bì và cân. Hòa tan hợp chất này trong 30 ml điclometan, và bổ sung 10 ml dimetylformamit cùng với thanh khuấy từ.

Cân và bổ sung axit 2-bromothiazol-4-carboxylic (800,6 mg, 3,85 mmol). Bổ sung diisopropyletylamin (1,0 ml, 5,7 mmol) sau đó là HATU (1,901 g, 5,00 mmol) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng trực tiếp lên trên silic oxit và tinh chế bằng sắc ký cột. Cô, sau đó làm khô các phân đoạn tinh khiết trên chân không cao tạo ra 1,158 g hợp chất **136** nêu ở đề mục (hiệu suất 69%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,14 (s, 1H), 8,57 – 8,48 (m, 2H), 8,44 (s, 1H), 7,91 (ddd, J = 11,5, 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,52 (ddd, J = 8,4, 4,6, 3,8 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,52 (tt, J = 9,1, 7,3 Hz, 1H), 4,05 – 3,91 (m, 1H), 2,86 – 2,72 (m, 2H), 2,39 (qd, J = 8,6, 2,8 Hz, 2H). m/z = 438/440 ($\text{M}+\text{H}^+$) (chất đồng vị brom).

Ví dụ 23

Điều chế **II-65**: *N*-(3-(3-flopyridin-2-yl)-1-((1*s*,3*s*)-3-hydroxycyclobutyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



Chuyển hợp chất **136** (0,497 g, 1,13 mmol) vào ống phản ứng vi sóng có thanh khuấy từ trong dung dịch (13 ml dimetoxietan và 5,5 ml etanol). Cân và bổ sung pinacol este của axit 1-boc-pyrazol-4-boronic (1,334 g, 4,53 mmol). Cân natri cacbonat (0,480 g, 4,53 mmol) vào lọ đã cân bì, hòa tan trong 4,5 ml nước, và bổ sung vào phản ứng. Đưa dung dịch đi sục mạnh nitơ dưới bề mặt. Cân và bổ sung $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_2\text{Cl}_2$ (79,6 mg, 0,11 mmol) và bịt kín ống dưới nitơ. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng 90 phút ở nhiệt độ 100°C trong vi sóng. Cô hỗn hợp phản ứng để loại bỏ dimetoxietan và etanol và chiết bốn lần với etyl axetat. Tuy nhiên, có chất rắn không hòa tan đáng kể. Hỗn hợp phản ứng được thu gom và rửa lặp đi lặp lại bằng metanol. Sau khi làm khô, tạo ra 174,0 mg hợp chất nêu ở đề mục ở độ tinh khiết 90%.

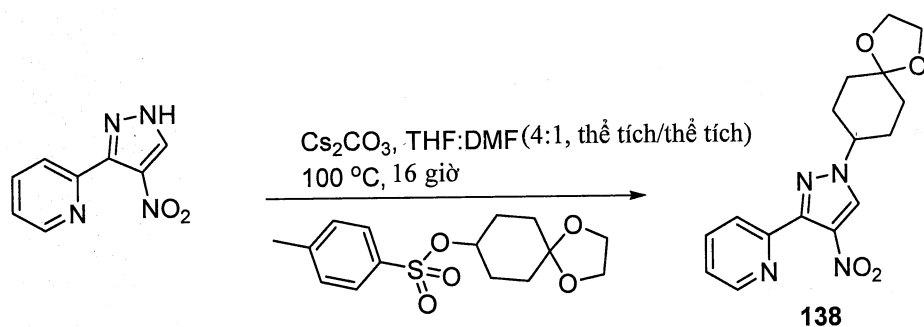
Rửa lớp hữu cơ kết hợp từ dịch chiết bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và kết hợp với dịch rửa metanol của chất rắn kết tủa. Cô dung dịch lên trên silic oxit và tinh

chế bằng sắc ký cột. Việc cô các phân đoạn tinh khiết tạo ra chất rắn mà được tán nhỏ với điclorometan tối thiểu. Sau khi làm khô, thu được 169,2 mg hợp chất **II-65** tinh khiết nêu ở đề mục.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,43 (s, 1H), 12,09 (s, 1H), 8,66 (dt, $J = 4,6, 1,4$ Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,91 (ddd, $J = 11,5, 8,4, 1,3$ Hz, 1H), 7,54 (ddd, $J = 8,4, 4,6, 3,8$ Hz, 1H), 5,34 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,61 – 4,42 (m, 1H), 3,98 (h, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,80 (dtd, $J = 9,6, 6,9, 2,8$ Hz, 2H), 2,47 – 2,33 (m, 2H). $m/z = 426$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 24

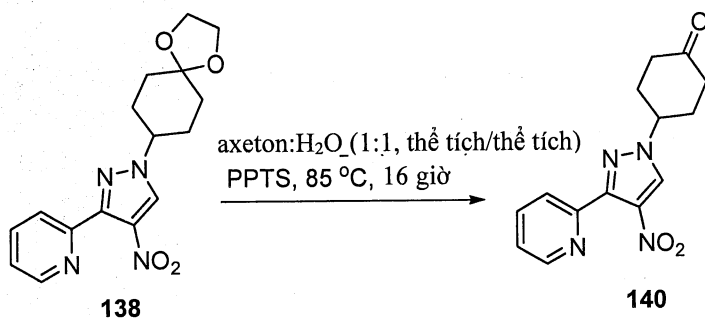
Điều chế 2-(4-nitro-1-(1,4-đioxaspiro[4,5]đecan-8-yl)-1H-pyrazol-3-yl)pyridin **138**.



Huyền phù có khuấy của 2-(4-nitro-1H-pyrazol-3-yl)pyridin (950 mg, 5,00 mmol), 1,4-đioxaspiro[4,5]đecan-8-yl 4-metylbenzensulfonat (1,69 g, 5,41 mmol) và Cs_2CO_3 (2,44 g, 7,50 mmol) trong THF:DMF khan (15 ml, 4:1, thể tích/thể tích) được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C và khuấy trong thời gian 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng trong nước (50 ml), chiết với EtOAc (3 x 50 ml), rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (50 ml), làm khô trên MgSO_4 , cô và sắc ký cột (0-100 % EtOAc trong hexan, gradien) tạo ra hợp chất **138** dưới dạng chất bán rắn màu nâu nhạt (910 mg, 55,14 %). MS (m/e): 330,34 (MH^+).

Ví dụ 25

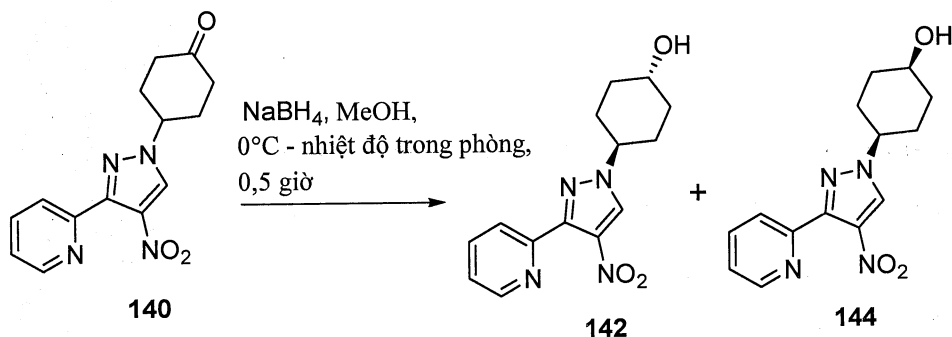
Điều chế 4-(4-nitro-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-on **140**.



Bổ sung pyridini p-tolulen sulfonat (1,38 g, 5,50 mmol) vào dung dịch có khuấy của hợp chất **138** (910 mg, 2,75 mmol) trong axeton:H₂O (20 ml, 1:1, thể tích/thể tích) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 80°C và khuấy trong thời gian 16 giờ. Làm bay hơi axeton *trong chân không*, làm dừng lớp nước bằng NaOH đến độ pH = 8, chiết với EtOAc (3 x 50 ml), rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (50 ml), làm khô trên MgSO₄, cô và sắc ký cột (0-100 % MeOH trong DCM, gradien) tạo ra hợp chất **140** dưới dạng dầu màu nâu sẫm (600 mg, 76,08 %). MS (m/e): 286,29 (MH⁺).

Ví dụ 26

Điều chế (trans)-4-(4-nitro-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)cyclohexan-1-ol **142**.



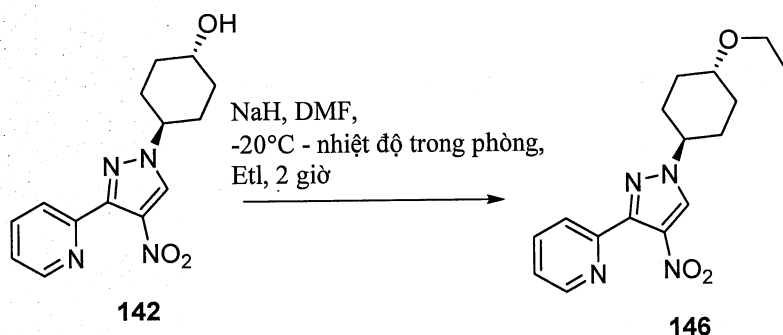
Bổ sung NaBH₄ (20 mg, 0,524 mmol) vào dung dịch có khuấy của **2** (600 mg, 2,10 mmol) trong MeOH (10 ml) ở nhiệt độ 0°C khuấy trong thời gian 0,5 giờ, cô và sắc ký cột (0-100 % MeOH (dung dịch NH₃ 1M) trong DCM, gradien) tạo ra sản phẩm **142** dưới dạng dầu nhờn (362 mg, 60 %).

¹H NMR (300 MHz, Clorofom-*d*) δ 8,77 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,46 (s, 1H), 2,14 (m, 8H).

LCMS: Độ tinh khiết: 87,43 %. MS (m/e): 288,31 (MH⁺).

Ví dụ 27

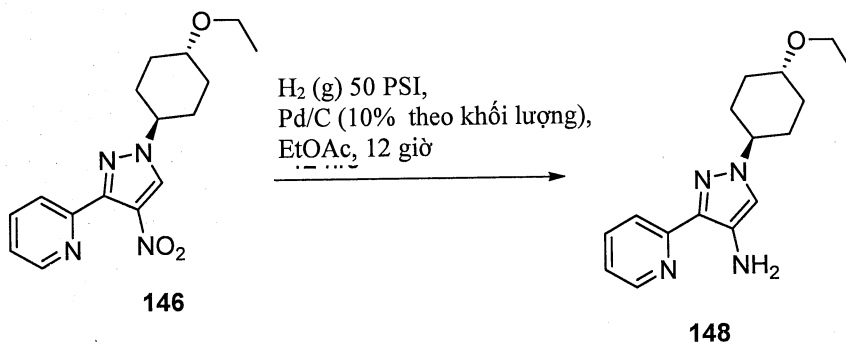
Điều chế 2-((trans)-4-etoxyxyclohexyl)-4-nitro-1H-pyrazol-3-yl)pyridin **146**.



Bổ sung NaH (dịch phân tán 60 % trong dầu khoáng, 60 mg, 1,50 mmol) vào dung dịch có khuấy của hợp chất **142** (360 mg, 1,25 mmol) và iodoetan (200 μ l, 2,50 mmol) trong DMF khan (8 ml) ở nhiệt độ -20°C. Để hỗn hợp phản ứng ấm đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng trong nước (40 ml), chiết với EtOAc (3 x 50 ml), rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (30 ml), làm khô trên MgSO_4 , cô, và sắc ký cột (0-100 % EtOAc trong hexan, gradien) tạo ra sản phẩm **146** dưới dạng dầu nhờn (296 mg, 74,93 %). MS (m/e): 316,36 (MH⁺).

Ví dụ 28

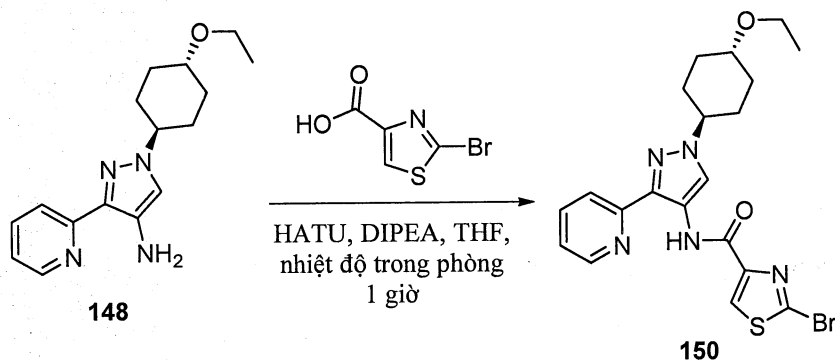
Điều chế 1-((trans)-4-etoxyxyclohexyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-amin **148**.



Dung dịch của hợp chất **146** (290 g, 0,917 mmol) trong EtOAc (10 ml) với Pd/C (10 % khối lượng, 50 mg) được hydro hóa dưới 50 psi H_2 (g) trong thời gian 12 giờ, lọc qua xelit và cô để thu được hợp chất **148** dưới dạng dầu nhờn (230 mg, 87,61 %). MS (m/e): 286,38 (MH⁺).

Ví dụ 29

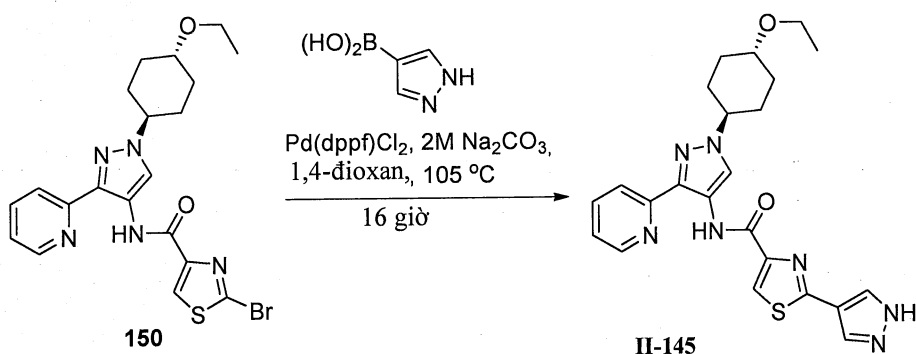
Điều chế 2-bromo-N-(1-((trans)-4-etoxyxyclohexyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit **150**.



Bổ sung HATU (458 mg, 1,20 mmol) vào dung dịch có khuấy của axit 2-bromothiazol-4-carboxylic (184 mg, 0,883 mmol) và DIPEA (280 μ l, 1,61 mmol) trong THF khan (4 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút, tiếp đó bổ sung dung dịch của hợp chất **148** (230 mg, 0,803 mmol) trong THF khan (4 ml). Sau 1 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng trong nước (10 ml), chiết với EtOAc (3 x 20 ml), rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (20 ml), làm khô trên MgSO_4 , cô, và sắc ký cột (0-100 % EtOAc trong hexan, gradien) tạo ra sản phẩm **150** dưới dạng chất bán rắn, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Hiệu suất định lượng giả thiết. MS (m/e): 476,39 (MH^+).

Ví dụ 30

Điều chế **II-145**: N-(1-((trans)-4-ethoxycyclohexyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



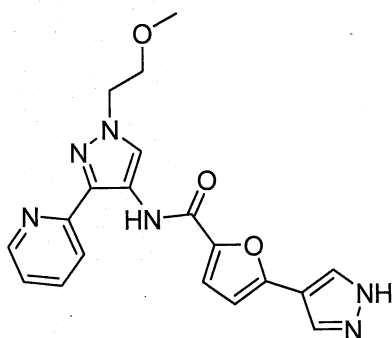
Gia nhiệt hỗn hợp của hợp chất **150** thô (0,803 mmol), axit 1H-pyrazol-4-boronic (180 mg, 1,61 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (65,6 mg, 0,080 mmol), 2 M Na_2CO_3 (1,61 ml, 3,21 mmol) và 1,4-diioxan khan (10 ml) ở nhiệt độ 105°C và khuấy trong thời gian 16 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng trong nước (20 ml), chiết với EtOAc (3 x 30 ml), rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (20 ml), làm khô trên MgSO_4 , cô, và sắc ký cột (0-100 % EtOAc trong hexan, gradien) tạo ra chất bán rắn, mà được đưa đi tinh

chế phân tích, sau đó là làm đông khô để tạo ra hợp chất **II-145** nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn mịn màu trắng (75 mg, 20,15 %).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,40 (s, 1H), 12,18 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,39 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,29 (t, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,47 (td, $J = 7,1, 5,8$ Hz, 2H), 3,35 (t, $J = 11,7$ Hz, 1H), 2,09 (d, $J = 11,6$ Hz, 4H), 1,87 (q, $J = 11,8$ Hz, 2H), 1,35 (q, $J = 11,2$ Hz, 2H), 1,10 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS: Độ tinh khiết: 100 %. MS (m/e): 463,56 (MH $^+$).

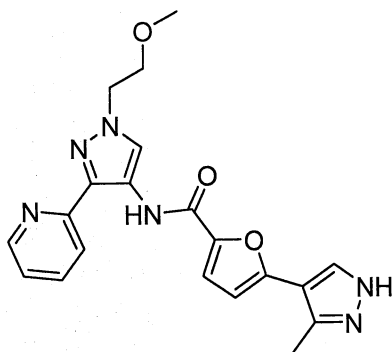
Các hợp chất ví dụ dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp theo các ví dụ từ 1 đến 23. Dữ liệu đặc trưng đối với các hợp chất bổ sung này được nêu dưới đây.

I-5: N-(1-(2-metoxyletyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamid.



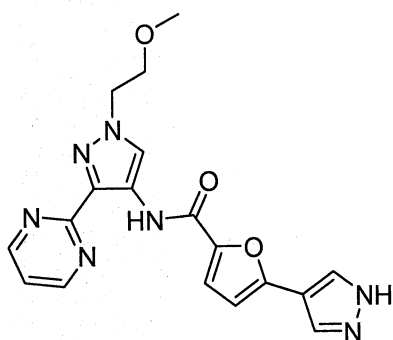
^1H NMR (DMSO d_6 , 300MHz): δ 11,66 (s, 1H), 8,75-8,73 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,12-7,92 (m, 4H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 6,79-6,78 (m, 1H), 4,37 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,75 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,27 (s, 3H); LCMS (m/z): 379,52 (MH $^+$).

I-6: Axit N-(1-(2-metoxyletyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamid formic.



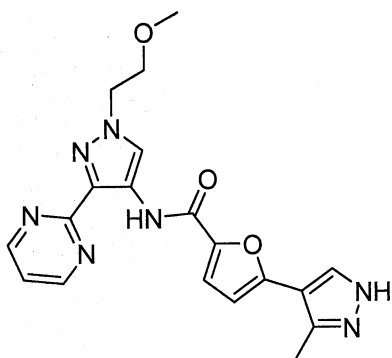
LCMS (m/z): 393,49 (MH $^+$).

I-7: N-(1-(2-methoxyethyl)-3-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



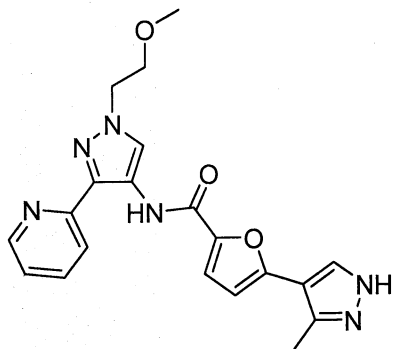
LCMS (m/z): 380,54 (MH^+).

I-8: N-(1-(2-methoxyethyl)-3-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



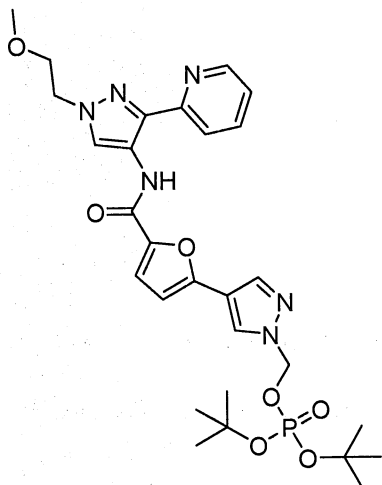
^1H NMR (DMSO d_6 , 300MHz): δ 11,09 (s, 1H), 8,93 (d, $J = 3,3$ Hz, 2H), 8,46 (s, 1H), 7,49 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,40 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,76 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,50 (s, 3H); LCMS (m/z): 394,45 (MH^+).

I-9: N-(1-(2-methoxyethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



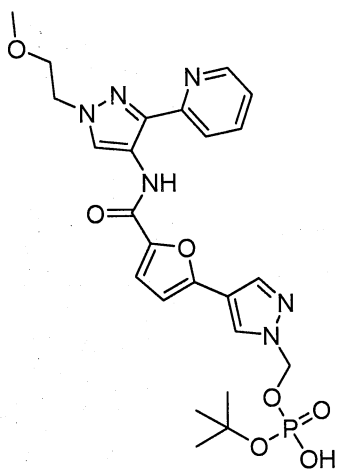
^1H NMR (DMSO d_6 , 300MHz): δ 11,43 (s, 1H), 8,67-8,64 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,05-7,91 (m, 3H), 7,43-7,29 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 3,3\text{Hz}$, 1H), 6,69 (d, $J = 3,3\text{Hz}$, 1H), 4,37 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 2H), 3,75 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,53 (s, 3H); LCMS (m/z): 393,53 (MH^+).

I-10: di-*tert*-butyl ((4-(5-((1-(2-methoxyethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl) phosphat.



^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 11,86 (s, 1H), 8,77-8,75 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,12-8,07 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,23 (d, $J = 6,7\text{Hz}$, 1H), 6,52 (d, $J = 3,3\text{Hz}$, 1H), 5,94 (d, $J = 13,3\text{Hz}$, 2H), 4,34 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 2H), 3,83 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,44 (s, 18H); LCMS (m/z): 601,70 (MH^+).

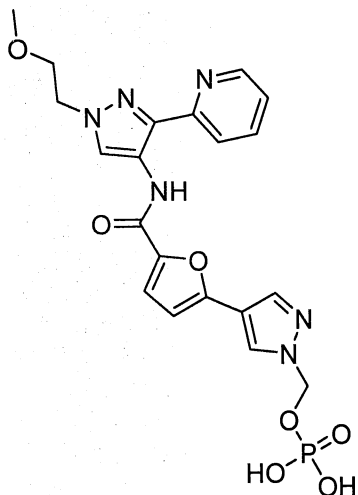
I-11: *tert*-butyl ((4-(5-((1-(2-methoxyethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl) hydro phosphat.



^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 11,61 (s, 1H), 8,51-8,49 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,00-7,93 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 3,3\text{Hz}$, 1H),

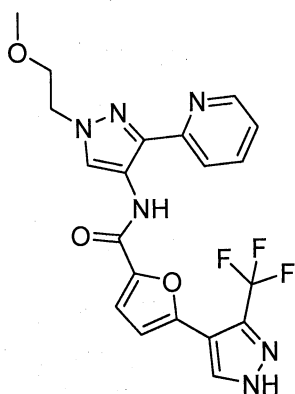
6,37 (d, $J = 3,3\text{Hz}$, 1H), 5,79-5,70 (m, 2H), 4,26 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 2H), 3,78 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,27 (s, 9H); LCMS (m/z): 545,74 (MH^+).

I-12: (4-(5-((1-(2-metoxetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat.



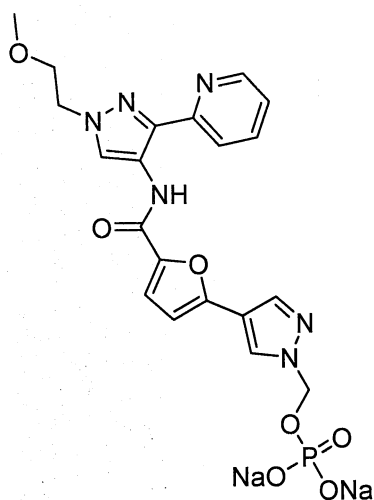
^1H NMR (DMSO d_6 , 300MHz): δ 11,71 (s, 1H), 8,86-8,84 (m, 1H), 8,38-8,37 (m, 2H), 8,06-7,92 (m, 3H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 3,3\text{Hz}$, 1H), 6,88 (d, $J = 3,3\text{Hz}$, 1H), 5,92 (d, $J = 10,0\text{Hz}$, 2H), 4,38 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 2H), 3,75 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 2H), 3,27 (s, 3H); LCMS (m/z): 489,51 (MH^+).

I-13: N-(1-(2-metoxetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



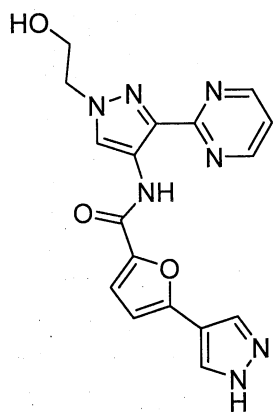
LCMS (m/z): 447,67 (MH^+).

I-14: natri (4-(5-((1-(2-metoxetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat.



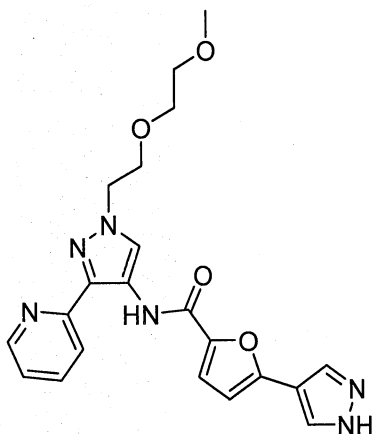
^1H NMR (D_2O , 300MHz): δ 7,90-7,86 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,45 (t, $J = 10,0\text{Hz}$, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,65 (d, $J = 3,3\text{Hz}$, 1H), 6,23 (d, $J = 3,3\text{Hz}$, 1H), 5,64 (d, $J = 3,3\text{Hz}$, 2H), 4,02 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 2H), 3,75 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 2H), 3,35 (s, 3H); LCMS (m/z): 489,24 (MH^+).

I-15: N-(1-(2-hydroxyethyl)-3-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



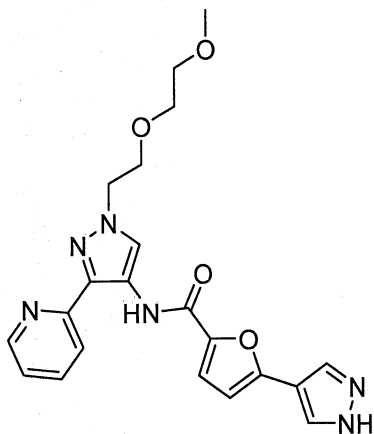
^1H NMR ($\text{DMSO } d_6$, 300MHz): δ 11,31 (s, 1H), 8,98 (d, $J = 3,3\text{Hz}$, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,50 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 1H), 7,31 (d, $J = 3,3\text{Hz}$, 1H), 6,79 (d, $J = 6,7\text{Hz}$, 1H), 4,98 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 1H), 4,27 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 2H), 3,84-3,78 (m, 1H); LCMS (m/z): 366,55 (MH^+).

I-16: N-(1-(2-(2-methoxyethoxy)ethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



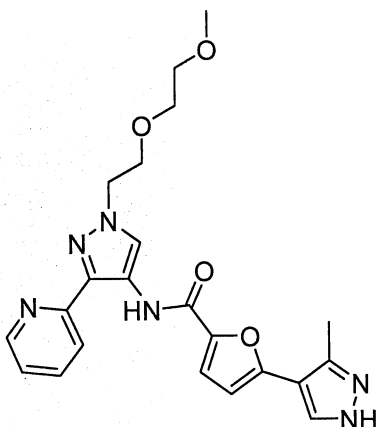
LCMS (m/z): 423,60 (MH^+).

I-17: Muối N-(1-(2-(2-methoxyethoxy)ethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit hydroclorua.



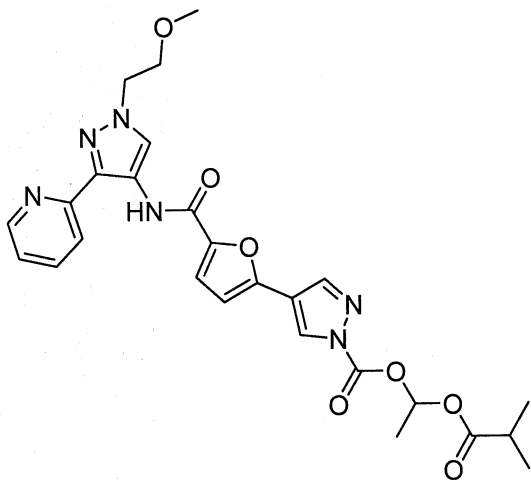
^1H NMR ($DMSO\ d_6$, 300MHz): δ 11,65 (s, 1H), 8,75-8,73 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 8,04-7,93 (m, 2H), 7,29 (d, $J = 3,3Hz$, 1H), 6,79 (d, $J = 6,7Hz$, 1H), 4,37 (t, $J = 6,7Hz$, 1H), 3,84 (t, $J = 6,7Hz$, 2H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,44-3,41 (m, 2H), 3,22 (s, 3H);
LCMS (m/z): 423,62 (MH^+).

I-18: N-(1-(2-(2-methoxyethoxy)ethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



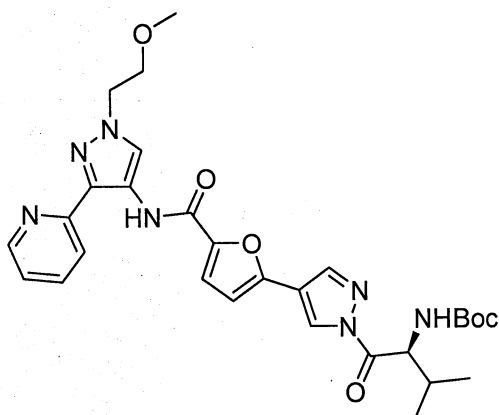
^1H NMR (DMSO d_6 , 300MHz): δ 11,40 (s, 1H), 8,63-8,61 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,02-7,89 (m, 3H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,27 (d, $J = 3,3\text{Hz}$, 1H), 6,66 (d, $J = 3,3\text{Hz}$, 1H), 4,34 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 1H), 3,81 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 2H), 3,53-3,50 (m, 2H), 3,41-3,37 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,47 (s, 3H); LCMS (m/z): 437,66 (MH^+).

I-19: 1-(isobutyryloxy)ethyl 4-(5-((1-(2-methoxyethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat.



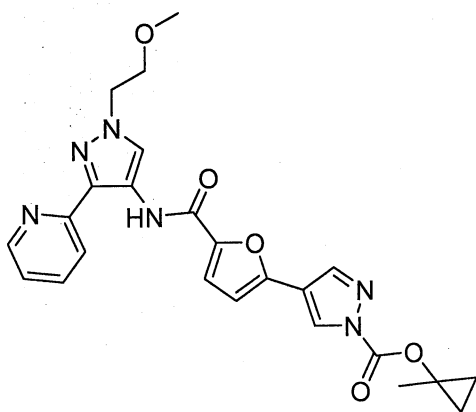
^1H NMR (DMSO d_6 , 300MHz): δ 11,72 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,75-8,73 (m, 1H), 8,38 (d, $J = 3,3\text{Hz}$, 2H), 8,05-7,94 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,34 (d, $J = 3,3\text{Hz}$, 1H), 7,10 (d, $J = 3,3\text{Hz}$, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 4,38 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 1H), 3,76 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,63 (s, $J = 3,3\text{Hz}$, 1H), 1,66 (d, $J = 6,7\text{Hz}$, 3H), 1,11 (d, $J = 6,7\text{Hz}$, 6H); LCMS (m/z): 537,68 (MH^+).

I-20: *tert*-butyl (S)-(1-(4-(5-((1-(2-methoxyethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)carbamate.



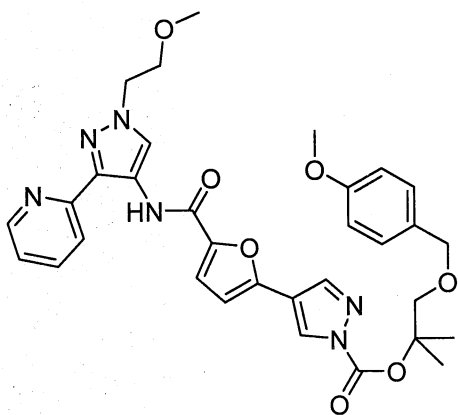
^1H NMR (DMSO d_6 , 300MHz): δ 11,71 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,76-8,74 (m, 1H), 8,40 (s, 2H), 8,05-7,93 (m, 2H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,36 (d, $J = 3,3\text{Hz}$, 1H), 7,12 (d, $J = 3,3\text{Hz}$, 1H), 5,25-5,20 (m, 1H), 4,38 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 1H), 3,76 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,84 (s, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,93 (s, $J = 6,7\text{Hz}$, 6H); LCMS (m/z): 578,76 (MH^+).

I-21: 1-methylcyclopropyl 4-(5-((1-(2-methoxyethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylate.



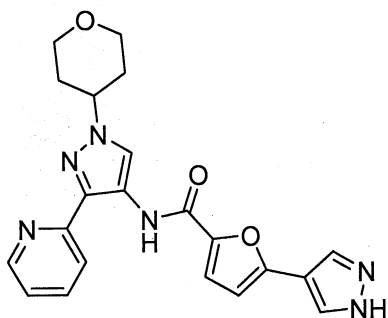
^1H NMR (DMSO d_6 , 300MHz): δ 11,71 (s, 1H), 8,75-8,72 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,05-7,94 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 3,3\text{Hz}$, 1H), 7,06 (d, $J = 6,7\text{Hz}$, 1H), 4,38 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 1H), 3,76 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,16 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 1H), 0,86 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 2H); LCMS (m/z): 477,66 (MH^+).

I-22: 1-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylpropan-2-yl 4-(5-((1-(2-methoxyethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylate.



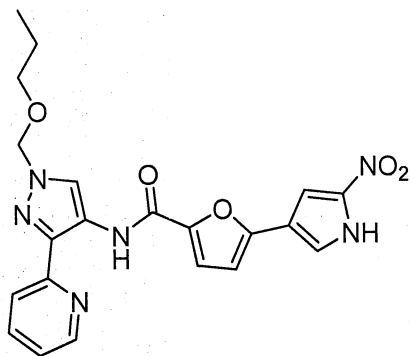
^1H NMR (DMSO d_6 , 300MHz): δ 11,73 (s, 1H), 8,71-8,70 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04-7,92 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 6,7\text{Hz}$, 1H), 7,07 (d, $J = 3,3\text{Hz}$, 1H), 6,83 (d, $J = 6,7\text{Hz}$, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,38 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 1H), 3,75 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,61 (s, 6H); LCMS (m/z): 615,79 (MH^+).

I-23: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



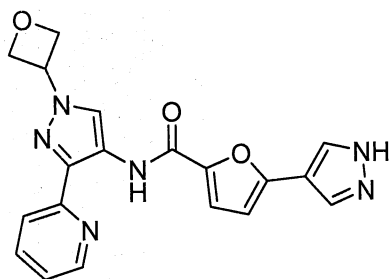
^1H NMR (DMSO d_6 , 300MHz): δ 13,27 (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 8,75-8,73 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,06-7,95 (m, 3H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,28 (d, $J = 3,3\text{Hz}$, 1H), 6,79 (d, $J = 3,3\text{Hz}$, 1H), 4,53 (s, br, 1H), 4,02-3,98 (m, 2H), 3,53-3,45 (m, 2H), 2,04 (s, br, 4H); LCMS (m/z): 405,56 (MH^+).

I-24: 5-(5-nitro-1H-pyrol-3-yl)-N-(1-(propoxymetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



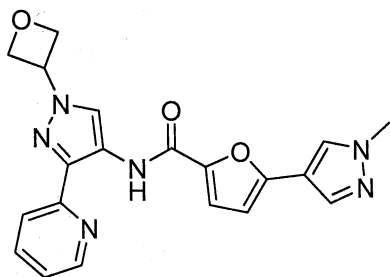
LCMS (m/z): 437,54 (MH^+).

I-25: N-(1-(oxetan-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamide.



^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13,20 (br, 1H), 11,61 (s, 1H), 8,70 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,807 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,96 -7,90 (m, 2H), 7,42 – 7,38 (m, 1H), 7,23 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,66 (p, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,94 – 4,87 (m, 4H); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 377,47 (MH^+).

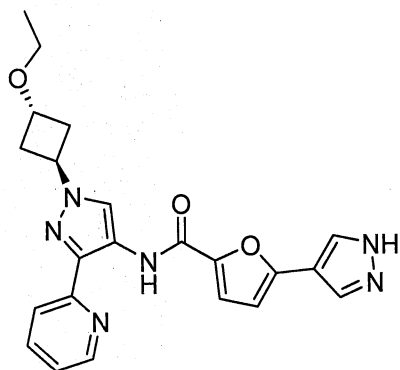
I-26: 5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(oxetan-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamide.



^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,64 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 7,97 (dt, $J = 7,5, 1,8$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,45 (ddd, $J = 7,5, 4,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,71 (p, J

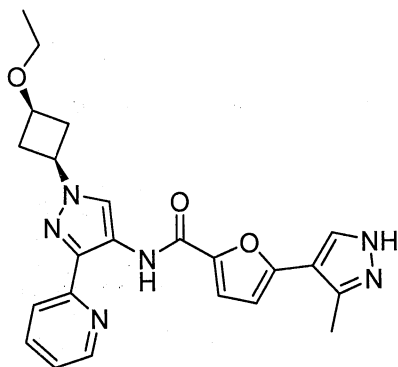
= 6,9 Hz, 1H), 4,97 – 4,94 (m, 4H), 3,94 (s, 3H); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 391,48 (MH⁺).

I-27: N-(1-((1,3-trans)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



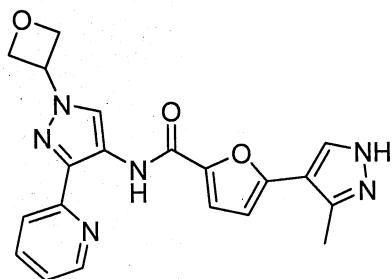
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,25 (s, 1H), 11,64 (s, 1H), 8,73 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,98 – 7,92 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,26 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,06 (p, J = 6,0 Hz, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,40 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,74 – 2,66 (m, 2H), 1,14 (t, J = 6,9 Hz, 3H); LCMS: Độ tinh khiết: 91,98%; MS (m/e): 419,60 (MH⁺).

I-29: N-(1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



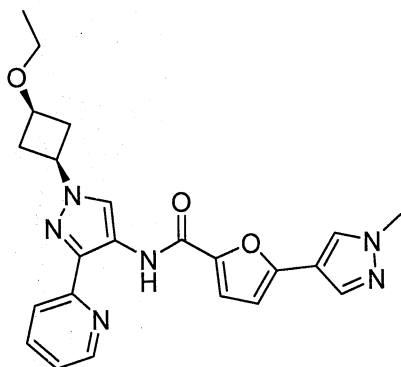
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,40 (s, 1H), 8,64 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,28 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,60 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 3,83 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 3,40 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LCMS: Độ tinh khiết: 91,56%; MS (m/e): 433,52 (MH⁺).

I-30: 5-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(oxetan-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



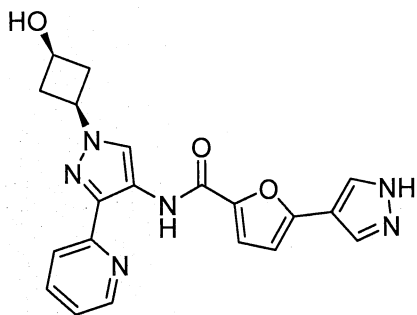
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,99 (br, 1H), 11,43 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,97 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 5,70 (p, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,96 – 4,92 (m, 4H), 2,54 (s, 3H); LCMS: Độ tinh khiết: 88,90%; MS (m/e): 391,51 (MH $^+$).

I-31: N-(1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



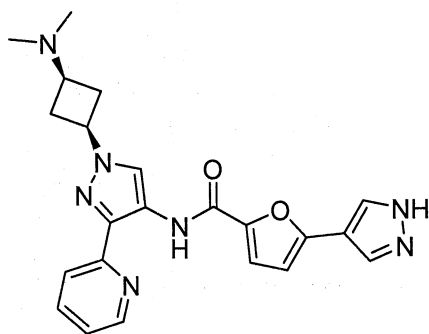
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,62 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,94 (td, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,43 (ddd, $J = 7,5, 5,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,60 (p, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,83 (p, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,40 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,84 – 2,75 (m, 2H), 2,46 – 2,36 (m, 2H), 1,13 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H); LCMS: Độ tinh khiết: 91,65%; MS (m/e): 433,57 (MH $^+$).

I-32: N-(1-((1,3-cis)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



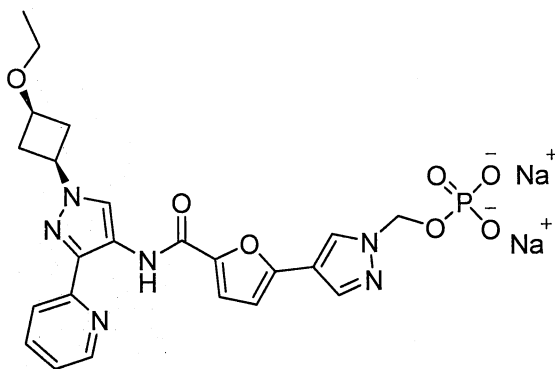
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,23 (br, 1H), 11,64 (s, 1H), 8,72 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,25 (br, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 – 7,92 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,27 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,96 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,40 (m, 2H); LCMS: Độ tinh khiết: 92,77%; MS (m/e): 391,56 (MH⁺).

I-34: N-(1-((1,3-cis)-3-(đimethylamino)cyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



LCMS: Độ tinh khiết: 94,57%; MS (m/e): 418,59 (MH⁺).

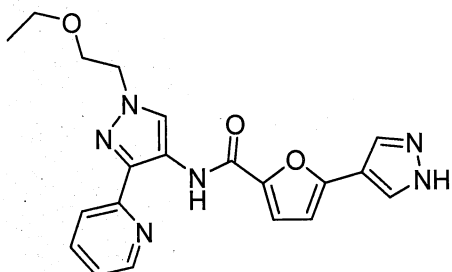
I-35: Muối bis-natri (4-(5-((1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat.



¹H NMR (300 MHz, Đoteri Oxit) δ 7,77 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,16 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,03 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 8,1 Hz,

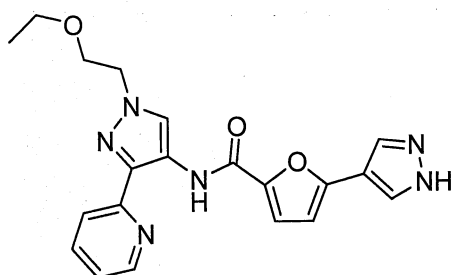
1H), 3,86 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,44 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,10 (q, $J = 9,3$ Hz, 2H), 1,10 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); LCMS: Độ tinh khiết: 98,27%; MS (m/e): 529,62 (MH⁺).

I-37: *N*-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(1*H*-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit muối của axit formic.



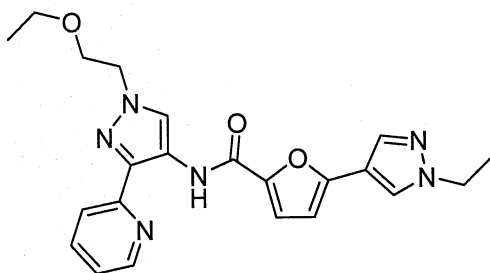
MS (ESI) (m/z): 393 [M+H]⁺

I-38: *N*-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(1*H*-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



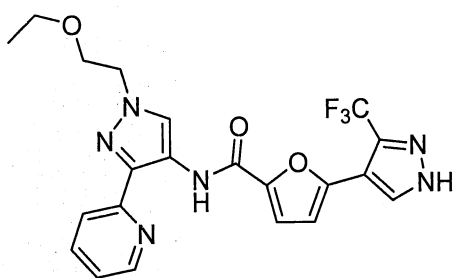
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,65 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,11 (s, 2H), 8,02 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,94 (td, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,36 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,79 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,45 (q, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,08 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) (m/z): 393 [M+H]⁺.

I-39: *N*-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(1*H*-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, muối của axit formic.



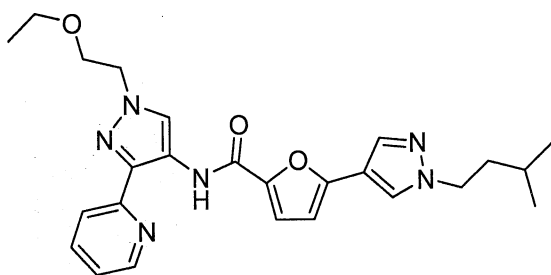
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,64 (s, 1H), 8,77 – 8,71 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 8,02 (dt, $J = 8,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,98 – 7,91 (m, 1H), 7,91 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,42 (ddd, $J = 7,3, 5,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,36 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 4,24 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,79 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,45 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,45 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,08 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) (m/z): 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-41: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, muối của axit formic.



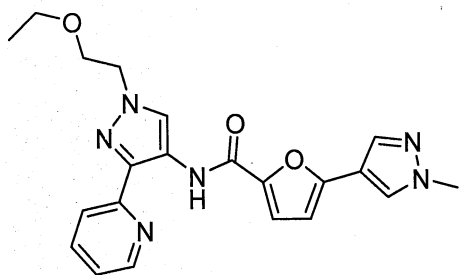
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,47 (s, 1H), 8,63 (ddd, $J = 5,1, 1,8, 1,0$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,01 (dt, $J = 8,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,92 (td, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,38 (ddd, $J = 7,3, 5,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 3,6, 0,6$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,36 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,79 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,45 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,08 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) (m/z): 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-43: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1-isopentyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, muối của axit formic.



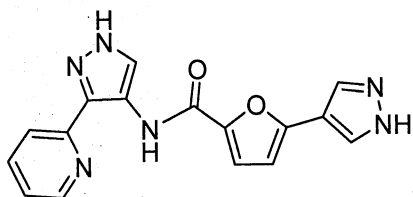
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,64 (s, 1H), 8,73 (ddd, $J = 5,0, 1,7, 1,0$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 8,02 (dt, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,98 – 7,93 (m, 1H), 7,93 – 7,89 (m, 1H), 7,40 (ddd, $J = 7,3, 5,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,35 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 4,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,78 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,45 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,74 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,51 (dp, $J = 13,4, 6,7$ Hz, 1H), 1,08 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,93 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H); MS (ESI) (m/z): 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-45: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, muối của axit formic.



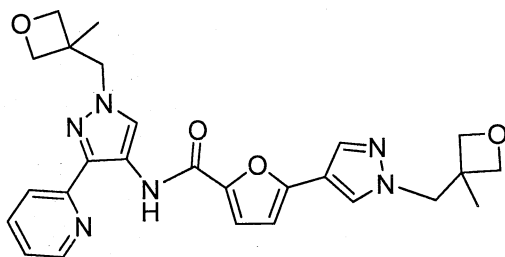
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,64 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 8,02 (dt, $J = 8,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,94 (ddd, $J = 8,0, 7,3, 1,7$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 – 7,47 (m, 1H), 7,43 (ddd, $J = 7,3, 4,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 3,6, 0,5$ Hz, 1H), 6,83 – 6,70 (m, 1H), 4,36 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,79 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,45 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,08 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) (m/z): 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-47: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



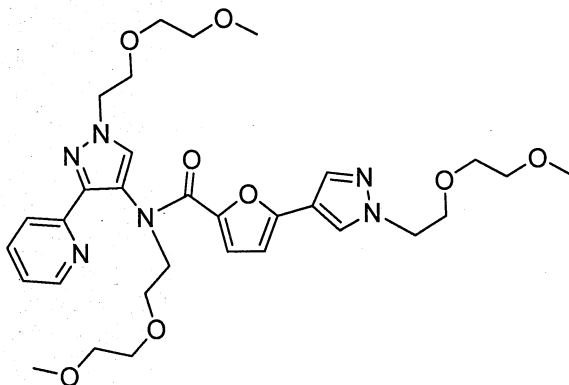
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,40 – 12,84 (m, 1H), 11,67 (s, 1H), 8,75 (dt, $J = 5,0, 1,3$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,16 – 7,81 (m, 3H), 7,42 (ddd, $J = 7,5, 5,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H); MS (ESI) (m/z): 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-48: 5-(1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit muối của axit formic.



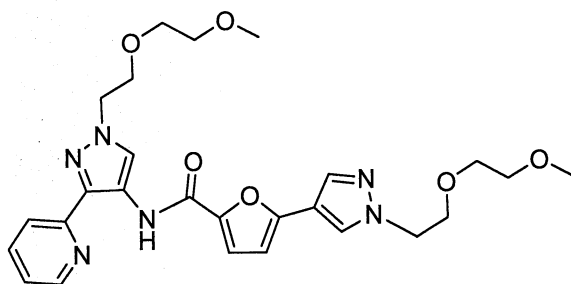
MS (ESI) (m/z): 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-50: *N*-(2-(2-methoxyethoxy)ethyl)-5-(1-(2-(2-methoxyethoxy)ethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(1-(2-(2-methoxyethoxy)ethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit muối của axit formic.



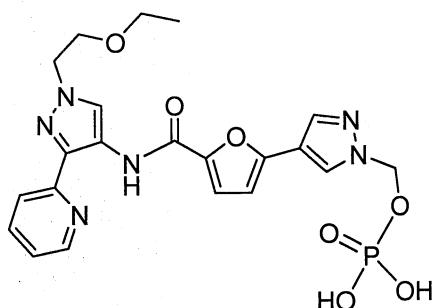
MS (ESI) (*m/z*): 627 [M+H]⁺.

I-52: 5-(1-(2-(2-methoxyethoxy)ethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(1-(2-(2-methoxyethoxy)ethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit muối của axit formic.



MS (ESI) (*m/z*): 525 [M+H]⁺.

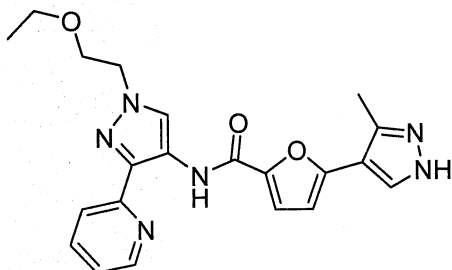
I-54: (4-(5-((1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat.



¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,70 (s, 1H), 8,83 (dt, *J* = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 8,09 – 7,86 (m, 3H), 7,49 – 7,33 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,86

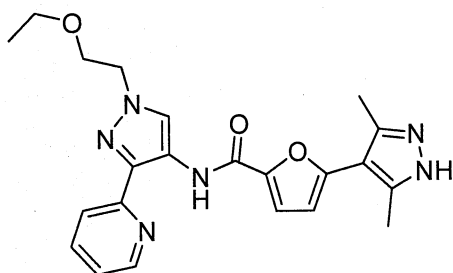
(d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,88 (d, $J = 10,9$ Hz, 2H), 4,35 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,78 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,45 (dd, $J = 14,0, 7,0$ Hz, 2H), 1,08 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) (m/z): 503 $[M+H]^+$.

I-56: *N*-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(3-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



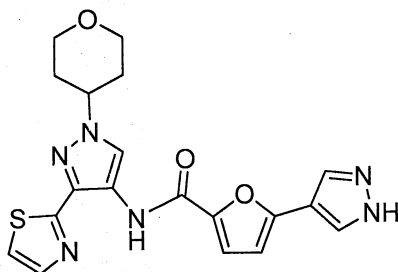
MS (ESI) (m/z): 407 $[M+H]^+$.

I-58: 5-(3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



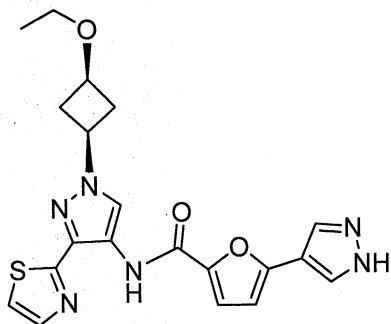
MS (ESI) (m/z): 421 $[M+H]^+$.

I-60: 5-(1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(1-(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)-3-(thiazol-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit muối của axit formic.



MS (ESI) (m/z): 411 $[M+H]^+$.

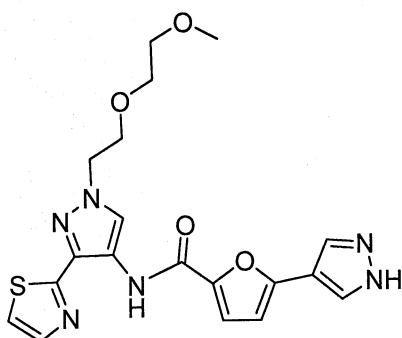
I-62: *N*-(1-((1*s*,3*s*)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(thiazol-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(1*H*-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, muối của axit formic.



^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,83 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,61 (tt, $J = 8,9, 7,3$ Hz, 1H), 3,82 (qd, $J = 7,6, 6,4$ Hz, 1H), 3,40 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,80 (dddd, $J = 11,5, 7,1, 5,9, 2,6$ Hz, 2H), 2,46 – 2,31 (m, 2H), 1,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

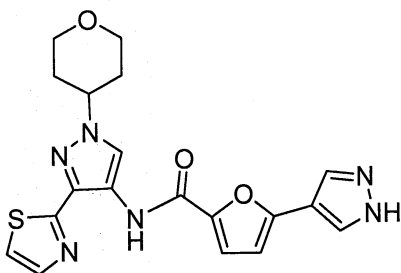
MS (ESI) (m/z): 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-64: *N*-(1-(2-(2-methoxyethoxy)ethyl)-3-(thiazol-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(1*H*-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamidit.



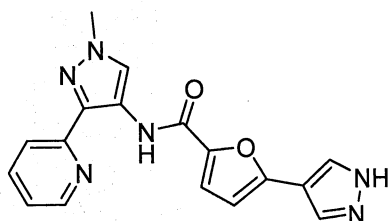
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,25 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 3,6, 0,5$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,37 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,82 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,58 – 3,50 (m, 2H), 3,45 – 3,38 (m, 2H), 3,21 (d, $J = 0,5$ Hz, 3H); MS (ESI) (m/z): 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-65: 5-(1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-3-(thiazol-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamidit.



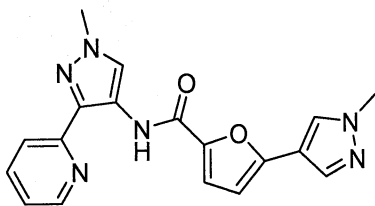
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,83 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,09 (dd, $J = 3,4, 1,0$ Hz, 2H), 7,81 (dd, $J = 3,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,70 – 7,50 (m, 3H), 7,30 (dd, $J = 3,6, 1,2$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 3,6, 1,1$ Hz, 1H), 4,56 (tt, $J = 10,6, 6,0$ Hz, 1H), 3,99 (dt, $J = 11,5, 3,3$ Hz, 2H), 3,48 (td, $J = 11,2, 4,1$ Hz, 2H), 2,09 – 1,95 (m, 4H); MS (ESI) (m/z): 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-67: N-{1-Metyl-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl}-5-(1*H*-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, muói format.



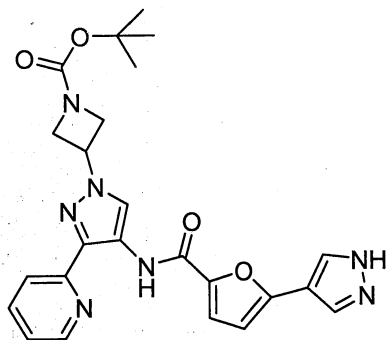
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,72 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,25 (bs, 1H), 8,01-7,9 (m, 3H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,26 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H); MS (m/e) 335,16 MH^+ .

I-69: 5-(1-Metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-N-{1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl}furan-2-carboxamit, muói format.



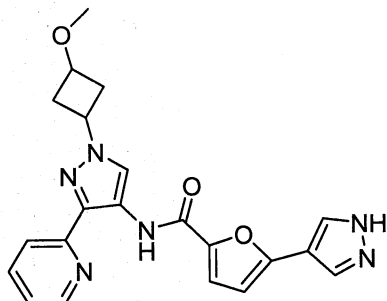
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,73 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,00-7,9 (m, 3H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,26 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 3,9 (s, 3H); MS (m/e) 349,12 MH^+ .

I-70: tert-Butyl-3-[4-{5-(1*H*-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamido}-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]azetidín-1-carboxylat, muói format.



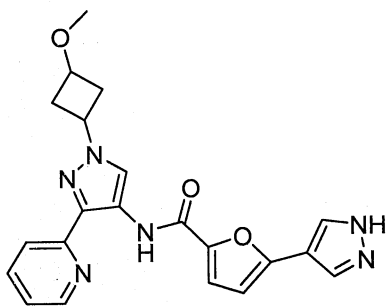
MS (m/e) 476,51 MH^+

I-71: N-{1-(3-Metoxycyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, muối format, chất đồng phân Cis.



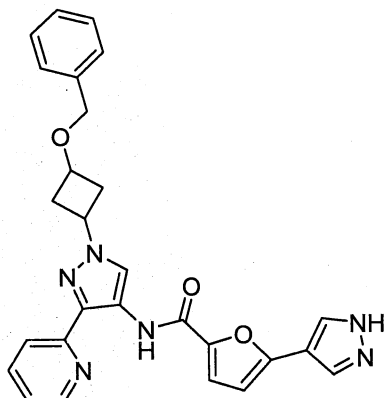
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,73 (d, $J=4,2\text{Hz}$, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,25 (bs, 1H), 8,07-8,05 (m, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,45-7,4 (m, 1H), 7,27 (d, $J=3,6\text{Hz}$, 1H), 6,77 (d, $J=3,9\text{Hz}$, 1H), 4,64-4,58 (m, 1H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,2 (s, 3H), 2,84-2,78 (m, 2H), 2,45-2,39 (m, 2H); MS (m/e) 405,4 MH^+ .

I-72: N-{1-(3-Metoxycyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, chất đồng phân Cis.



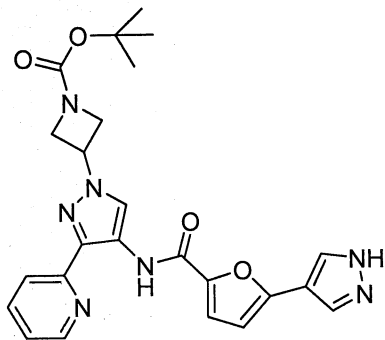
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,73 (d, $J=4,2\text{Hz}$, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,25 (bs, 1H), 8,07-8,04 (m, 1H), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,44-7,4 (m, 1H), 7,27 (d, $J=3,6\text{Hz}$, 1H), 6,77 (d, $J=3,9\text{Hz}$, 1H), 4,64-4,58 (m, 1H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,2 (s, 3H), 2,84-2,78 (m, 2H), 2,45-2,39 (m, 2H); MS (m/e) 405,5 MH^+ .

I-73: N-{1-(3-Benzoyloxy)cyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, chất đồng phân Trans.



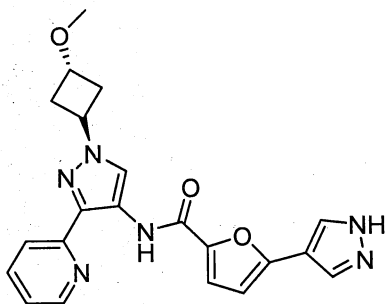
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,73 (d, $J=5,7\text{Hz}$, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,25 (bs, 1H), 8,07-8,04 (m, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,44-7,4 (m, 1H), 7,37-7,36 (m, 4H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,26 (d, $J=3,3\text{Hz}$, 1H), 6,76 (d, $J=3,6\text{Hz}$, 1H), 5,15-5,1 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,43-4,38 (m, 1H), 2,77-2,59 (m, 2H), 2,58-2,52 (m, 2H); MS (m/e) 481,53 MH^+ .

I-74: tert-Butyl-3-[4-{5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamido}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-1-carboxylat.



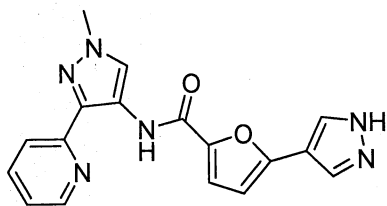
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,75 (d, $J=4,2\text{Hz}$, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,09-8,06 (m, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 6,77 (d, $J=3,6\text{Hz}$, 1H), 5,34-5,32 (m, 1H), 4,32 (t, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 4,2 (m, 2H), 1,42 (s, 9H); MS (m/e) 476,78 MH^+ .

I-75: N-{1-(3-Metoxycyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, chất đồng phân Trans.



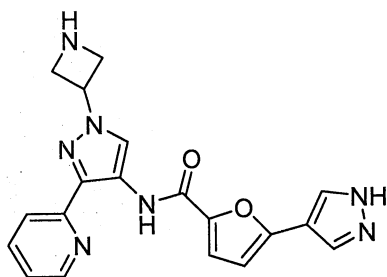
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,73 (d, $J=4,2\text{Hz}$, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,25 (bs, 1H), 8,07-8,05 (m, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,44-7,4 (m, 1H), 7,27 (d, $J=3,6\text{Hz}$, 1H), 6,77 (d, $J=3,9\text{Hz}$, 1H), 5,08-5,03 (m, 1H), 4,21-4,17 (m, 1H), 3,2 (s, 3H), 2,73-2,64 (m, 2H); MS (m/e) 405,51 MH^+ .

I-77: N-{1-Metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, bazo tų do.



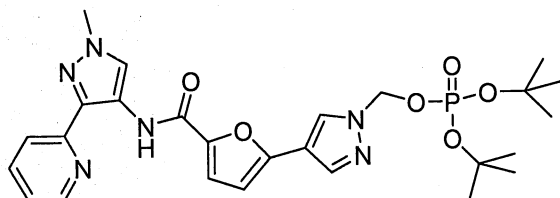
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,72 (d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,25 (bs, 1H), 8,01-7,9 (m, 3H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,26 (d, $J=3,3\text{Hz}$, 1H), 6,76 (d, $J=3,3\text{Hz}$, 1H), 3,93 (s, 3H); MS (m/e) 335,16 MH^+ .

I-78: N-{1-(azetidın-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, muđi TFA.



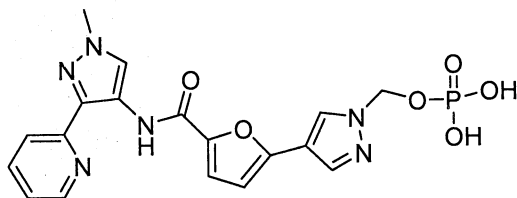
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,78-8,76 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,15-7,99 (m, 4H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,29 (d, $J=3,3\text{Hz}$, 1H), 6,78 (d, $J=3,3\text{Hz}$, 1H), 5,56-5,51 (m, 1H), 4,46-4,39 (m, 4H); MS (m/e) 376,45 MH^+ .

I-80: Di-tert-butyl-[[4-{4-(5-((1-methyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl}methyl] phosphat.



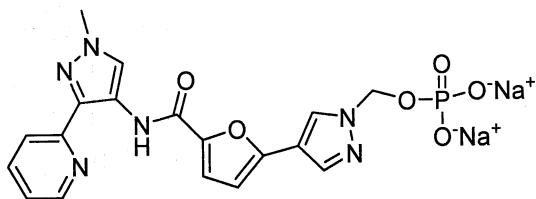
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,84 (d, $J=5,1\text{Hz}$, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,08 (bs, 1H), 8,01-7,9 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,29 (d, $J=3,3\text{Hz}$, 1H), 6,87 (d, $J=3,6\text{Hz}$, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,37 (s, 18H); MS (m/e) 557,69 MH^+ .

I-81: [4-{5-((1-Methyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2yl}-1H-pyrazol-1-yl]methyl dihydro phosphat.



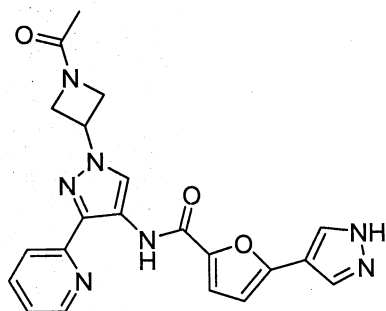
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,82 (d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,34 (bs, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99-7,92 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,28 (d, $J=3,6\text{Hz}$, 1H), 6,86 (d, $J=3,6\text{Hz}$, 1H), 5,88 (d, $J=10,8\text{Hz}$, 2H), 3,93 (s, 3H); MS (m/e) 445,53 MH^+ .

I-82: Natri [4-{5-((1-Methyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl}-1H-pyrazol-1-yl]methyl phosphat.



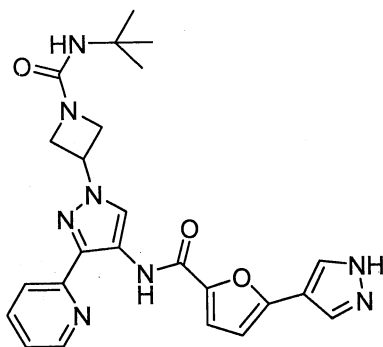
^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 8,11 (bs, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,56 (t, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,07 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 6,78 (d, $J=3,9\text{Hz}$, 1H), 6,36 (d, $J=3,6\text{Hz}$, 1H), 5,6 (d, $J=6,6\text{Hz}$, 2H), 3,6 (s, 3H); MS (m/e) 445,53 MH^+ .

I-83: N-{1-(1-Axetylazetidin-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, bazı tı do.



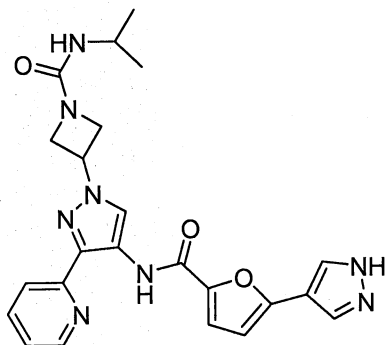
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,75 (d, $J=4,2\text{Hz}$, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,1-8,08 (m, 1H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,28 (d, $J=3,3\text{Hz}$, 1H), 6,77 (d, $J=3,6\text{Hz}$, 1H), 5,43-5,34 (m, 1H), 4,58 (t, $J=8,7\text{Hz}$, 1H), 4,5-4,46 (m, 1H), 4,31 (t, $J=9,6\text{Hz}$, 1H), 4,2-4,16 (m, 1H), 1,84 (s, 3H); MS (m/e) 418,61 MH^+ .

I-84: 3-[4-{5-(1H-Pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamido}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(tert-butyl)azetidin-1-carboxamit, bazı tı do.



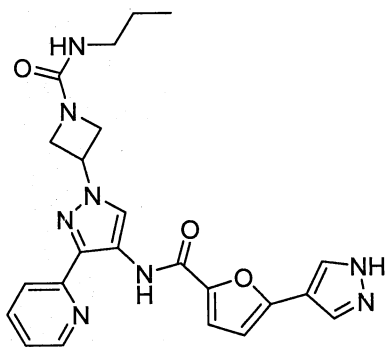
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,75 (d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,07-8,05 (m, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,28 (d, $J=3,3\text{Hz}$, 1H), 6,77 (d, $J=3,3\text{Hz}$, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,3-5,25 (m, 1H), 4,24 (t, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 4,14-4,09 (m, 2H), 1,26 (s, 9H); MS (m/e) 475,65 MH^+ .

I-85: 3-[4-{5-(1H-Pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamido}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-isopropylazetidin-1-carboxamit, bazo tı do.



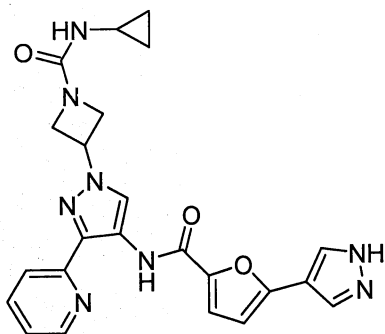
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,73 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,25 (bs, 1H), 8,08-8,05 (m, 1H), 7,99-7,96 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,29-7,28 (m, 1H), 6,78-6,76 (m, 1H), 6,25 (d, $J=8,1\text{Hz}$, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,24 (t, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 4,14-4,09 (m, 2H), 3,76-3,69 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H); MS (m/e) 461,58 MH^+ .

I-86: 3-[4-{5-(1H-Pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamido}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-propylazetidin-1-carboxamit, bazo tı do.



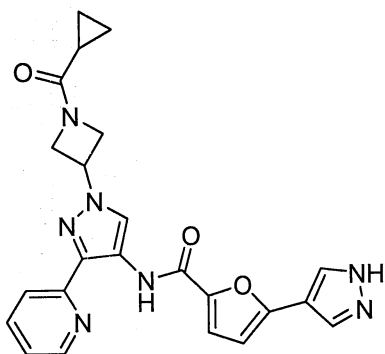
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,75-8,74 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,25 (bs, 1H), 8,08-8,05 (m, 1H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,47-7,42 (d, $J=3,3\text{Hz}$, 1H), 7,29-7,28 (d, $J=3,6\text{Hz}$, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,25 (d, $J=8,1\text{Hz}$, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,25 (t, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 4,16-4,12 (m, 2H), 3,0-2,94 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 2H), 0,84 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 3H); MS (m/e) 461,58 MH^+ .

I-87: 3-[4-{5-(1H-Pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamido}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-xyclopropylazetidin-1-carboxamit, muối format.



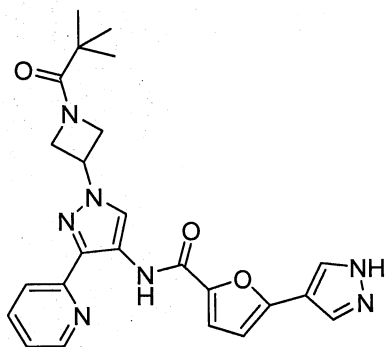
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,75 (bs, 1H), 8,47 (bs, 1H), 8,14-8,04 (bs, 2H), 8,08-7,94 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,24-4,21 (m, 2H), 4,18-4,12 (m, 2H), 0,55 (m, 2H), 0,4 (m, 2H); MS (m/e) 459,57 MH^+ .

I-89: N-[1-{1-(xyclopropanacarbonyl)azetidin-3-yl}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, muối format.



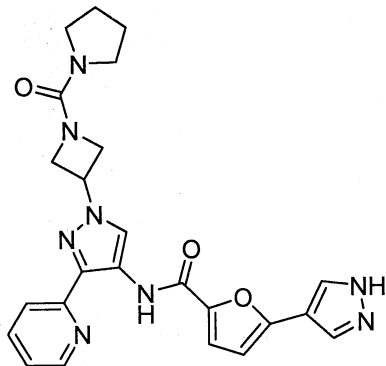
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,75 (d, $J=5,1\text{Hz}$, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,1-8,08 (m, 1H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,28 (d, $J=3,3\text{Hz}$, 1H), 6,77 (d, $J=3,9\text{Hz}$, 1H), 5,47-5,43 (m, 1H), 4,73 (t, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 4,6 (m 1H), 4,37-4,3 (m, 1H), 4,2-4,16 (m, 1H), 1,66-1,59 (m, 1H), 0,76 (s, 2H), 0,74 (s, 2H); MS (m/e) 444,61 MH^+ .

I-91: N-[1-{1-Pivaloylazetidín-3-yl}-3-(pyridín-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, muôí format.



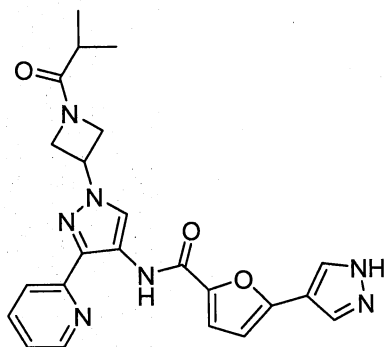
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,75 (d, $J=4,5\text{Hz}$, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,3-8,2 (ms, 1H), 8,08-8,05 (m, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 6,78-6,76 (m, 1H), 5,37 (m, 1H), 1,16 (s, 9H); MS (m/e) 460,61 MH^+ .

I-93: 5-(1H-Pyrazol-4-yl)-N-{3-(pyridín-2-yl)-1-(pyrolidín-1-cacbonyl)azetidín-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, muôí format.



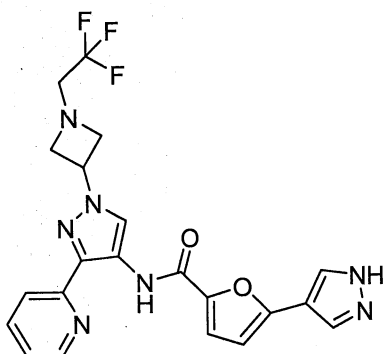
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,74 (m, 1H), 8,49 b(s, 1H), 8,25-8,2 (bs, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,32-4,25 (m, 4H), 1,77 (bs, 4H); MS (m/e) 473,6 MH^+ .

I-95: N-[1-{1-Isobutyrylazetidin-3-yl}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, muối format.



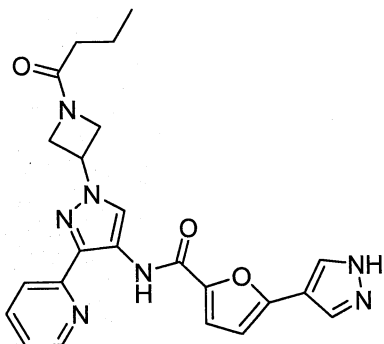
MS (m/e) 446,55 MH⁺.

I-97: N-(1H-Pyrazol-4-yl)-N-{3-(pyridin-2-yl)-1-{1-(2,2,2-trifluoethyl)azetidin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl}furan-2-carboxamit, muối TFA.



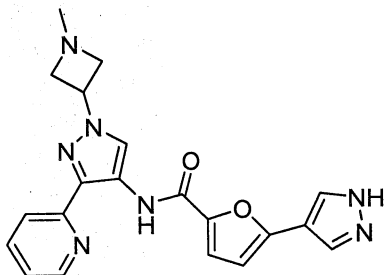
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,74 (d, *J*=4,5Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,09-8,07 (m, 1H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,28 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 6,77 (d, *J*=3,3Hz, 1H), 5,21-5,16 (m, 1H), 3,89 (t, *J*=7,8Hz, 2H), 3,74 (t, *J*=7,2Hz, 2H), 3,38 (q, *J*=9,9Hz, 2H); MS (m/e) 458,55 MH⁺.

I-99: N-[1-{1-Butyrylazetidin-3-yl}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, muối format.



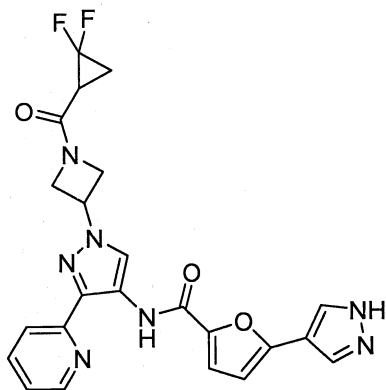
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,75-8,74 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,09-8,06 (m, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 6,78-6,77 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 4,59 (t, $J=8,7\text{Hz}$, 1H), 4,5-4,45 (m, 1H), 4,32 (t, $J=9,9\text{Hz}$, 1H), 4,2-4,16 (m, 1H), 2,1 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,53 (q, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 0,9 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 9H); MS (m/e) 446,58 MH^+ .

I-101: N-{1-(1-Metylazetidin-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, muôi format.



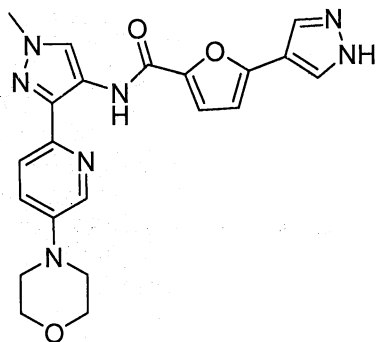
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,29 (d, $J=5,7\text{Hz}$, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,83 (d, $J=3,6\text{Hz}$, 1H), 6,33 (d, $J=3,6\text{Hz}$, 1H), 4,64-4,59 (m, 1H), 3,26 (t, $J=8,1\text{Hz}$, 2H), m (t, 2H); MS (m/e) 390,55 MH^+ .

I-103: N-[1-{1-(2,2-difloxypropen-1-cacbonyl)azetidin-3-yl}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, muôi format.



^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,76 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,11-8,08 (m, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,29 (d, $J=3,6\text{Hz}$, 1H), 6,77 (d, $J=3,3\text{Hz}$, 1H), 5,46 (m, 1H), 4,8 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 1,9 (m, 2H); MS (m/e) 480,49 MH^+ .

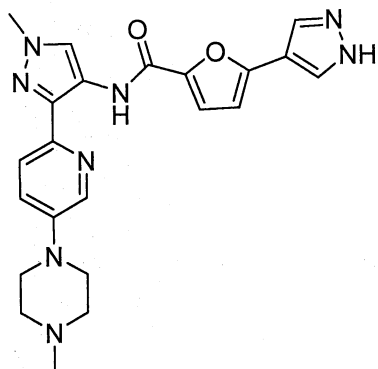
I-105: N-(1-metyl-3-(5-morpholinopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,66 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,85 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,9, 2,9$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,27 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H).

LCMS (m/z): 420,55 (MH^+).

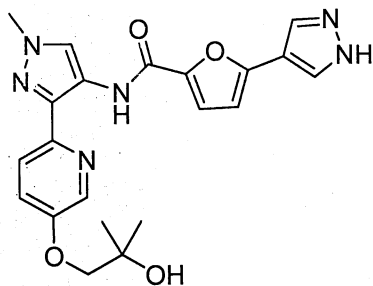
I-106: N-(1-metyl-3-(5-(4-metyl-piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,31 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,27 (m, 8,27 – 8,23, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,9, 2,9$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,32 (t, $J = 6,4$ Hz, 4H), 2,51 (t, $J = 6,4$ Hz, 4H), 2,26 (s, 3H).

LCMS (m/z): 433,72 (MH^+).

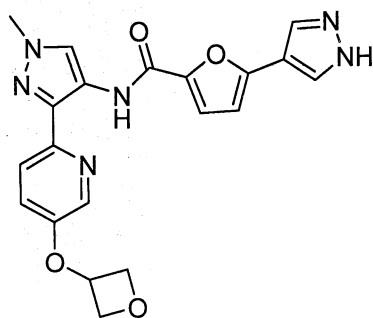
I-107: N-(3-(5-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyridin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,30 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,01 – 7,91 (m, 2H), 7,60 (dd, $J = 8,9, 2,9$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 1,25 (s, 6H).

LCMS (m/z): 423,60 (MH^+).

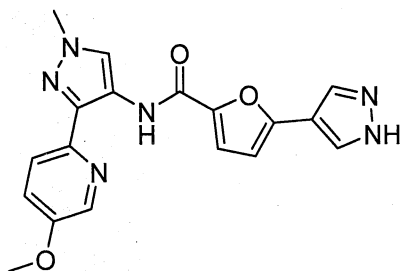
I-108: N-(1-methyl-3-(5-(oxetan-3-yloxy)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,34 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,9, 2,9$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,48 (p, $J = 5,4, 5,0$ Hz, 1H), 5,00 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,70 – 4,63 (m, 2H), 3,92 (s, 3H).

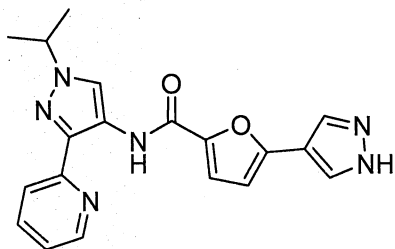
LCMS (m/z): 407,35 (MH^+).

I-109: N-(3-(5-metoxypyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



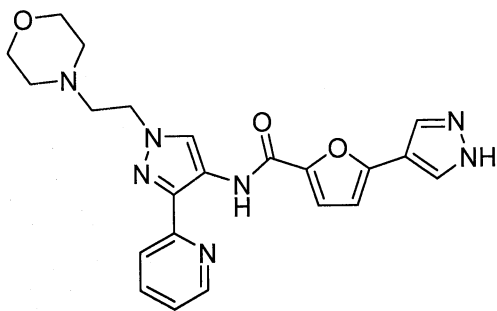
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,33 (s, 1H), 11,55 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 – 7,97 (m, 2H), 7,62 (dd, $J = 8,9, 3,0$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,96 (s, 3H); LRMS (M+H) m/z 365,57.

I-110: N-(1-isopropyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



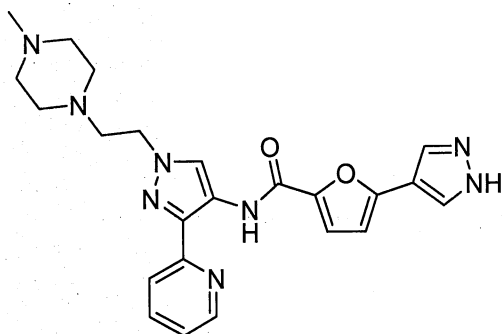
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,31 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,78 (ddd, $J = 5,0, 1,6, 1,0$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,31 – 8,30 (m, 1H), 8,08 (ddd, $J = 8,1, 1,1, 1,1$ Hz, 1H), 8,02 – 7,96 (m, 2H), 7,46 (ddd, $J = 7,3, 5,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,67 (hept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,53 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H); LRMS (M+H) m/z 363,67.

I-111: N-(1-(2-morpholinoethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



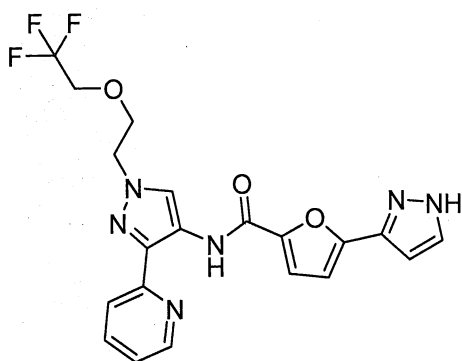
^1H NMR (300 MHz, Clorofom- d) δ 11,82 (s, 1H), 10,31 (v br s, 1H), 8,67 (ddd, $J = 5,0, 1,7, 1,0$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,09 (ddd, $J = 8,1, 1,1, 1,1$ Hz, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,78 (ddd, $J = 8,0, 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 2H, chồng lên một phần với CHCl_3), 6,53 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,30 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,73 – 3,70 (m, 4H), 2,90 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,54 – 2,51 (m, 4H); LRMS (M+H) m/z 434,84.

I-112: N-(1-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



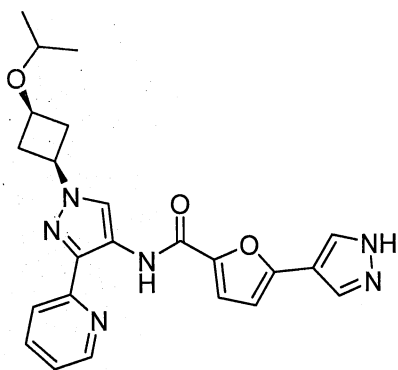
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,33 (br s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,77 (ddd, $J = 5,0, 1,6, 1,0$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,15 (br s, 2H), 8,06 (ddd, $J = 8,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,98 (ddd, $J = 7,7, 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,46 (ddd, $J = 7,3, 5,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,35 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,41 (br s, 2H), 2,80 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H), 2,50 (br s, chồng lên một phần với DMSO, 2H), 2,34 (br s, 4H), 2,17 (s, 3H); LRMS ($\text{M}+\text{H}$) m/z 447,76.

I-113: 5-(1H-pyrazol-3-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(2-(2,2,2-trifloetoxy)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



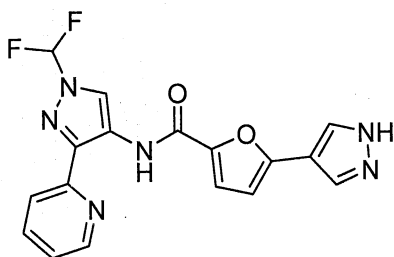
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,66 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,05 – 7,93 (m, 3H), 7,46 – 7,42 (m, 1H), 7,28 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,43 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,16 – 4,01 (m, 4H); LCMS (m/z): 447,13 (MH^+).

I-114: N-(1-((1,3-cis)-3-isopropoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



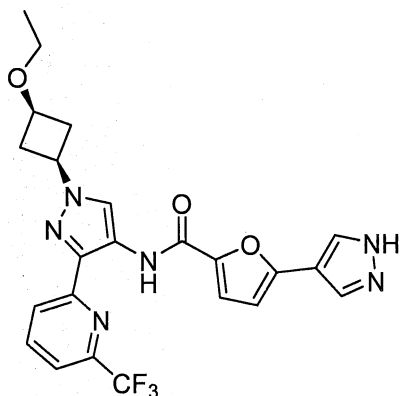
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,63 (s, 1H), 8,73 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,97 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (t, d = 6,3 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,89 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,62 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 1,10 (d, J = 6,3 Hz, 6H); LCMS: Độ tinh khiết: 91,77%; MS (m/e): 433,22 (MH⁺).

I-115: N-(1-(diflometyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



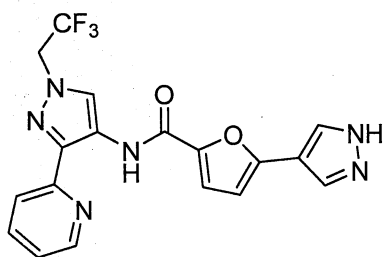
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,27 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,81 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,92 (t, J = 58,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,4, 5,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 3,6 Hz, 1H); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 371,18 (MH⁺).

I-116: N-(1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



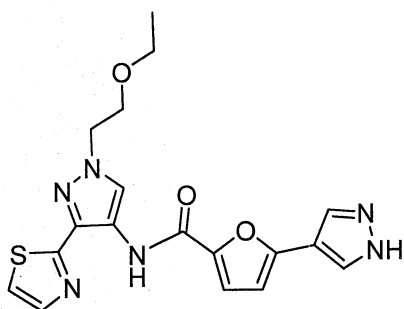
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,22 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,20 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,64 (p, J = 7,9 Hz, 1H), 3,84 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 3,41 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,85 – 2,77 (m, 2H), 2,44 – 2,37 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 487,25 (MH⁺).

I-117: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,26 (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,05 – 7,95 (m, 3H), 7,47 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,28 (q, J = 9,1 Hz, 2H); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 403,18 (MH⁺); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 403,18 (MH⁺).

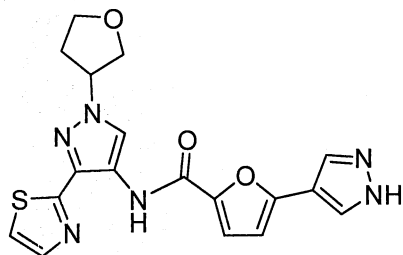
I-119: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit.



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,36 (s, 1H), 8,11 (s, 2H), 8,07 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,34 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,81 – 3,71 (m, 2H), 3,43 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,06 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

MS (ESI) (m/z): 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$

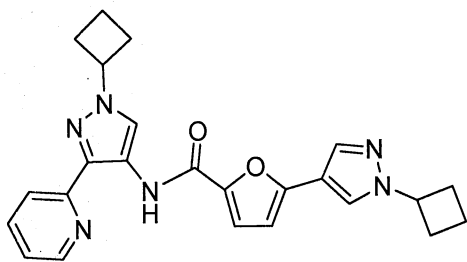
I-120: 5-(1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(1-(tetrahydrofuran-3-yl)-3-(thiazol-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamid.



^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,20 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,11 (dq, $J = 8,5, 4,1$ Hz, 1H), 4,03 – 3,88 (m, 3H), 3,76 (td, $J = 8,3, 5,8$ Hz, 1H), 2,42 – 2,31 (m, 1H), 2,30 – 2,17 (m, 1H).

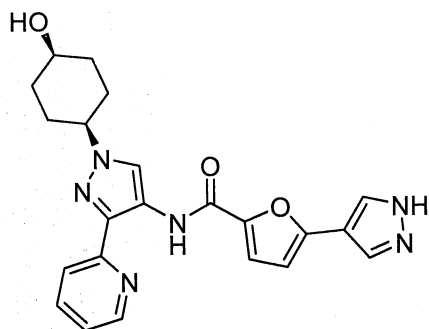
MS (ESI) (m/z): 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$

I-122: 5-(1-cyclobutyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(1-cyclobutyl-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamid



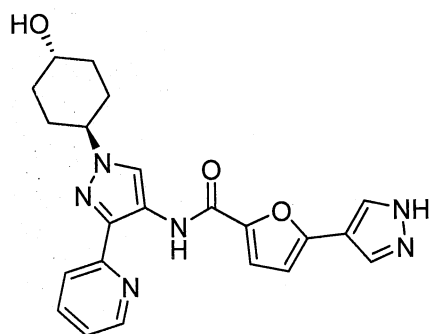
MS (ESI) (m/z): 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$

I-124: *N*-(1-((cis)-4-hydroxycyclohexyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(1*H*-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamid



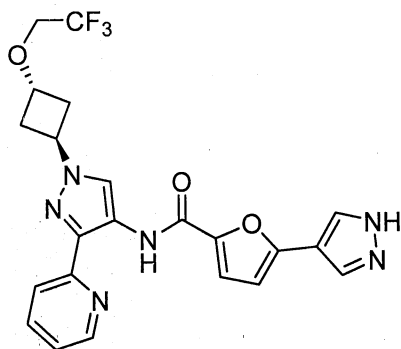
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,23 (s, 1H), 11,64 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,98 (m, 3H), 7,39 (m, 1H), 7,26 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,21 (m, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,58 (m, 2H). LCMS: Độ tinh khiết: 81,36 %. MS (m/e): 418,46 (MH^+).

I-126: N-(1-((trans)-4-hydroxycyclohexyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamid



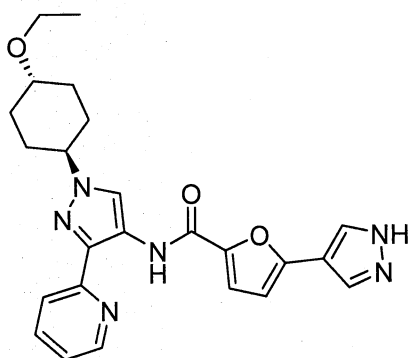
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,26 (s, 1H), 11,64 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,95 (m, 3H), 7,40 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 1,95 (m, 6H), 1,38 (m, 2H). LCMS: Độ tinh khiết: 89,15 %. MS (m/e): 418,46 (MH^+).

I-128: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-((trans)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamid



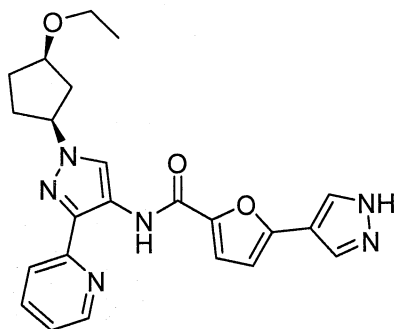
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,25 (s, 1H), 11,64 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,96 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,58 (m, 2H). LCMS: Độ tinh khiết: 92,43 %. MS (m/e): 472,43 (MH^+).

I-130: N-(1-((trans)-4-etoxyxyclohexyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit



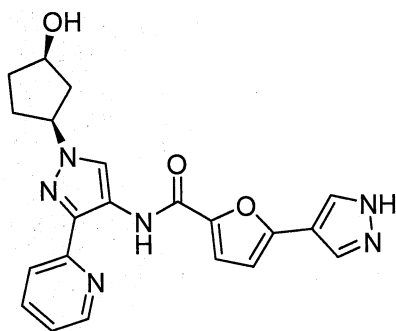
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,20 (s, 1H), 11,59 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,21 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,04 (m, 4H), 1,81 (m, 2H), 1,73 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS: Độ tinh khiết: 93,93 %. MS (m/e): 446,51 (MH^+).

I-132: N-(1-((cis)-3-etoxyxyclopentyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit



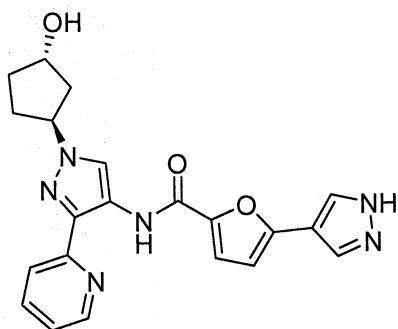
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,20 (s, 1H), 11,59 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 2,01 (m, 4H), 1,81 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 1,05 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS: Độ tinh khiết: 98,04 %. MS (m/e): 432,48 (MH^+).

I-134: N-(1-((cis)-3-hydroxycyclopentyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit



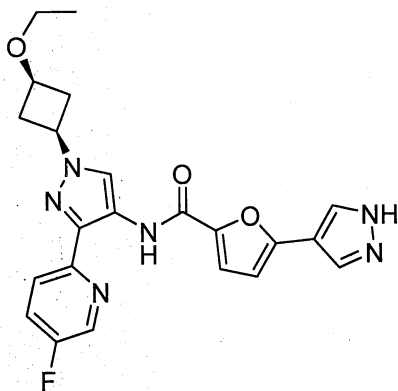
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,64 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,77 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,80 (m, 2H). LCMS: Độ tinh khiết: 93,14 %. MS (m/e): 404,43 (MH^+).

I-136: N-(1-((trans)-3-hydroxycyclopentyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit



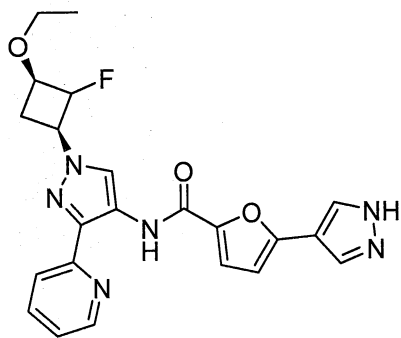
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,63 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,93 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,76 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,93 (m, 2H). LCMS: Độ tinh khiết: 90,43 %. MS (m/e): 404,43 (MH^+).

I-138: N-(1-((cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(5-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit



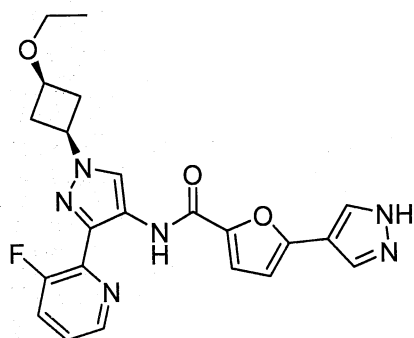
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,24 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS: Độ tinh khiết: 100 %. MS (m/e): 436,45 (MH^+).

I-140: N-(1-((cis)-3-ethoxy-2-floxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit



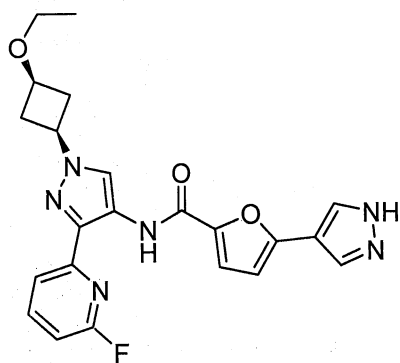
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11,81 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 6,53 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,29 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). LCMS: Độ tinh khiết: 94,28 %. MS (m/e): 436,45 (MH^+).

I-142: N-(1-((cis)-3-ethoxyxyclobutyl)-3-(3-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit



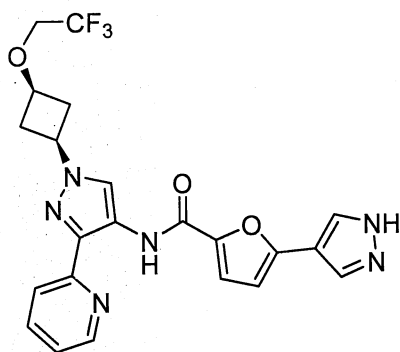
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,25 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,91 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,76 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).
LCMS: Độ tinh khiết: 100 %. MS (m/e): 436,45 (MH^+).

I-144: N-(1-((cis)-3-ethoxyxyclobutyl)-3-(6-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit



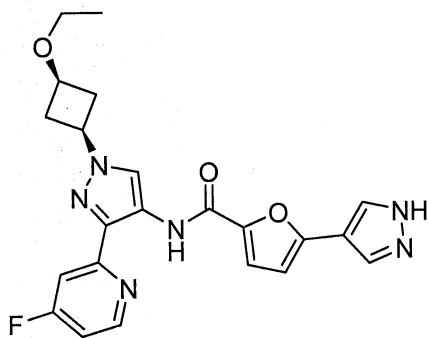
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,28 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,78 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 1,15 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).
LCMS: Độ tinh khiết: 100 %. MS (m/e): 436,45 (MH^+).

I-146: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-((cis)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit



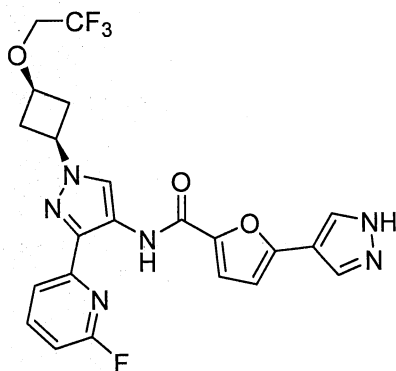
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,63 (s, 1H), 8,74 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,26 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,54 (m, 2H). LCMS: Độ tinh khiết: 95,52 %. MS (m/e): 472,43 (MH^+).

I-148: N-(1-((cis)-3-ethoxyxyclobutyl)-3-(4-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit



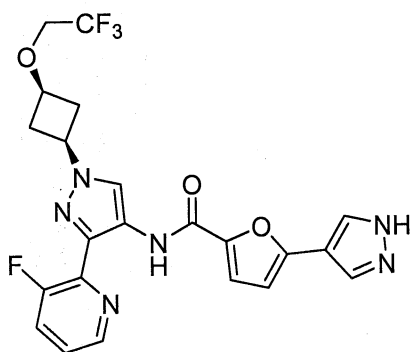
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,41 (s, 1H), 12,02 (s, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,50 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,16 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS: Độ tinh khiết: 100 %. MS (m/e): 436,45 (MH^+).

I-150: N-(3-(6-flopyridin-2-yl)-1-((cis)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit



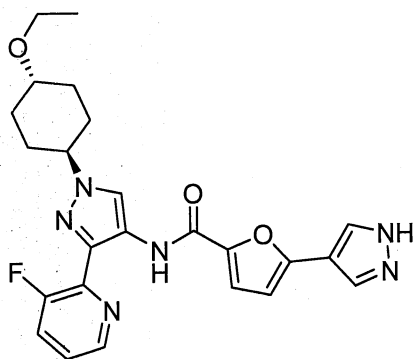
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,24 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,27 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,54 (m, 2H). LCMS: Độ tinh khiết: 97,7 %. MS (m/e): 490,42 (MH^+).

I-152: N-(3-(3-flopyridin-2-yl)-1-((cis)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit



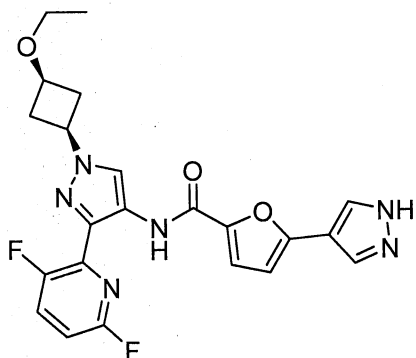
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,24 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,27 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,54 (m, 2H). LCMS: Độ tinh khiết: 94,59 %. MS (m/e): 490,42 (MH^+).

I-154: N-(1-((trans)-4-etoxyxyclohexyl)-3-(3-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit



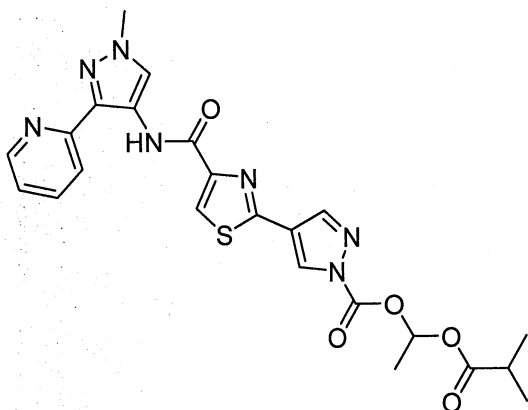
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,26 (s, 1H), 11,47 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 8,50 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,26 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 2,05 (m, 4H), 1,82 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS: Độ tinh khiết: 100 %. MS (m/e): 464,50 (MH^+).

I-156: N-(3-(3,6-điflopyridin-2-yl)-1-((cis)-3-etoxyxyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit



^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,26 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 6,78 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS: Độ tinh khiết: 100 %. MS (m/e): 454,44 (MH^+).

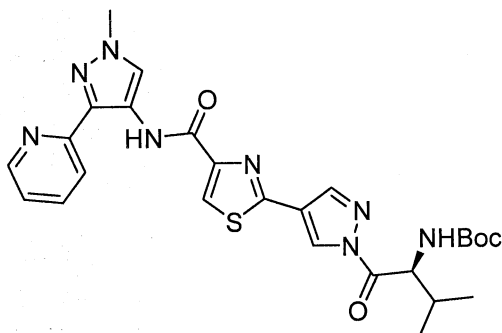
II-2: 1-(isobutyryloxy)ethyl 4-(4-((1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat.



^1H NMR (DMSO d_6 , 300MHz): δ 12,23 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,75-8,73 (m, 1H), 8,48-8,43 (m, 3H), 8,02-7,91 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,63 (septet, $J = 6,7\text{Hz}$, 1H), 1,66 (d, $J = 6,7\text{Hz}$, 3H), 1,14-1,11 (m, 6H);

LCMS (m/z): 422,60 (MH^+).

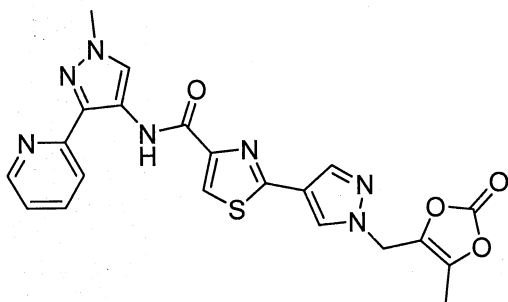
II-3: *tert*-butyl (S)-(3-methyl-1-(4-(4-((1-methyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-oxobutan-2-yl)carbamate.



^1H NMR (DMSO d_6 , 300MHz): δ 12,22 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,79-8,76 (m, 1H), 8,51-8,44 (m, 3H), 8,02-7,91 (m, 2H), 7,53-7,40 (m, 2H), 5,26-5,24 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,23-1,18 (m, 1H), 0,95 (d, $J = 6,7\text{Hz}$, 6H), 0,86-0,80 (m, 1H);

LCMS (m/z): 551,72 (MH^+).

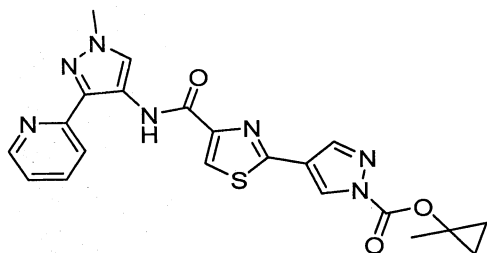
II-4: 2-(1-((5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-methyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,23 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,05 – 7,87 (m, 2H), 7,42 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,45 (s, 3H);

LCMS (m/z): 464,61 (MH^+).

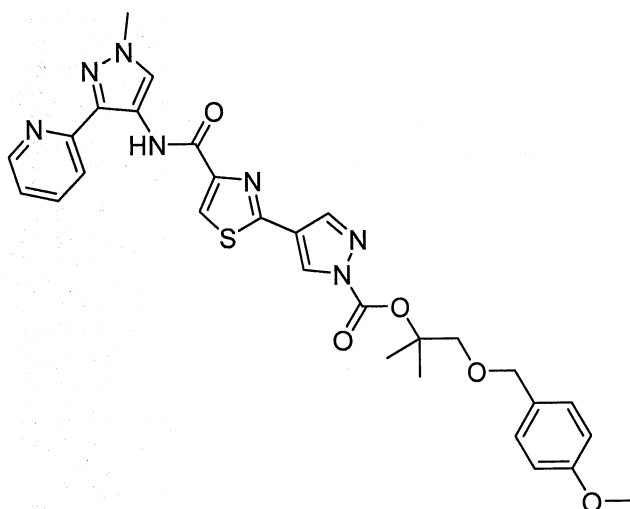
II-5: 1-metylcyclopropyl 4-(4-((1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat.



^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,23 (s, 1H), 9,02 (t, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,73 (ddd, $J = 5,0, 1,7, 0,9$ Hz, 1H), 8,58 – 8,27 (m, 3H), 8,15 – 7,77 (m, 3H), 7,41 (ddd, $J = 7,1, 4,9, 1,5$ Hz, 1H), 3,96 (d, $J = 0,6$ Hz, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,33 – 1,04 (m, 2H), 1,03 – 0,70 (m, 2H);

LCMS (m/z): 450,60 (MH^+).

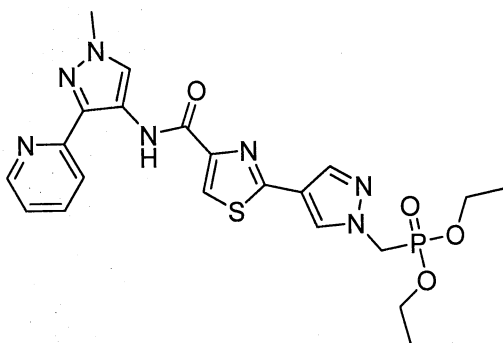
II-6: 1-((4-metoxycybenzyl)oxy)-2-metylpropan-2-yl 4-(4-((1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat.



¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,34 – 12,12 (m, 1H), 9,07 – 8,85 (m, 1H), 8,83 – 8,61 (m, 1H), 8,54 – 8,34 (m, 2H), 7,96 (dtd, J = 16,9, 8,0, 1,4 Hz, 2H), 7,38 (ddd, J = 7,3, 4,8, 1,3 Hz, 1H), 7,34 – 7,11 (m, 2H), 6,94 – 6,70 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,96 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 3,81 – 3,60 (m, 5H), 1,80 – 1,47 (m, 6H);

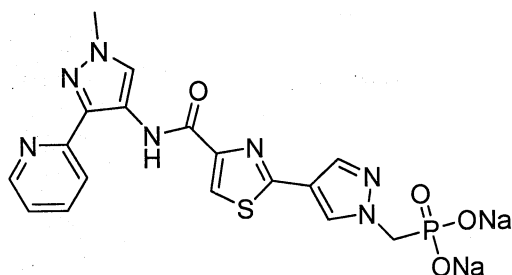
LCMS (m/z): 588,74 (MH^+).

II-7: diethyl ((4-(4-((1-methyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl)phosphonat.



LCMS (m/z): 502,52 (MH^+).

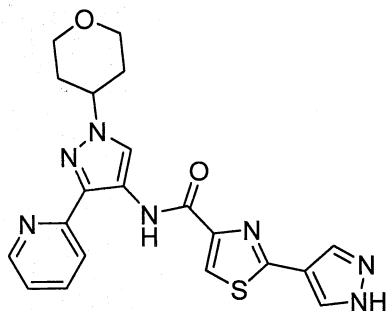
II-8: natri ((4-(4-((1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)phosphonat.



^1H NMR (300 MHz, D₂O) δ 8,14 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 7,94 – 7,69 (m, 1H), 7,71 – 7,45 (m, 3H), 7,31 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 7,25 – 7,01 (m, 1H), 4,29 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H);

LCMS (m/z): 446,50 (MH^+).

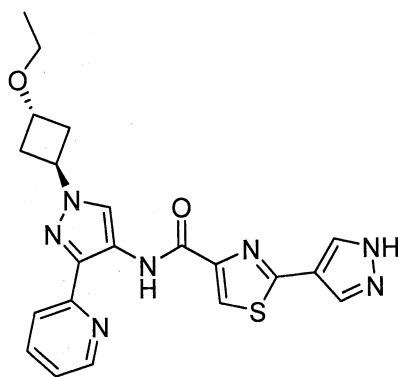
II-10: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,42 (s, 1H), 12,21 (s, 1H), 8,96 – 8,67 (m, 1H), 8,48 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 8,42 – 8,22 (m, 1H), 8,25 – 7,80 (m, 3H), 7,59 – 7,19 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,00 (dd, J = 10,8, 3,7 Hz, 2H), 3,73 – 3,39 (m, 2H), 2,19 – 1,82 (m, 4H);

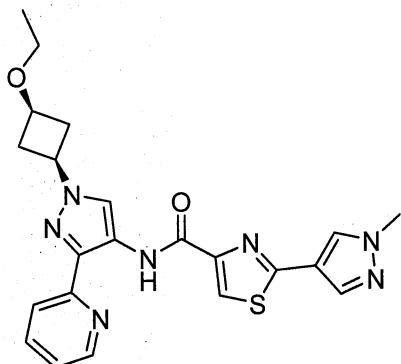
LCMS (m/z): 422,52 (MH^+).

II-12: N-(1-((1,3-trans)-3-ethoxycyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



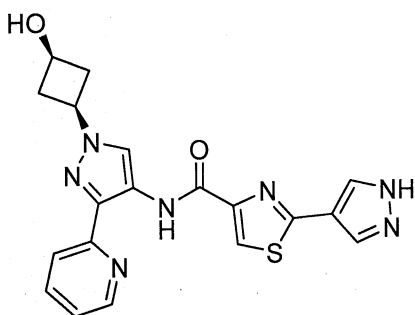
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,41 (s, 1H), 12,18 (s, 1H), 8,75 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,47 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 5,1 Hz, 1H), 5,06 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,28 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,40 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,71 (m, 2H), 1,14 (t, J = 6,9 Hz, 3H); LCMS: Độ tinh khiết: 86,42%; MS (m/e): 436,50 (MH^+).

II-13: N-(1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



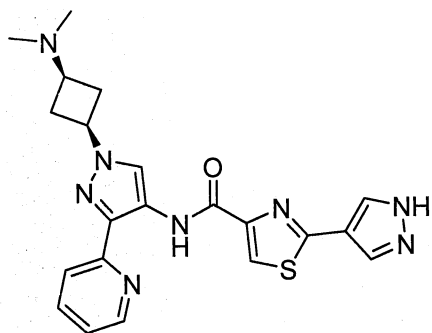
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,15 (s, 1H), 8,77 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,93 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 6,0 Hz, 1H), 4,61 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,83 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,41 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 1,14 (t, J = 6,9 Hz, 3H); LCMS: Độ tinh khiết: 96,61%; MS (m/e): 450,77 (MH⁺).

II-14: N-(1-((1,3-cis)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



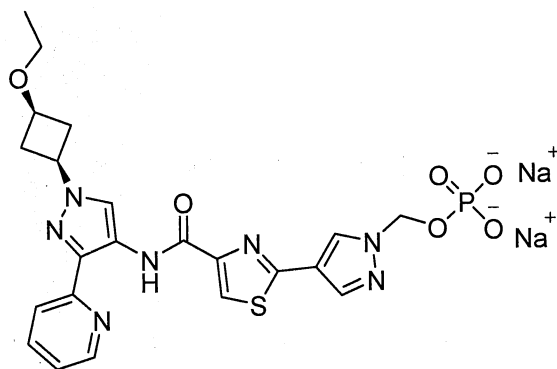
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,41 (s, 1H), 12,19 (s, 1H), 8,75 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,48 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (ddd, J = 7,4, 4,9, 1,3 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,48 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,96 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 2,82 – 2,74 (m, 2H), 2,41 – 2,34 (m, 2H); LCMS: Độ tinh khiết: 97,58%; MS (m/e): 408,53 (MH⁺).

II-15: N-(1-((1s,3s)-3-(dimethylamino)xyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



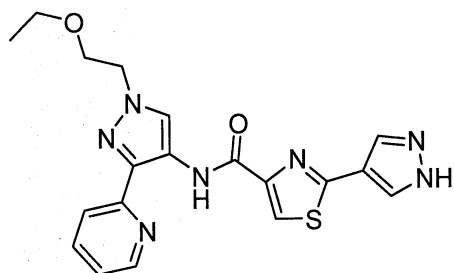
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,40 (br, 1H), 12,19 (s, 1H), 8,76 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 6,6 Hz, 1H), 4,73 (p, J = 8,1 Hz, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,40 (s, 6H); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 435,57 (MH⁺).

II-16: Muối bis-natri (4-(4-((1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat.



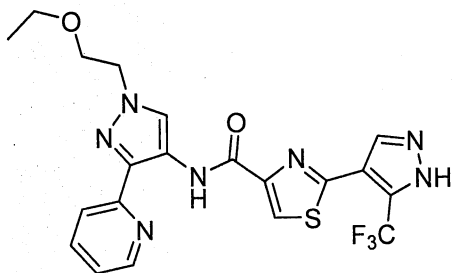
¹H NMR (300 MHz, Đeteri Oxit) δ 7,77 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,50 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,87 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,46 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,12 (t, J = 6,9 Hz, 3H); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 546,57 (MH⁺).

II-18: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit, muối của axit formic.



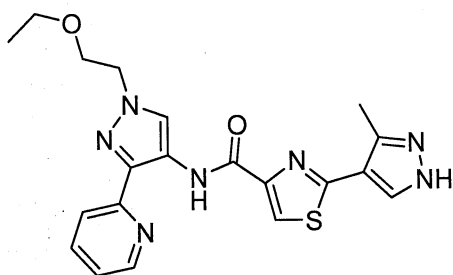
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,20 (s, 1H), 8,76 (ddd, $J = 4,9, 1,7, 1,0$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,06 – 7,87 (m, 2H), 7,42 (ddd, $J = 7,3, 4,9, 1,4$ Hz, 1H), 4,36 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,80 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,50 – 3,42 (m, 2H), 1,17 – 1,00 (m, 3H); MS (ESI) (m/z): 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-19: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit, muối của axit formic.



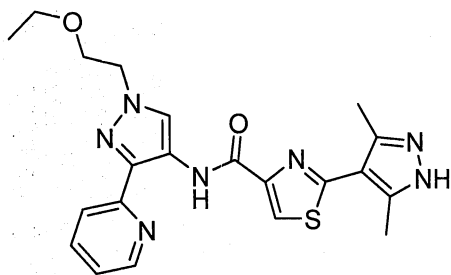
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,82 (s, 1H), 8,70 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,60 (dt, $J = 5,0, 1,4$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,00 (dt, $J = 8,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,90 (td, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,36 (ddd, $J = 7,4, 5,0, 1,3$ Hz, 1H), 4,36 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,79 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,46 (dd, $J = 14,0, 7,0$ Hz, 2H), 1,09 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) (m/z): 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-21: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit, muối của axit formic.



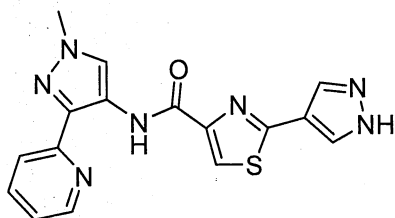
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (ddd, $J = 5,0, 1,7, 0,9$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,05 – 7,98 (m, 1H), 7,92 (td, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,67 – 7,50 (m, 3H), 7,44 – 7,35 (m, 1H), 4,36 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,84 – 3,75 (m, 2H), 3,46 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,15 – 1,02 (m, 3H); MS (ESI) (m/z): 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-23: 2-(3,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit, muối của axit formic.



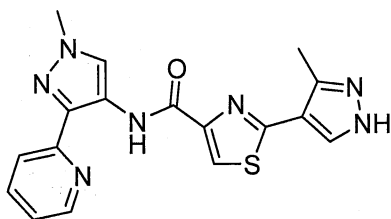
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,64 (s, 1H), 8,58 (dd, $J = 3,9, 2,7$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 0,3$ Hz, 1H), 8,07 – 7,97 (m, 1H), 7,91 (td, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,38 (ddd, $J = 7,5, 5,0, 1,3$ Hz, 1H), 4,36 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,84 – 3,74 (m, 2H), 3,50 – 3,41 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,09 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) (m/z): 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-26: *N*-(1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



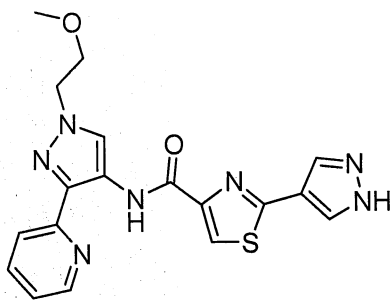
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,20 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 4,8$ Hz, 0H), 8,59 – 8,45 (s br, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H), 8,13 (s br, 1H), 8,02 – 7,89 (m, 2H), 7,41 (ddd, $J = 7,2, 4,9, 1,5$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3H); MS (ESI) (m/z): 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-27: 2-(3-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



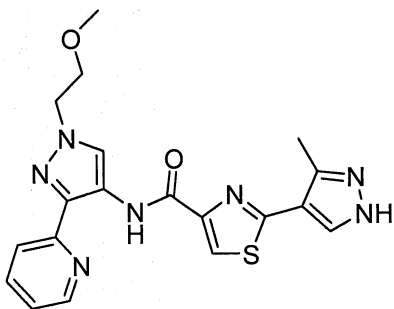
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,82 (s, 1H), 8,62 (ddd, $J = 5,1, 1,7, 0,9$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,05 – 7,95 (m, 1H), 7,89 (td, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,83 – 7,65 (m, 1H), 7,36 (ddd, $J = 7,4, 5,0, 1,3$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,68 (s, 3H); MS (ESI) (m/z): 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-28: *N*-(1-(2-metoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



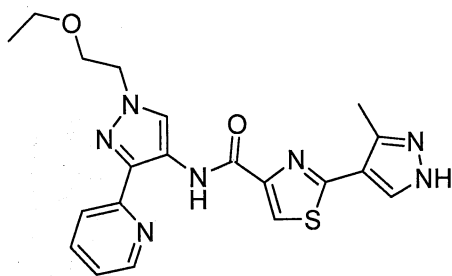
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,21 (s, 1H), 8,82 – 8,73 (m, 1H), 8,46 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,36 – 8,27 (m, 3H), 8,06 – 7,87 (m, 2H), 7,46 – 7,37 (m, 1H), 4,38 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,81 – 3,72 (m, 2H), 3,27 (s, 3H); MS (ESI) (m/z): 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-29: *N*-(1-(2-methoxyethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(3-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid, muối của axit formic.



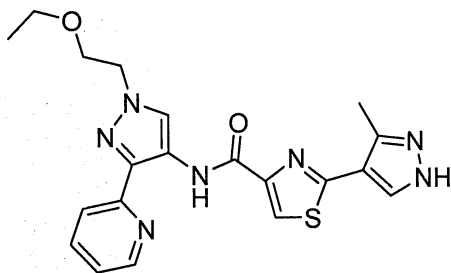
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,85 (s, 1H), 8,67 – 8,61 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 – 7,99 (m, 1H), 7,92 (td, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,39 (ddd, $J = 7,4, 5,0, 1,3$ Hz, 1H), 4,38 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,76 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,69 (s, 3H); MS (ESI) (m/z): 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-31: *N*-(1-(2-ethoxyethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(3-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid.



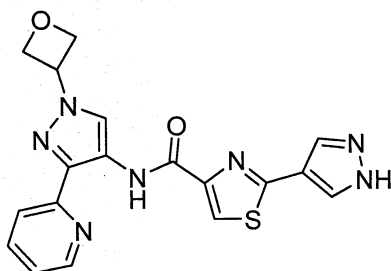
MS (ESI) (m/z): 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-32: 2-(1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid muối của axit formic.



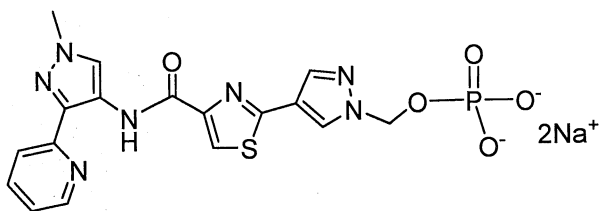
MS (ESI) (m/z): 338 $[M+H]^+$.

II-34: *N*-(1-(oxetan-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid.



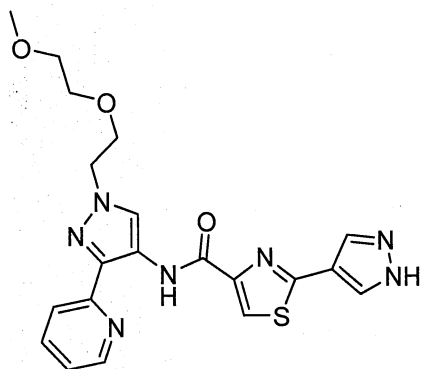
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,43 (s, 1H), 12,22 (s, 1H), 8,78 (ddd, $J = 5,0, 1,8, 0,9$ Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 3,5$ Hz, 0H), 8,29 (s, 1H), 8,10 (dt, $J = 8,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,96 (td, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,45 (ddd, $J = 7,5, 4,9, 1,3$ Hz, 1H), 5,72 (tt, $J = 7,4, 6,5$ Hz, 1H), 4,98 (dd, $J = 6,9, 2,0$ Hz, 4H); MS (ESI) (m/z): 394 $[M+H]^+$.

II-36: Natri (4-(4-((1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamojl)thiazol-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl phosphat.



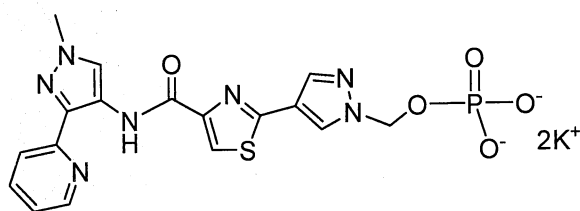
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,21 (s, 1H), 8,86 (dt, $J = 4,8, 1,3$ Hz, 1H), 4,68 – 4,35 (m, 2H), 8,63 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,96 – 7,81 (m, 2H), 7,42 (ddd, $J = 6,9, 4,9, 1,5$ Hz, 1H), 5,72 (d, $J = 10,9$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H); MS (ESI) (m/z): 462 $[M+H]^+$.

II-37: *N*-(1-(2-(2-metoxyetox)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid.



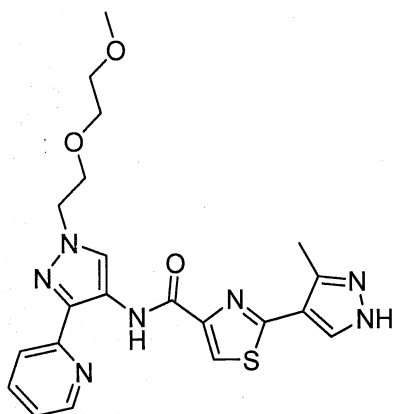
^1H NMR (300 MHz, Axeton- d_6) δ 11,75 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,31 (dt, $J = 3,0, 1,4$ Hz, 1H), 8,09 – 7,94 (m, 1H), 7,95 – 7,78 (m, 2H), 7,63 – 7,41 (m, 2H), 6,96 (dddd, $J = 7,4, 4,9, 2,3, 1,2$ Hz, 1H), 3,98 – 3,85 (m, 2H), 3,45 – 3,34 (m, 2H), 3,16 – 3,05 (m, 2H), 2,97 (dt, $J = 3,0, 1,8$ Hz, 2H), 2,76 (s, 3H); MS (ESI) (m/z): 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-38: Kali (4-(4-((1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat.



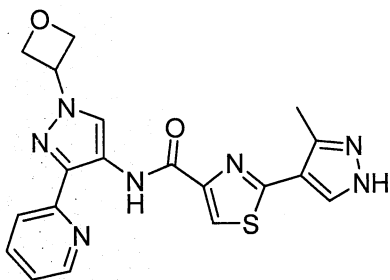
MS (ESI) (m/z): 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-39: *N*-(1-(2-(2-metoxietoxy)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



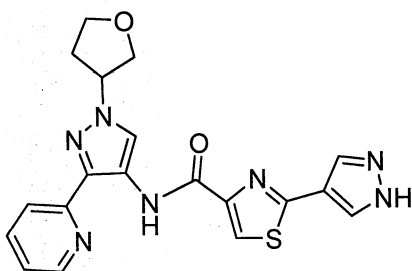
MS (ESI) (m/z): 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-41: 2-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-*N*-(1-(oxetan-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit, muối của axit formic.



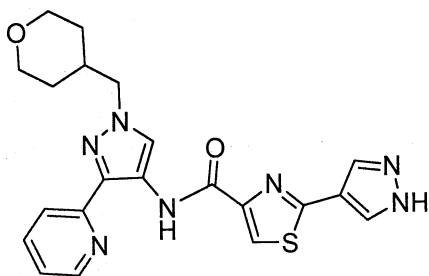
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,87 (s, 1H), 8,67 (ddd, $J = 5,0, 1,8, 1,0$ Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,17 – 8,09 (m, 1H), 7,96 (td, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,44 (ddd, $J = 7,6, 5,0, 1,3$ Hz, 1H), 5,80 – 5,66 (m, 1H), 4,98 (dd, $J = 6,9, 1,7$ Hz, 4H), 2,69 (s, 3H); MS (ESI) (m/z): 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-43: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid muối của axit formic.



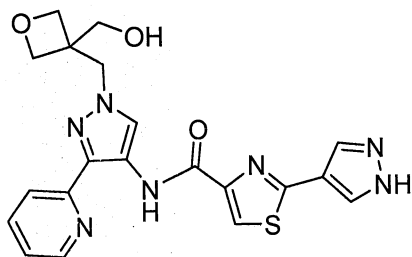
MS (ESI) (m/z): 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-45: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid muối của axit formic.



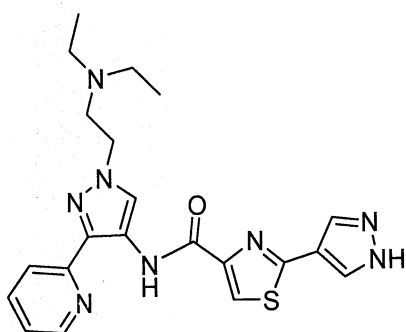
MS (ESI) (m/z): 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-47: N-(1-((3-(hydroxymethyl)oxetan-3-yl)methyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid muối của axit formic.



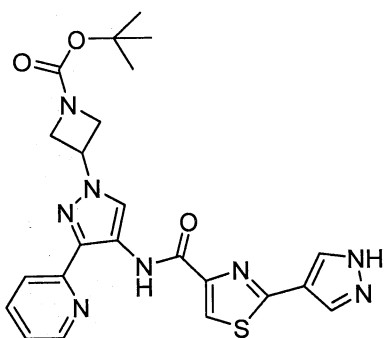
MS (ESI) (m/z): 438 $[M+H]^+$.

II-49: *N*-(1-(2-(diethylamino)ethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid, muối của axit formic.



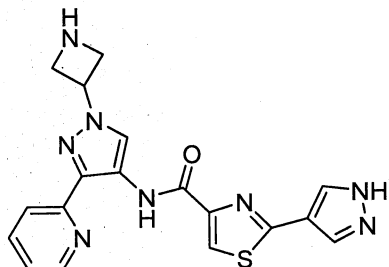
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,19 (s, 1H), 8,76 (dt, $J = 4,9, 1,4$ Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,37 – 8,30 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,04 – 7,98 (m, 1H), 7,93 (td, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,41 (ddd, $J = 7,3, 4,9, 1,4$ Hz, 1H), 4,25 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,60 – 3,44 (m, 4H), 2,85 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 0,93 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H); MS (ESI) (m/z): 437 $[M+H]^+$.

II-54: *tert*-Butyl-3-[4-{2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-2-carboxamido}-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]azetidin-1-carboxylat, bazơ tự do.



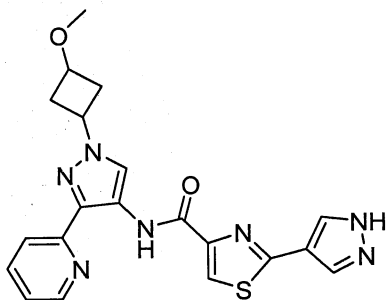
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,76 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,5 (bs, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,11-8,05 (m, 2H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 5,38-5,33 (m, 1H), 4,33 (t, $J=8,7$ Hz, 2H), 4,23-3,36 (m, 2H), 1,42 (s, 9H); MS (m/e) 493,62 MH^+ .

II-55: N-{1-(azetidin-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit, muối TFA.



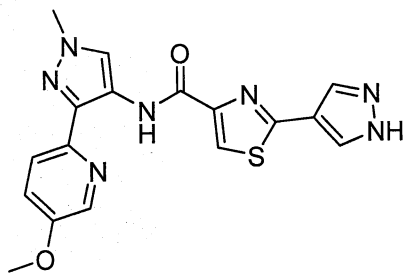
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,8 (d, $J=5,1\text{Hz}$, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,3 (s, 2H), 8,13-8,1 (m, 1H), 8,03-7,98 (m, 1H), 7,5-7,46 (m, 1H), 5,57-5,52 (m, 1H), 4,45-4,41 (m, 4H); MS (m/e) 393,54 MH^+ .

II-57: N-{1-(3-Metoxycyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit, bazơ tự do, chất đồng phân Cis.



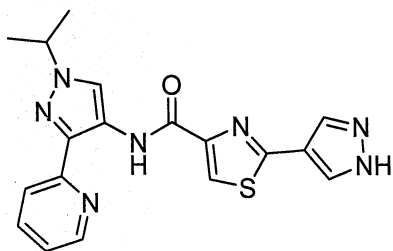
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,75 (d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 8,49 (bs, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,26 (bs, 1H), 8,1 (bs, 1H), 8,05-8,03 (m, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 4,64-4,59 (m, 1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 2,83-2,78 (m, 2H), 2,43-2,39 (m, 2H); MS (m/e) 422,58 MH^+ .

II-58: N-(3-(5-metoxypyridin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



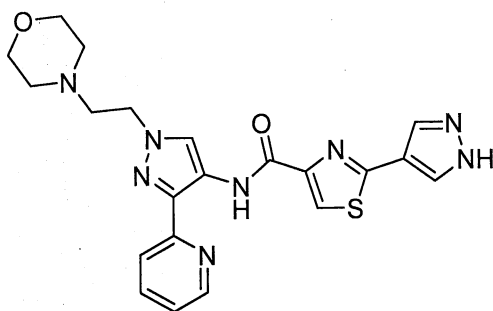
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,48 (s, 1H), 12,11 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,45 (dd, $J = 3,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,16 (br s, 1H), 7,99 (dd, $J = 8,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,9, 3,0$ Hz, 1H), 3,97 (s, 6H); LRMS (M+H) m/z 382,66.

II-59: N-(1-isopropyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



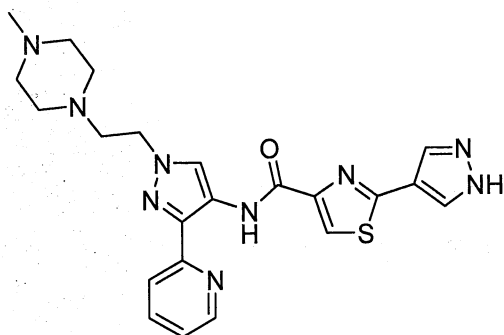
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,47 (s, 1H), 12,25 (s, 1H), 8,80 (ddd, $J = 4,9, 1,7, 1,0$ Hz, 1H), 8,55 – 8,54 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,06 (ddd, $J = 8,1, 1,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,97 (ddd, $J = 7,7, 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,45 (ddd, $J = 7,4, 4,9, 1,3$ Hz, 1H), 4,67 (hept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,54 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H); LRMS (M+H) m/z 380,65.

II-60: N-(1-(2-morpholinoethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



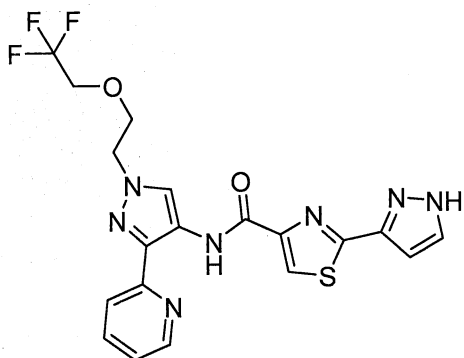
^1H NMR (300 MHz, $\text{Clorofom}-d$) δ 12,40 (s, 1H), 10,38 (br s, 1H), 8,72 (ddd, $J = 4,9, 1,8, 1,0$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,09 – 8,06 (m, 2H), 7,77 (ddd, $J = 8,0, 7,5, 1,8$ Hz, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 1H, chồng lên một phần với CHCl_3), 4,31 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,74 – 3,70 (m, 4H), 2,91 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,55 – 2,52 (m, 4H); LRMS (M+H) m/z 451,75.

II-61: N-(1-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



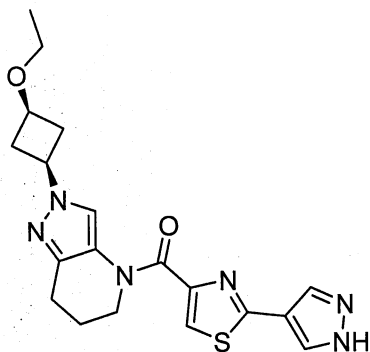
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,49 (br s, 1H), 12,24 (s, 1H), 8,80 (br d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,35 (v br s, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,97 (ddd, $J = 7,5, 7,5, 1,7$ Hz, 1H), 7,45 (ddd, $J = 7,2, 5,0, 1,4$ Hz, 1H), 4,36 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,40 (br s, 2H), 2,81 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,51 (s, chồng lên một phần với DMSO, 2H), 2,35 (br s, 4H), 2,18 (s, 3H); LRMS ($\text{M}+\text{H}$) m/z 464,74.

II-66: 2-(1H-pyrazol-3-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid.



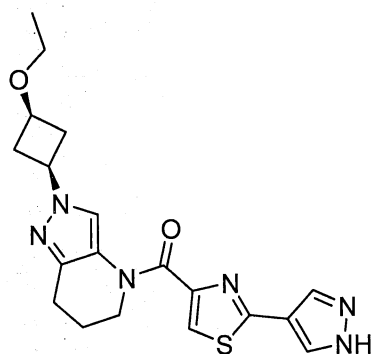
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,41 (s, 1H), 12,21 (s, 1H), 8,78 – 8,76 (m, 1H), 8,49 (s, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,12 (s, br, 1H), 8,03 – 7,92 (m, 2H), 7,46 – 7,41 (m, 1H), 4,44 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,13 (q, $J = 10,8$ Hz, 2H), 4,04 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H); LCMS (m/z): 464,11 (MH^+).

II-67: (2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-yl)(2-((1s,3s)-3-ethoxycyclobutyl)-2,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-4-yl)metanon.



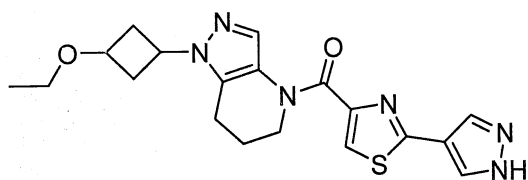
^1H NMR (300 MHz, MeOD- d_4) δ 8,28 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 4,48 - 4,37 (m, 1H), 4,06 - 4,02 (m, 2H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 2,87 - 2,78 (m, 4H), 2,48 - 2,39 (m, 2H), 2,10 - 2,04 (m, 2H), 1,21 (t, J = 6,7 Hz, 3H); LCMS (m/z): 399,21 (MH^+).

II-68: R927583 (2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-yl)(2-((1s,3s)-3-ethoxyxyclobutyl)-2,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-4-yl)metanon dưới dạng muối TFA.



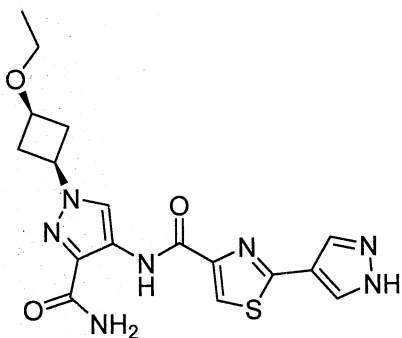
^1H NMR (300 MHz, MeOD- d_4) δ 8,17 (s, br, 3H), 7,92 (s, 1H), 4,44 - 4,37 (m, 1H), 4,02 - 3,89 (m, 4H), 3,49 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,83 - 2,53 (m, 6H), 2,07 (s, br, 2H), 1,21 (t, J = 6,7 Hz, 3H), 4,13 (q, J = 10,8 Hz, 2H).

II-69: R927597: (2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-yl)(1-(3-ethoxyxyclobutyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-4-yl)metanon dưới dạng muối TFA.



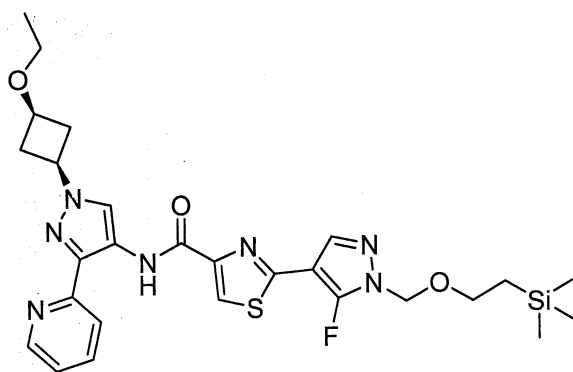
Hỗn hợp 63:37 của các chất đồng phân regioisome với R927583 (II-68, ở trên).

II-70: N-(3-carbamoyl-1-((1s,3s)-3-ethoxyxyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



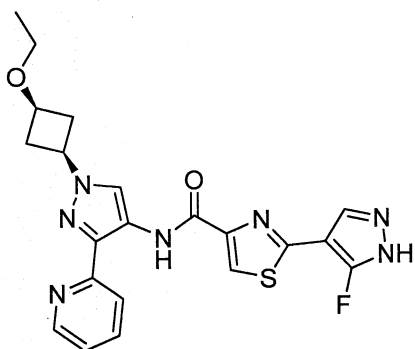
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,41 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,65 – 4,54 (m, 1H), 3,87 – 3,78 (m, 1H), 3,40 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,83 – 2,74 (m, 2H), 2,47 – 2,37 (m, 2H), 1,13 (t, J = 6,7 Hz, 2H); LCMS (m/z): 402,20 (MH^+).

II-71: N-(1-((1s,3s)-3-ethoxycyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-fluoro-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



LCMS (m/z): 584,33 (MH^+).

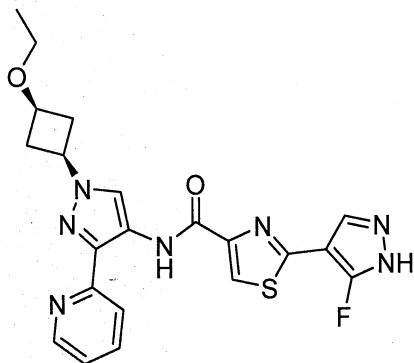
II-72: N-(1-((1s,3s)-3-ethoxycyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-fluoro-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,17 (s, 1H), 8,75 – 8,73 (m, 1H), 8,49 -8,46 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,07 – 8,04 (m, 1H), 7,97 – 7,91 (m, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 1H), 4,68 –

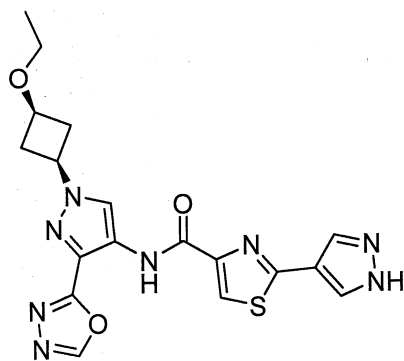
4,57 (m, 1H), 3,90 – 3,80 (m, 1H), 3,42 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,85 – 2,73 (m, 2H), 2,45 – 2,42 (m, 2H), 1,15 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H); LCMS (m/z): 454,22 (MH^+).

II-73: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-fluor-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit dưới dạng muối format.



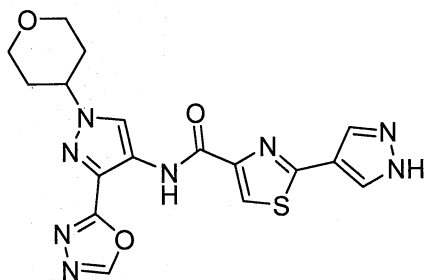
LCMS (m/z): 454,15 (MH^+).

II-74: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



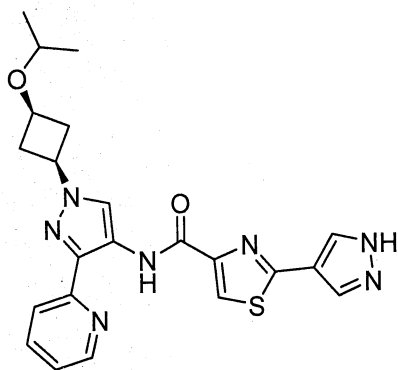
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,88 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 4,77 – 4,66 (m, 1H), 3,91 – 3,81 (m, 1H), 3,42 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,88 – 2,79 (m, 2H), 2,47 – 2,37 (m, 2H), 1,15 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H); LCMS (m/z): 427,24 (MH^+).

II-75: N-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



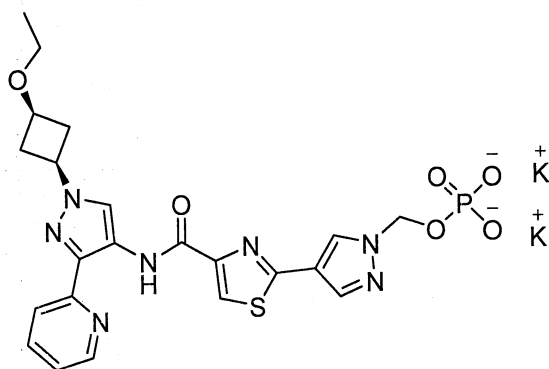
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,89 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 4,71 – 4,59 (m, 1H), 4,02 – 3,92 (m, 2H), 3,53 – 3,44 (m, 2H), 2,07 – 2,03 (m, 4H); LCMS (m/z): 413,13 (MH^+).

II-76: N-(1-((1,3-cis)-3-isopropoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,41 (s, 1H), 12,18 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,93 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,58 (p, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,89 (p, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,63 (p, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,85 – 2,76 (m, 2H), 2,43 – 2,36 (m, 2H), 1,10 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 450,19 (MH^+).

II-77: Muối bis-kali (4-(4-((1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat.

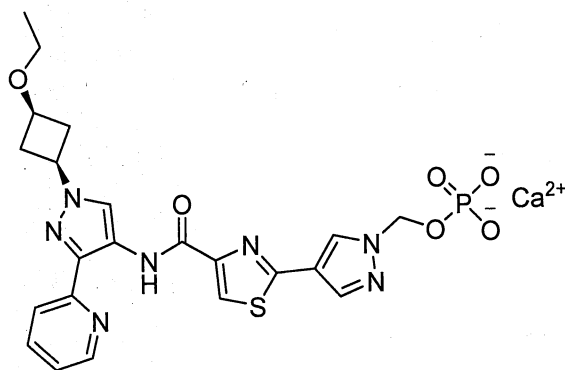


Bổ sung dung dịch kali hydroxit trong nước 1,0 N (1,1 ml, 2 đương lượng) vào hỗn hợp của (4-(4-((1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat (300 mg) trong axetonitril (2 ml) và nước (1 ml). Sau khi nghiền bằng siêu âm trong thời gian năm phút, làm đông khô dung dịch trong thời gian 24 giờ. Tạo huyền phù bột thu được trong nước (1 ml) và

isopropanol (5 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 70°C trong thời gian năm phút đến khi tạo thành dung dịch trong. Làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng. Thu gom chất kết tủa thu được thông qua việc lọc, rửa bằng isopropanol (3 x 1 ml) và làm khô dưới chân không cao ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ để tạo ra muối kali dưới dạng chất rắn màu trắng (280 mg).

^1H NMR (300 MHz, Đơteri Oxit) δ 7,83 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,57 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,91 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,49 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 546,23 (MH⁺).

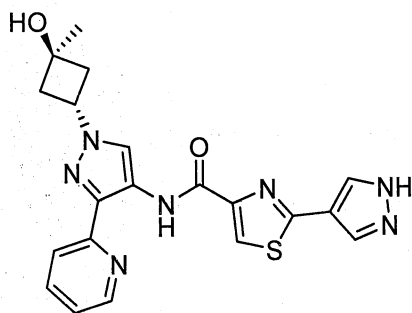
II-78: Muối canxi (4-(4-((1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat.



Bổ sung canxi hydroxit (42 mg, 1 đương lượng) vào hỗn hợp của 4-(4-((1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat (309 mg) trong axetonitril (2 ml) và nước (1 ml). Sau khi nghiền bằng siêu âm trong thời gian năm phút, làm đông khô hỗn hợp phản ứng trong thời gian 24 giờ. Tạo huyền phù bột thu được trong nước (1 ml) và isopropanol (5 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 70°C trong thời gian năm phút và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thu gom chất kết tủa thu được thông qua việc lọc, rửa bằng isopropanol (3 x 1 ml) và làm khô dưới chân không cao ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ để tạo ra muối canxi dưới dạng chất rắn màu trắng (300 mg).

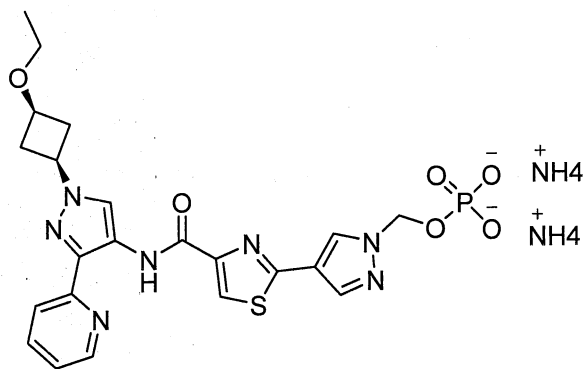
LCMS: Độ tinh khiết: 95,41%; MS (m/e): 546,22 (MH⁺).

II-79: N-(1-((1r,3r)-3-hydroxy-3-metylxclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,41 (s, 1H), 12,17 (s, 1H), 8,74 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 5,04 (p, J = 7,8 Hz, 1H), 1,37 (s, 3H); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 422,22 (MH^+).

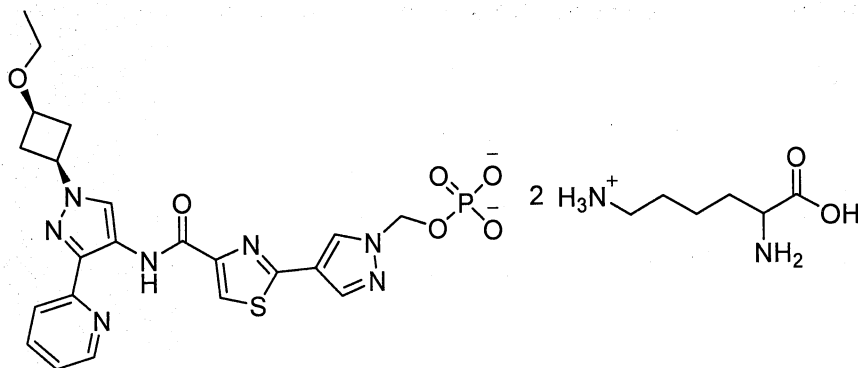
II-80: muối bis-amoni (4-(4-((1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat.



Bổ sung amoniac 2,0 N trong dung dịch metanol (0,37 ml, 2 đương lượng) vào hỗn hợp của (4-(4-((1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat (200 mg) trong axetonitril (1 ml) và nước (1 ml). Sau khi nghiền bằng siêu âm trong thời gian năm phút, làm đông khô dung dịch trong thời gian 24 giờ. Tạo huyền phù bột thu được trong nước (0,5 ml) và isopropanol (3 ml). Thu gom chất kết tủa thu được thông qua việc lọc, rửa bằng isopropanol (3 x 1 ml) và làm khô dưới chân không cao ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ để tạo ra muối amoni (180 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (300 MHz, Đoteri Oxit) δ 7,71 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,08 (p, J = 7,8 Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,48 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 546,15 (MH^+).

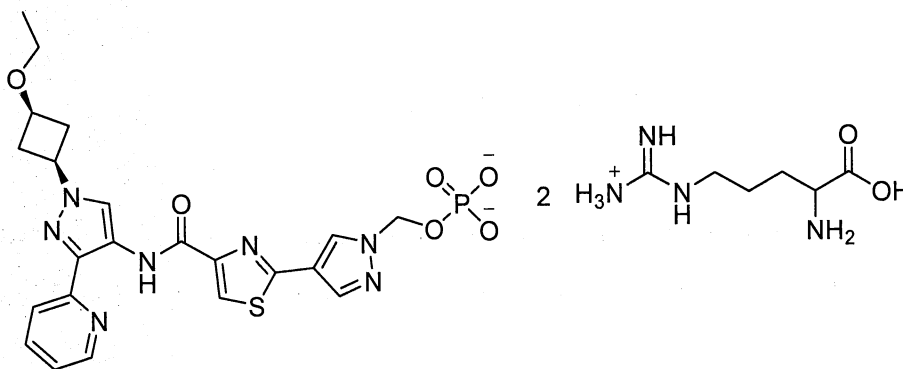
II-81: muôi bis-lysin (4-(4-((1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat.



Bổ sung L-lysine (107 mg, 2 đương lượng) vào hỗn hợp của (4-(4-(((1,3-cis)-3-ethoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl phosphat (200 mg) trong axetonitril (1 ml) và nước (1 ml). Sau khi nghiền bằng siêu âm trong thời gian năm phút, làm đông khô dung dịch trong thời gian 24 giờ. Tạo huyền phù bột thu được trong nước (0,5 ml) và isopropanol (3 ml). Thu gom chất kết tủa thu được thông qua việc lọc, rửa bằng isopropanol (3 x 1 ml) và làm khô dưới chân không cao ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ để tạo ra muối bis-lysine (200 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (300 MHz, Đoteri Oxit) δ 7,82 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,88 (m, 1H), 5,56 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,90 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,61 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,48 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,80 – 1,72 (m, 4H), 1,63 – 1,53 (m, 4H), 1,42-1,29 (m, 4H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 546,15 (MH⁺).

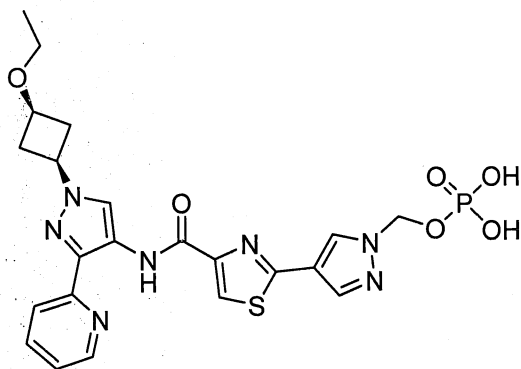
II-82: Muối bis-arginin 4-(4-((1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat.



Bổ sung L-arginin (128 mg, 2 đương lượng) vào hỗn hợp của (4-(4-((1-(1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat (200 mg) trong axetonitril (1 ml) và nước (1 ml). Sau khi nghiền bằng siêu âm trong thời gian năm phút, làm đông khô dung dịch trong thời gian 24 giờ. Tạo huyền phù bột thu được trong nước (0,5 ml) và isopropanol (3 ml). Thu gom chất kết tủa thu được thông qua việc lọc, rửa bằng isopropanol (3 x 1 ml) và làm khô dưới chân không cao ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ để tạo ra muối bis-arginin (200 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hòa tan lại muối này trong nước (0,5 ml) và axeton (8 ml). Sau khi gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 10 phút, làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng. Thu gom chất kết tủa thu được thông qua việc lọc, rửa bằng axeton và làm khô dưới chân không cao ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ để tạo ra muối bis-arginin (120 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (300 MHz, Đoteri Oxit) δ 7,88 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,57 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,15 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,91 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,62 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,49 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,08 (t, $J = 6,9$ Hz, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,80 – 1,72 (m, 4H), 1,63 – 1,44 (m, 4H), 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 546,15 (MH $^+$).

II-83: (4-(4-((1-(1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat.



Tạo huyền phù N-(1-((1,3-Cis)-3-ethoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid (59 g) và xesi cacbonat (88 g, 2 đương lượng) trong đimetylformamid (500 ml), bổ sung di-tert-butyl (clometyl) phosphat (53 g, 1,5 đương lượng) vào phản ứng và để hỗn hợp này có khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16-20 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (1 L) và chiết với etyl axetat (2 x 800 ml). Làm bay hơi lớp hữu cơ kết hợp ở nhiệt độ trong phòng và tinh chế sử dụng sắc ký cột Torrent Combiflash®Rf (etyl axetat trong hexan, từ 20 đến 100%) để thu được este tiền được chất dưới dạng dầu không màu (85 g, hiệu suất 95%). LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 658,38 (MH⁺).

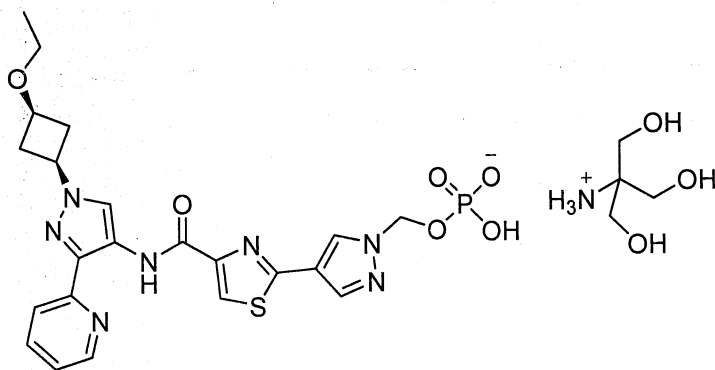
Hòa tan di-tert-butyl((4-(4-((1-((1,3-cis)-3-ethoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl) phosphat (85 g) trong điclorometan khan (700 ml), làm lạnh dung dịch thu được xuống 0°C và bổ sung từng giọt axit trifloaxetic (150 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 6 giờ. Phân tích LC-MS cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn thành axit, làm bay hơi dung dịch trên máy bay hơi quay ở nhiệt độ trong phòng. Làm khô thêm phần cặn dưới chân không cao ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ để tạo ra chất bán rắn màu vàng nhạt dưới dạng axit và tiếp tục được dùng để tạo thành muối.

Khuấy (4-(4-((1-((1,3-cis)-3-ethoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat (100 mg) qua đêm ở nhiệt độ 50°C trong axeton (10 ml) và nước (0,5 ml). Làm lạnh dung dịch được xuống nhiệt độ trong phòng. Thu gom chất kết tủa màu trắng bằng cách lọc, rửa bằng axeton và làm khô dưới chân không cao ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ (90 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,20 (s, 1H), 8,83 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 6,9 Hz,

1H), 7,40 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 4,60 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,83 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,41 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,13 (t, J = 6,9 Hz, 3H); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 546,15 (MH+).

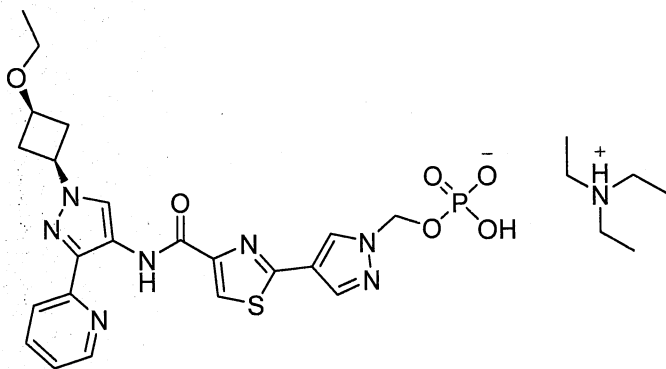
II-84: muối Tris (4-(4-((1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat.



Bổ sung Tris(hydroxymetyl)aminometan (52 mg, 2 đương lượng) vào hỗn hợp của (4-(4-(((1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat (118 mg) trong axetonitril (1 ml) và nước (1 ml). Sau khi nghiền bằng siêu âm trong thời gian năm phút, làm đông khô dung dịch trong thời gian 24 giờ. Tạo huyền phù bột thu được trong nước (0,5 ml) và axeton (5 ml). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 30 phút và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Sau một tuần ở nhiệt độ trong phòng, thu gom chất kết tủa thu được thông qua việc lọc, rửa bằng axeton (3 x 1 ml) và làm khô dưới chân không cao ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ để tạo ra muối mono-Tris (120 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng.

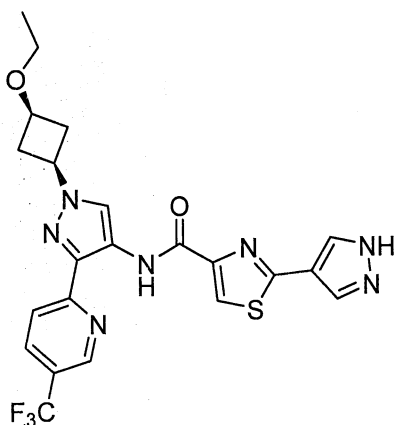
¹H NMR (300 MHz, Đoteri Oxit) δ 7,83 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,91 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,60 (s, 6H), 3,49 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,14 (t, J = 6,9 Hz, 3H); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 546,16 (MH⁺).

II-85: muói trietylamin (4-(4-((1-((1,3-cis)-3-etoxycyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat.



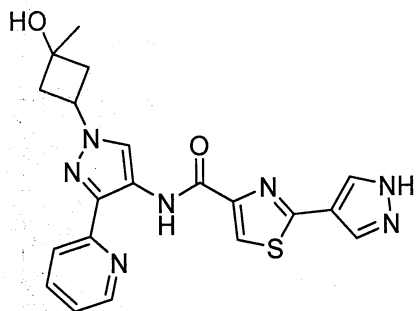
^1H NMR (300 MHz, Đoteri Oxit) δ 7,81 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,87 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,55 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,11 (p, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,90 (p, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,48 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,05 (q, $J = 7,4$ Hz, 6H), 2,80 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,13 (t, $J = 7,3$ Hz, 12H); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 546,15 (MH⁺).

II-86: N-(1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



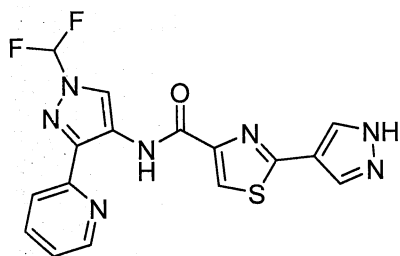
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,45 (s, 1H), 11,84 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,32 – 8,30 (m, 2H), 8,23 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 4,65 (p, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,84 (p, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,41 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,13 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ; LCMS: Độ tinh khiết: 94,79%; MS (m/e): 502,27 (MH⁺).

II-87: N-(1-(3-hydroxy-3-metylxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



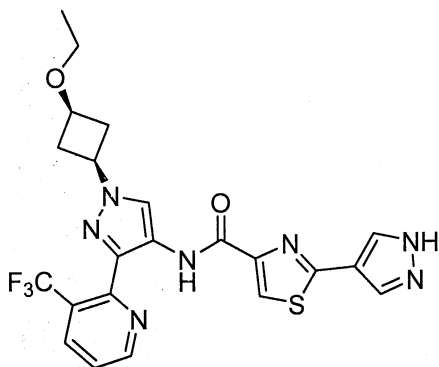
LCMS: Độ tinh khiết: 91,70%; MS (m/e): 422,16 (MH⁺).

II-88: N-(1-(difluoromethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid.



¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,42 (s, 1H), 12,26 (s, 1H), 8,85 – 8,82 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,13 – 8,10 (m, 2H), 8,02 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 59,1 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,5, 4,9 Hz, 1 H); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 388,10 (MH⁺).

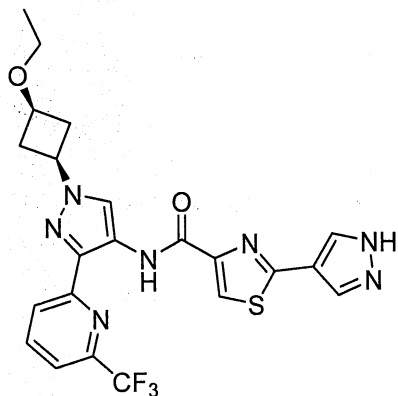
II-89: N-(1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid.



¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,43 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 9,05 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,28 (s, 3H), 7,66 (dd, J = 8,1, 4,9 Hz, 1H), 4,62 (p, J = 8,1 Hz, 1H), 3,83 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 3,40 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,82 – 2,73 (m,

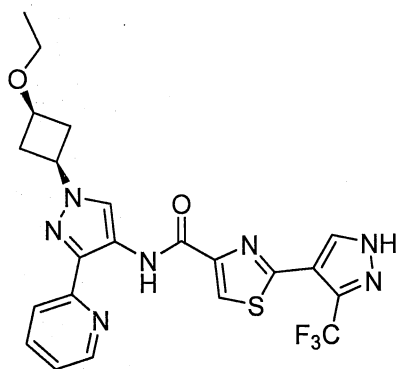
2H), 2,45 – 2,38 (m, 2H), 1,12 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); LCMS: Độ tinh khiết: 92,15%; MS (m/e): 504,22 (MH⁺).

II-90: N-(1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



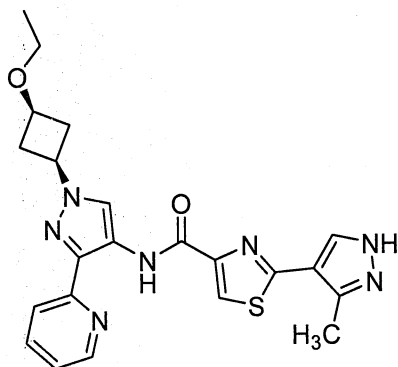
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,40 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,38 – 8,33 (m, 3H), 8,19 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,64 (p, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,84 (p, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,41 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,86 – 2,77 (m, 2H), 2,42 – 2,38 (m, 2H), 1,13 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 504,22 (MH⁺).

II-91: N-(1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



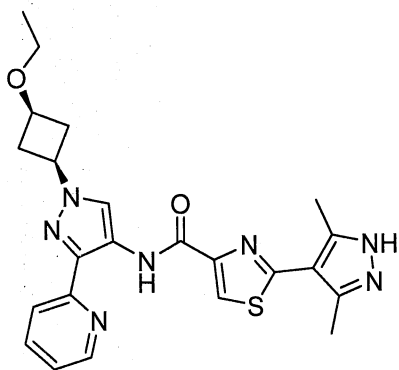
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,80 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,90 (td, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 4,8, 1,2$ Hz, 1H), 4,61 (p, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,83 (p, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,41 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,82 – 2,76 (m, 2H), 2,43 – 2,40 (m, 2H), 1,13 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 504,22 (MH⁺).

II-92: N-(1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



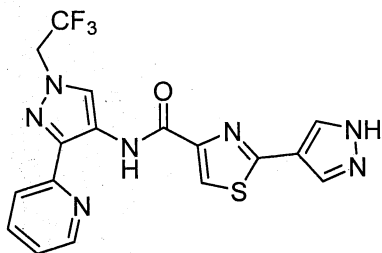
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,19 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,92 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,61 (p, J = 8,1 Hz, 1H), 3,83 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 3,41 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,85 – 2,76 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,43 – 2,37 (m, 2H), 1,13 (t, J = 6,9 Hz, 3H); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 450,25 (MH⁺).

II-93: 2-(3,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



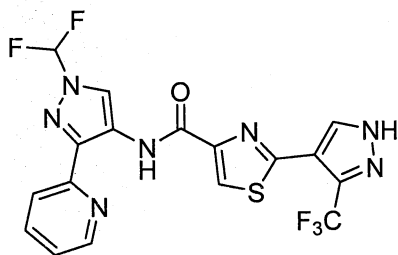
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,79 (s, 1H), 11,61 (s, 1H), 8,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 4,61 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 3,83 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 3,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,85 – 2,76 (m, 2H), 2,56 (br, 6H), 2,43 – 2,37 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 464,23 (MH⁺).

II-94: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



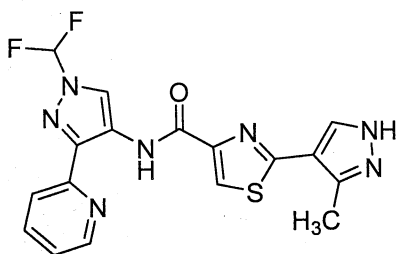
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,41 (s, 1H), 12,22 (s, 1H), 8,79 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,96 (td, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 5,29 (q, J = 9,0 Hz, 2H); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 420,15 (MH^+).

II-95: N-(1-(difluoromethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid.



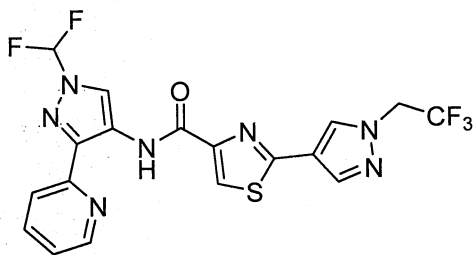
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,88 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,66 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,14 – 8,10 (m, 2H), 7,99 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,94 (t, J = 58,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 6,0, 1,2 Hz, 1H); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 456,10 (MH^+).

II-96: N-(1-(difluoromethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid.



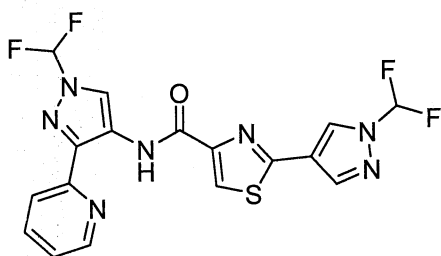
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,20 (s, 1H), 11,93 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,72 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,94 (t, J = 58,8 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 402,14 (MH^+).

II-97: N-(1-(diflometyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



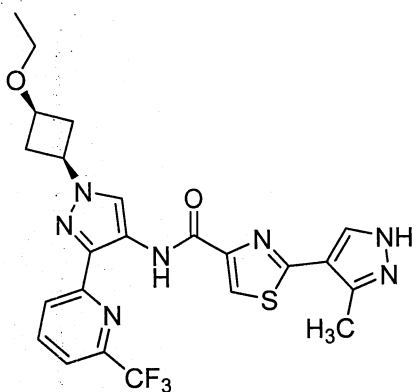
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,26 (s, 1H), 8,84 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,94 (t, J = 59,1 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J = 7,5, 4,9, 1,3 Hz, 1H), 5,31 (q, J = 9,0 Hz, 2H); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 470,15 (MH⁺).

II-98: 2-(1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(diflometyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



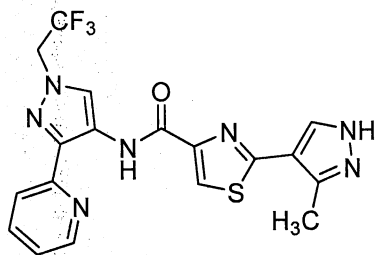
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,27 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,84 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,02 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,94 (t, J = 58,5 Hz, 2H), 7,55 (ddd, J = 7,5, 4,9, 1,3 Hz, 1H); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 438,09 (MH⁺).

II-99: N-(1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



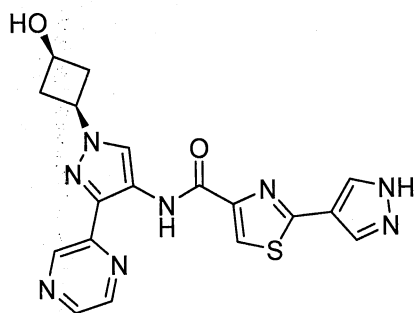
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,87 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,36 – 8,32 (m, 2H), 8,18 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,65 (p, J = 8,1 Hz, 1H), 3,85 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 3,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LCMS: Độ tinh khiết: 94,50%; MS (m/e): 518,33 (MH⁺).

II-100: 2-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



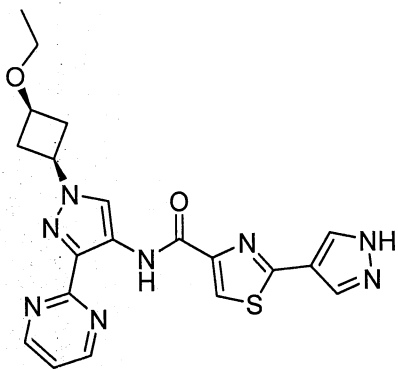
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,18 (s, 1H), 11,88 (s, 1H), 8,68 – 8,65 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,05 – 7,92 (m, 3H), 7,44 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,29 (q, J = 9,1 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 434,26 (MH⁺).

II-101: N-(1-((1,3-cis)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-(pyrazin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



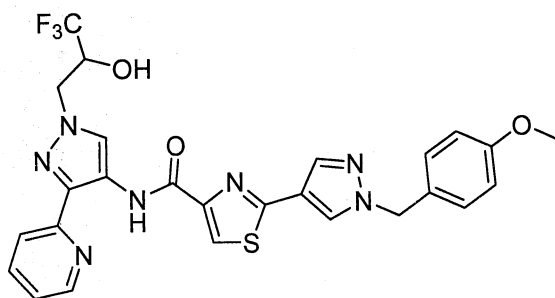
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,41 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 9,24 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,80 (dd, J = 2,6, 1,6 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,11 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,52 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 3,97 (h, J = 6,6 Hz, 1H), 2,84 – 2,75 (m, 2H), 2,43 – 2,39 (m, 2H); LCMS: Độ tinh khiết: 96,50%; MS (m/e): 409,16 (MH⁺).

II-102: N-(1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



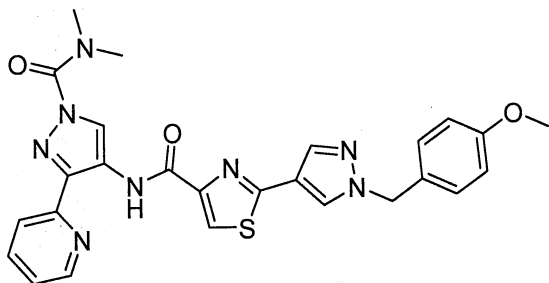
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,40 (s, 1H), 11,91 (s, 1H), 8,98 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,51 (s, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,49 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,65 (p, J = 8,5 Hz, 1H), 3,85 (p, J = 7,3 Hz, 1H), 3,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,85 – 2,76 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 437,19 (MH^+).

II-103: 2-(1-(4-metoxymethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid.



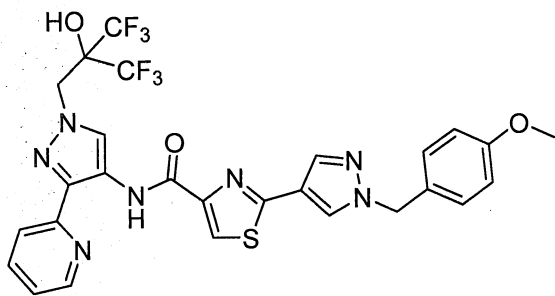
MS (ESI) (m/z): 570 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

II-105: N-(1-(dimethylcarbamoyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-(4-metoxymethyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid.



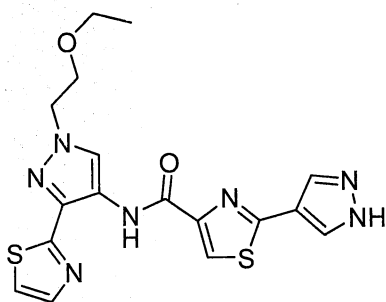
MS (ESI) (m/z): 529 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

II-107: 2-(1-(4-metoxymethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(trifluoromethyl)propyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid.



MS (ESI) (m/z): 638 $[M+H]^+$

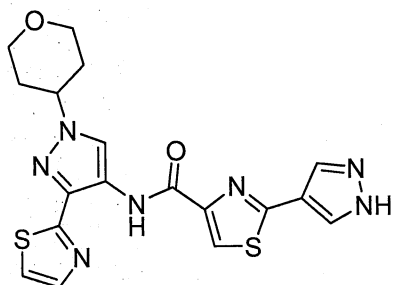
II-109: 6 *N*-(1-(2-ethoxyethyl)-3-(thiazol-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,40 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,65 – 7,48 (m, 2H), 4,36 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,77 (dd, $J = 5,7, 4,9$ Hz, 2H), 3,45 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,07 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

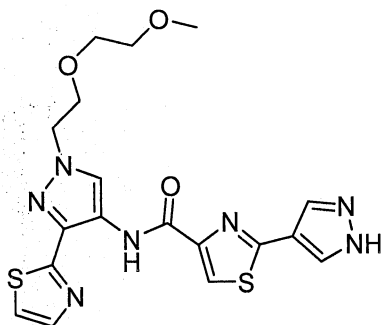
MS (ESI) (m/z): 416 $[M+H]^+$

II-111: 2-(1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-3-(thiazol-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



MS (ESI) (m/z): 428 $[M+H]^+$

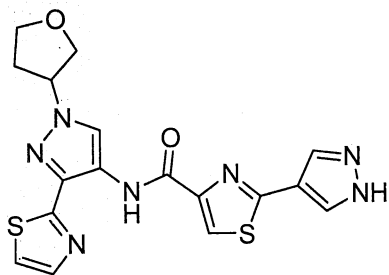
II-113: *N*-(1-(2-(2-methoxyethoxy)ethyl)-3-(thiazol-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,43 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,36 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,82 (dd, $J = 5,7, 4,9$ Hz, 2H), 3,56 – 3,52 (m, 2H), 3,43 – 3,39 (m, 2H), 3,20 (s, 3H).

MS (ESI) (m/z): 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$

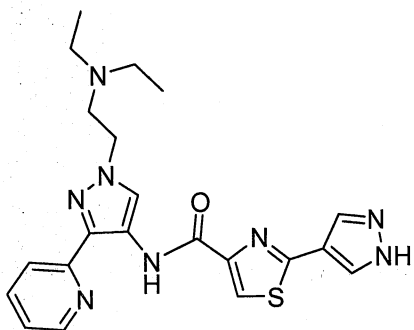
II-115: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(tetrahydrofuran-3-yl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,48 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 5,16 (dq, $J = 8,5, 4,5$ Hz, 1H), 4,08 – 3,99 (m, 1H), 3,98 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 3,82 (td, $J = 8,3, 5,8$ Hz, 1H), 2,47 – 2,39 (m, 1H), 2,30 (dddd, $J = 13,3, 7,7, 5,8, 3,7$ Hz, 1H).

MS (ESI) (m/z): 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$

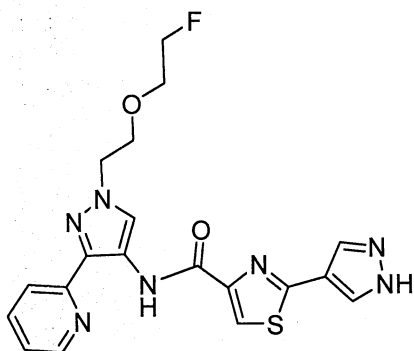
II-117: N-(1-(2-(diethylamino)ethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,45 (s, 1H), 12,18 (s, 1H), 8,74 (ddd, $J = 4,9, 1,8, 1,0$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,99 (dt, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,91 (ddd, $J = 8,0, 7,4, 1,8$ Hz, 1H), 7,39 (ddd, $J = 7,4, 4,9, 1,3$ Hz, 1H), 4,22 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,83 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,52 – 2,44 (m, 4H), 0,90 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H).

MS (ESI) (m/z): 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$

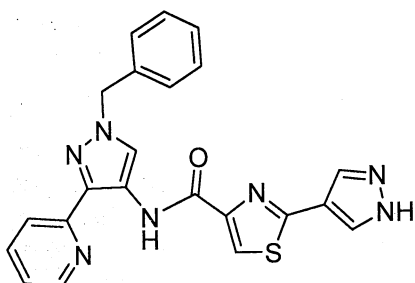
II-118: *N*-(1-(2-(2-fluoroethoxy)ethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid.



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,19 (s, 1H), 8,75 (ddd, $J = 4,9, 1,8, 1,0$ Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,99 (dt, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,91 (ddd, $J = 8,0, 7,4, 1,8$ Hz, 1H), 7,40 (ddd, $J = 7,4, 5,0, 1,3$ Hz, 1H), 4,58 – 4,54 (m, 1H), 4,45 – 4,42 (m, 1H), 4,38 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,88 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,73 – 3,68 (m, 1H), 3,65 – 3,60 (m, 1H).

MS (ESI) (m/z): 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$

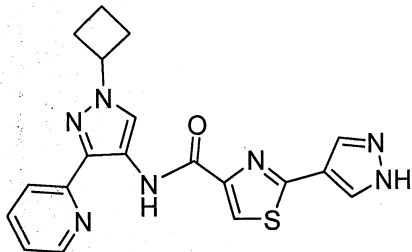
II-120: *N*-(1-benzyl-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid.



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,41 (s, 1H), 12,21 (s, 1H), 8,75 (ddd, $J = 5,0, 1,8, 1,0$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,99 (dt, $J = 8,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,91 (ddd, $J = 8,1, 7,5, 1,8$ Hz, 1H), 7,47 – 7,25 (m, 6H), 5,44 (s, 2H).

MS (ESI) (m/z): 428 $[M+H]^+$

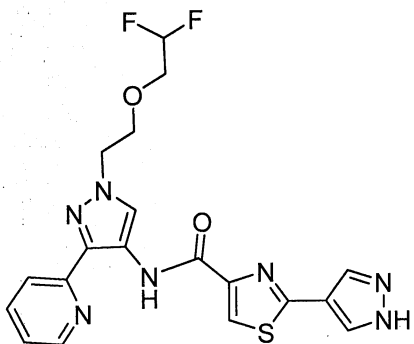
II-121: *N*-(1-cyclobutyl-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,40 (s, 1H), 12,18 (s, 1H), 8,75 (ddt, $J = 4,9, 1,7, 0,9$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 8,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,97 – 7,88 (m, 1H), 7,45 – 7,37 (m, 1H), 5,08 – 4,77 (m, 1H), 2,63 – 2,35 (m, 4H), 1,82 (dtd, $J = 10,5, 7,2, 2,2$ Hz, 2H).

MS (ESI) (m/z): 392 $[M+H]^+$

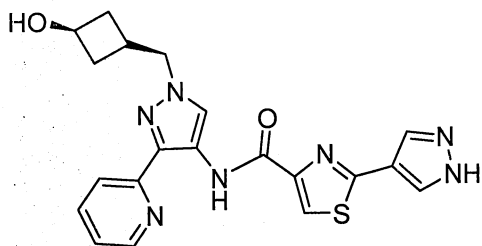
II-122: *N*-(1-(2-(2,2-difluoroethoxy)ethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,43 (s, 1H), 12,21 (s, 1H), 8,75 (ddd, $J = 4,9, 1,8, 1,0$ Hz, 1H), 8,48 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (dt, $J = 8,1, 1,1$ Hz, 1H), 7,95 – 7,84 (m, 1H), 7,38 (ddd, $J = 7,5, 4,9, 1,2$ Hz, 1H), 6,11 (tt, $J = 54,9, 3,7$ Hz, 1H), 4,40 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,96 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,72 (td, $J = 15,1, 3,8$ Hz, 2H).

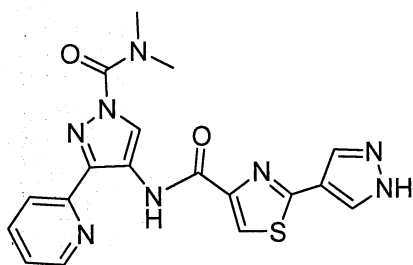
MS (ESI) (m/z): 446 $[M+H]^+$

II-123: *N*-(1-(((1*r*,3*r*)-3-hydroxycyclobutyl)methyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



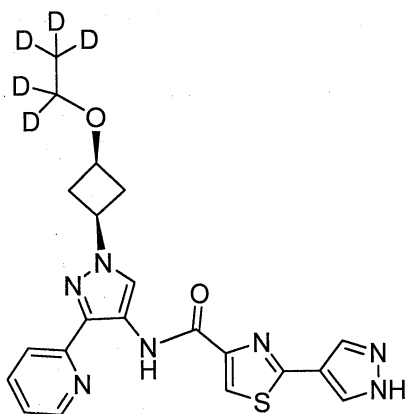
MS (ESI) (m/z): 422 $[M+H]^+$

II-125: *N*-(1-(dimethylcarbamoyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid.



MS (ESI) (m/z): 409 $[M+H]^+$

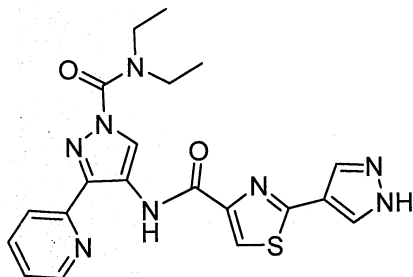
II-127: *N*-(1-((1*s*,3*s*)-3-(etoxy- d_5)xyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid.



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,42 (s, 1H), 12,19 (s, 1H), 8,75 (ddd, $J = 5,0, 1,8, 1,0$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (dt, $J = 8,1, 1,1$ Hz, 1H), 7,91 (ddd, $J = 8,0, 7,5, 1,8$ Hz, 1H), 7,39 (ddd, $J = 7,5, 4,9, 1,2$ Hz, 1H), 4,57 (tt, $J = 9,0, 7,4$ Hz, 1H), 3,79 (tt, $J = 7,7, 6,6$ Hz, 1H), 2,78 (dddd, $J = 9,9, 9,0, 4,8, 2,7$ Hz, 2H), 2,41 (dddd, $J = 10,6, 9,0, 6,7, 2,8$ Hz, 2H).

MS (ESI) (m/z): 441 $[M+H]^+$

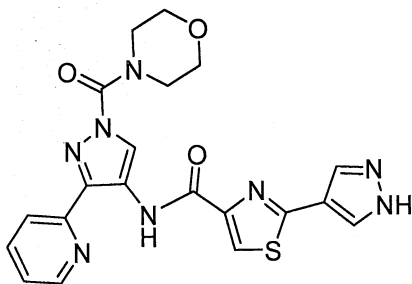
II-128: *N*-(1-(diethylcarbamoyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,42 (s, 1H), 12,20 (s, 1H), 8,81 (ddd, $J = 5,0, 1,7, 1,0$ Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,32 – 8,16 (m, 2H), 8,11 – 7,97 (m, 2H), 7,52 (ddd, $J = 7,3, 4,9, 1,4$ Hz, 1H), 3,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 4H), 1,27 (t, $J = 6,9$ Hz, 6H).

MS (ESI) (m/z): 437 $[M+H]^+$

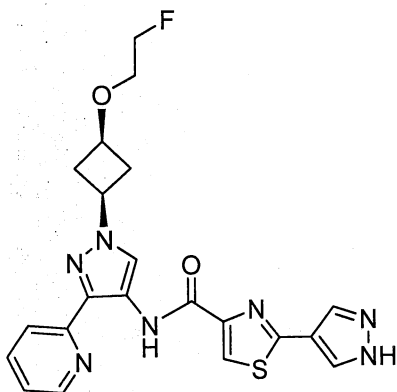
II-129: *N*-(1-(morpholin-4-carbonyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,21 (s, 1H), 8,83 (ddd, $J = 5,0, 1,8, 1,0$ Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,33 – 8,23 (m, 2H), 8,11 (dt, $J = 8,0, 1,1$ Hz, 1H), 8,02 (td, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,54 (ddd, $J = 7,5, 4,9, 1,3$ Hz, 1H), 3,81 (s, 4H), 3,72 (dd, $J = 5,6, 3,6$ Hz, 4H).

MS (ESI) (m/z): 451 $[M+H]^+$

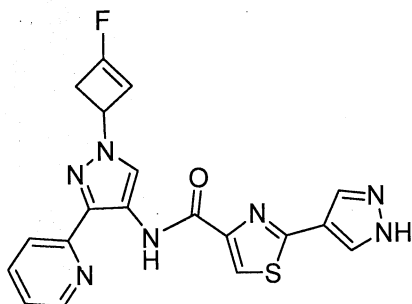
II-130: *N*-(1-((1*S*,3*S*)-3-(2-fluoroethoxy)cyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,42 (s, 1H), 12,18 (s, 1H), 8,75 (ddd, $J = 5,0, 1,8, 1,0$ Hz, 1H), 8,53 – 8,47 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (dt, $J = 8,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,92 (ddd, $J = 8,1, 7,5, 1,8$ Hz, 1H), 7,41 (ddd, $J = 7,5, 4,9, 1,2$ Hz, 1H), 4,68 – 4,54 (m, 2H), 4,52 – 4,45 (m, 1H), 3,90 (tt, $J = 7,7, 6,5$ Hz, 1H), 3,68 – 3,63 (m, 1H), 3,60 – 3,54 (m, 1H), 2,82 (dddd, $J = 11,6, 7,3, 6,0, 2,7$ Hz, 2H), 2,53 – 2,39 (m, 2H).

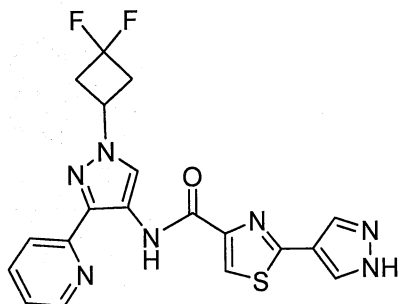
MS (ESI) (m/z): 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$

II-132: *N*-(1-(3-floxyclobut-2-en-1-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



MS (ESI) (m/z): 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$

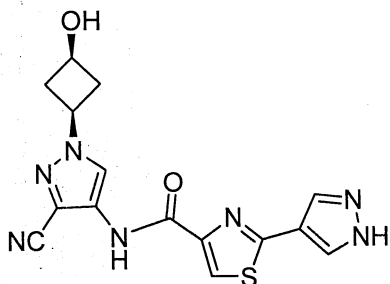
II-134: *N*-(1-(3,3-difloxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,19 (s, 1H), 8,77 (ddd, $J = 5,0, 1,8, 1,0$ Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,06 (dt, $J = 8,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,95 (td, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,44 (ddd, $J = 7,5, 4,9, 1,3$ Hz, 1H), 5,07 (qd, $J = 8,4, 6,5$ Hz, 1H), 3,28 – 3,14 (m, 4H).

MS (ESI) (m/z): 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$

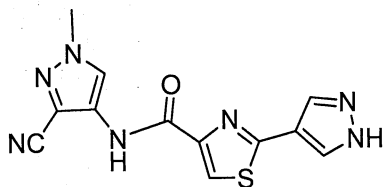
II-136: *N*-(3-xyano-1-((1s,3s)-3-hydroxyxyclobutyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,37 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 5,34 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,50 (tt, $J = 9,1, 7,3$ Hz, 1H), 3,95 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,83 – 2,69 (m, 2H), 2,33 (dddd, $J = 10,9, 9,1, 6,7, 2,7$ Hz, 2H).

MS (ESI) (m/z): 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$

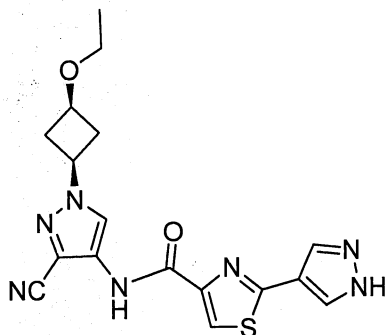
II-137: *N*-(3-xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,32 (s, 1H), 8,25 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).

MS (ESI) (m/z): 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$

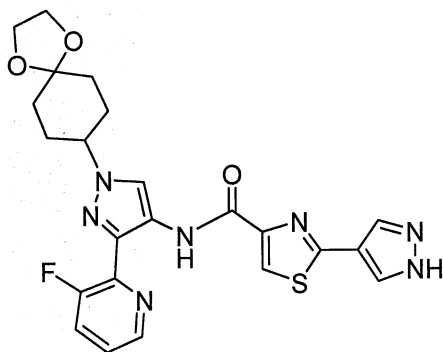
II-138: *N*-(3-xyano-1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,29 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,05 – 7,54 (m, 2H), 4,54 – 4,28 (m, 1H), 3,92 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,84 – 3,68 (m, 2H), 2,67 (q, $J = 8,6, 7,9$ Hz, 2H), 2,34 – 2,17 (m, 2H), 1,15 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

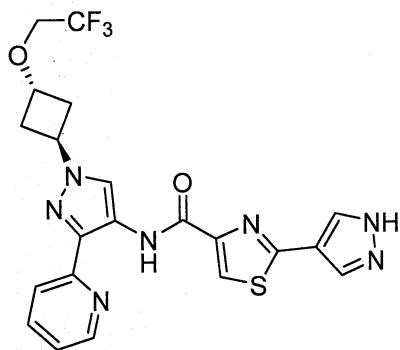
MS (ESI) (m/z): 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$

II-140: *N*-(3-(3-flopyridin-2-yl)-1-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



MS (ESI) (m/z): 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$

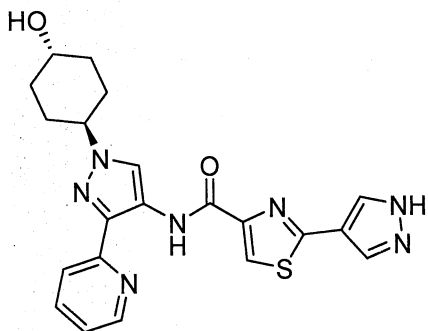
II-141: 2-(1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(3-(pyridin-2-yl)-1-((trans)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xyclobutyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit



^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,41 (s, 1H), 12,18 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,49 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,94 (m, 1H), 7,42 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,09

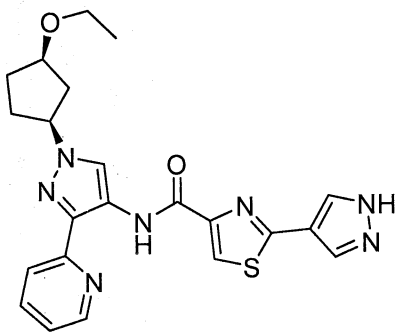
(m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,60 (m, 2H). LCMS: Độ tinh khiết: 88,96 %. MS (m/e): 489,48 (MH⁺).

II-143: N-(1-((trans)-4-hydroxycyclohexyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid



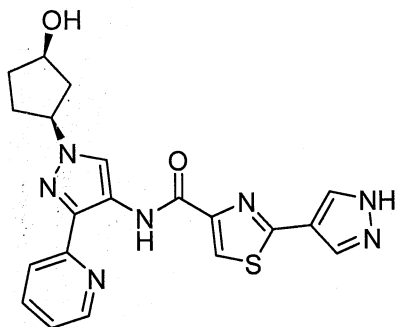
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,41 (s, 1H), 12,18 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,91 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,25 (t, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,37 (m, 2H). LCMS: Độ tinh khiết: 94,52 %. MS (m/e): 435,51(MH⁺).

II-147: N-(1-((cis)-3-etoxyxyclopentyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid



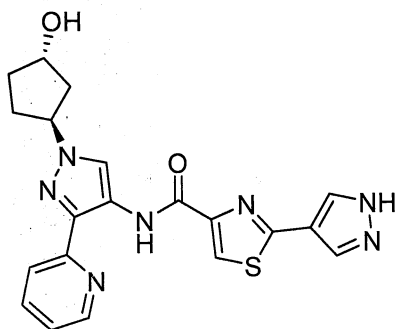
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,36 (s, 1H), 12,14 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,50 (t, *J* = 8,4 Hz, 3H). LCMS: Độ tinh khiết: 96,91 %. MS (m/e): 449,53 (MH⁺).

II-149: N-(1-((cis)-3-hydroxycyclopentyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid



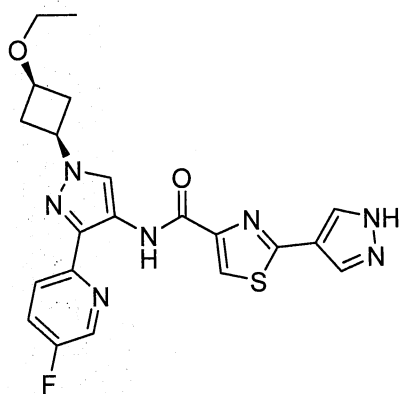
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,18 (s, 1H), 8,75 (t, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 8,27 (m, 3H), 7,95 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 2,19 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,81 (m, 2H). LCMS: Độ tinh khiết: 95,63 %. MS (m/e): 421,48 (MH^+).

II-151: N-(1-((trans)-3-hydroxycyclopentyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid



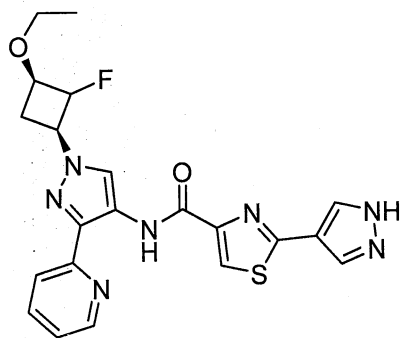
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,17 (s, 1H), 8,73 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,27 (m, 3H), 7,92 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 2,07 (m, 3H), 1,72 (m, 1H). LCMS: Độ tinh khiết: 100 %. MS (m/e): 421,48 (MH^+).

II-153: N-(1-((cis)-3-ethoxycyclobutyl)-3-(5-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid



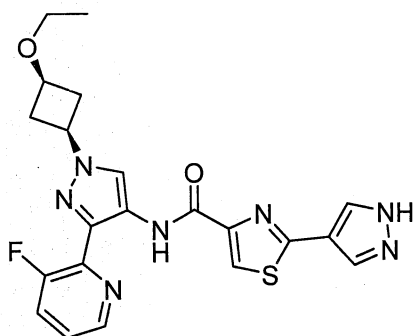
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,36 (s, 1H), 11,76 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS: Độ tinh khiết: 96,80 %. MS (m/e): 453,50 (MH^+).

II-155: N-(1-((cis)-3-ethoxy-2-floxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid



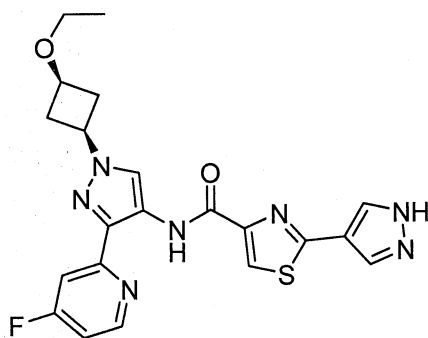
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12,39 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,78 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,25 (t, $J = 3,9$ Hz, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 2,76 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 2,18 (q, $J = 18,6$ Hz, 1H), 1,55 (s, 1H), 1,29 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS: Độ tinh khiết: 96,40 %. MS (m/e): 453,50 (MH^+).

II-157: N-(1-((cis)-3-ethoxyxyclobutyl)-3-(3-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid



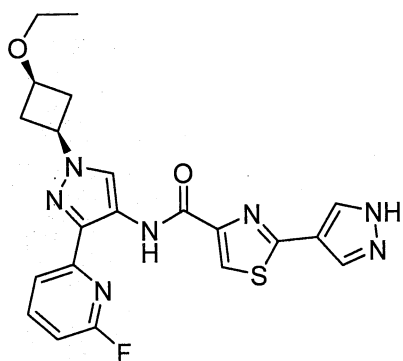
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,41 (s, 1H), 12,05 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (t, $J = 9,9$ Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS: Độ tinh khiết: 100 %. MS (m/e): 453,50 (MH^+).

II-158: N-(1-((cis)-3-ethoxyxyclobutyl)-3-(4-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit



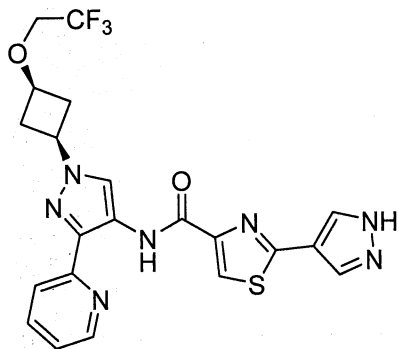
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,25 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,28 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS: Độ tinh khiết: 100 %. MS (m/e): 453,50 (MH^+).

II-160: N-(1-((cis)-3-ethoxyxyclobutyl)-3-(6-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit



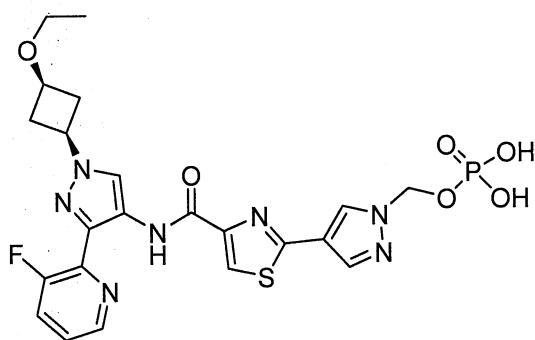
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,42 (s, 1H), 11,58 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,96 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,14 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS: Độ tinh khiết: 100 %. MS (m/e): 453,50 (MH^+).

II-161: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-((cis)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit



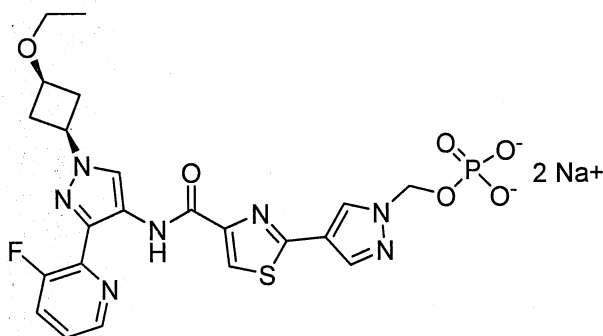
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,43 (s, 1H), 12,18 (s, 1H), 8,76 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 8,48 (t, $J = 3,0$ Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,61 (m, 2H). LCMS: Độ tinh khiết: 97,81 %. MS (m/e): 489,48 (MH^+).

II-163: (4-(4-((1-((cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(3-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat



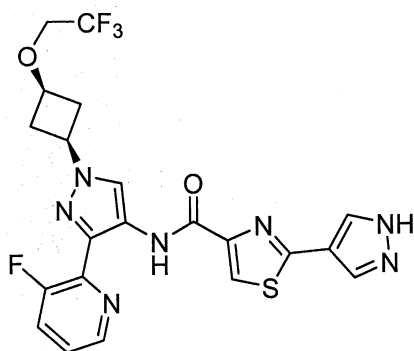
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,10 (s, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 1,13 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS: Độ tinh khiết: 95,89 %. MS (m/e): 563,50 (MH^+).

II-164: (4-(4-((1-((cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(3-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl đinatri phosphat



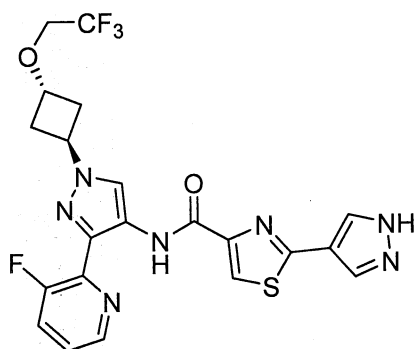
^1H NMR (300 MHz, Đoteri Oxit) δ 8,11 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,12 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS: Độ tinh khiết: 95,89 %. MS (m/e): 563,50 (MH^+).

II-165: N-(3-(3-flopyridin-2-yl)-1-((cis)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit



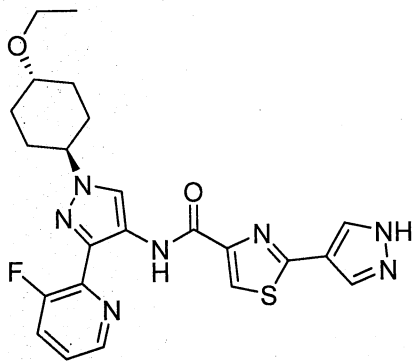
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,37 (s, 1H), 12,00 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,44 (m, 2H). LCMS: Độ tinh khiết: 96,48 %. MS (m/e): 507,47 (MH^+).

II-167: N-(3-(3-flopyridin-2-yl)-1-((trans)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit



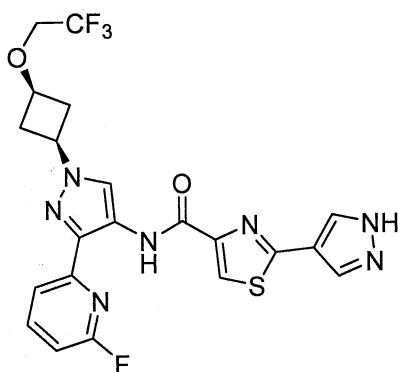
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,41 (s, 1H), 12,06 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,28 (m, 3H), 7,91 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,48 (m, 2H). LCMS: Độ tinh khiết: 95,89 %. MS (m/e): 507,47 (MH^+).

II-169: N-(1-((trans)-4-etoxyxyclohexyl)-3-(3-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit



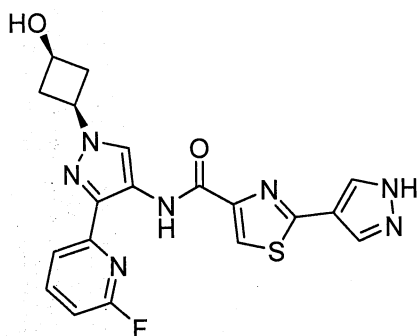
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,42 (s, 1H), 12,07 (s, 1H), 8,64 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 8,48 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 2,06 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,10 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS: Độ tinh khiết: 97,81 %. MS (m/e): 481,55 (MH^+).

II-170: N-(3-(6-flopyridin-2-yl)-1-((cis)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit



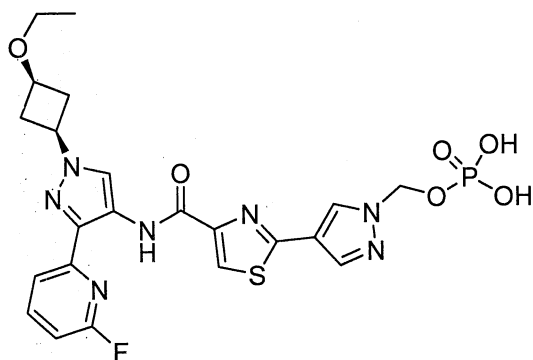
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,37 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,24 (m, 4H), 8,08 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,16 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,00 (m, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,46 (m, 2H). LCMS: Độ tinh khiết: 100 %. MS (m/e): 507,47 (MH^+).

II-172: N-(3-(6-flopyridin-2-yl)-1-((cis)-3-hydroxyxyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit



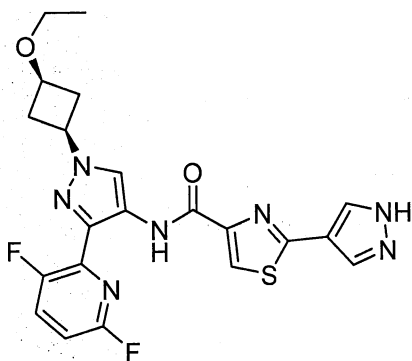
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,44 (s, 1H), 11,58 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,95 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,40 (m, 2H). LCMS: Độ tinh khiết: 100 %. MS (m/e): 425,45 (MH^+).

II-173: (4-(4-((1-((cis)-3-ethoxycyclobutyl)-3-(6-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat



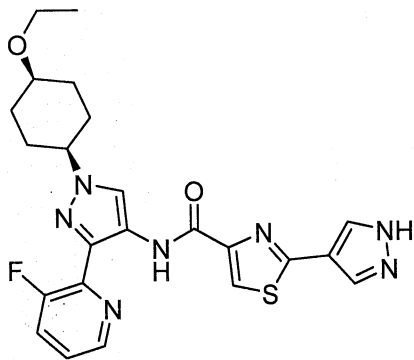
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,59 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS: Độ tinh khiết: 100 %. MS (m/e): 563,51 (MH^+).

II-174: N-(3-(3,6-điflopyridin-2-yl)-1-((cis)-3-ethoxycyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit



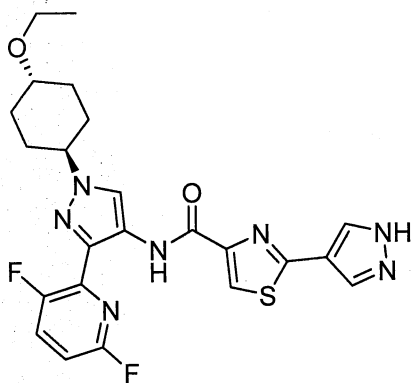
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,41 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). LCMS: Độ tinh khiết: 100 %. MS (m/e): 471,49 (MH^+).

II-175: N-(1-((cis)-4-ethoxycyclohexyl)-3-(3-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit



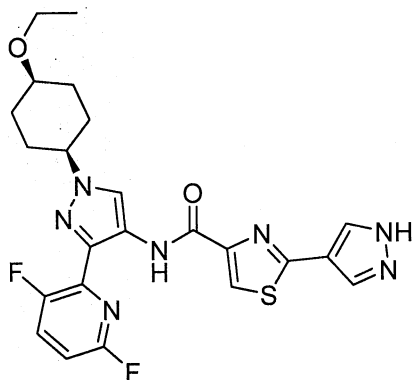
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,41 (s, 1H), 12,07 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,91 (m, 4H), 1,59 (m, 2H), 1,14 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H). LCMS: Độ tinh khiết: 100 %. MS (m/e): 481,55 (MH^+).

II-176: N-(3-(3,6-điflopyridin-2-yl)-1-((trans)-4-ethoxycyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit



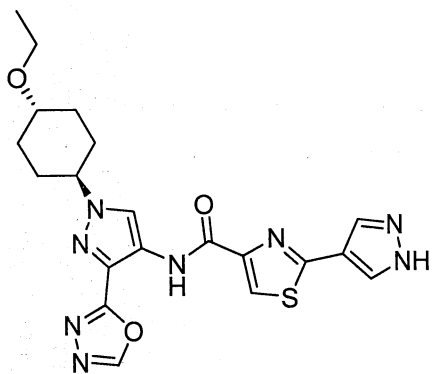
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,41 (s, 1H), 11,47 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,86 (m, 4H), 1,33 (m, 2H), 1,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS: Độ tinh khiết: 97,57 %. MS (m/e): 499,54 (MH^+).

II-177: N-(3-(3,6-diflopyridin-2-yl)-1-((cis)-4-etoxyxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit



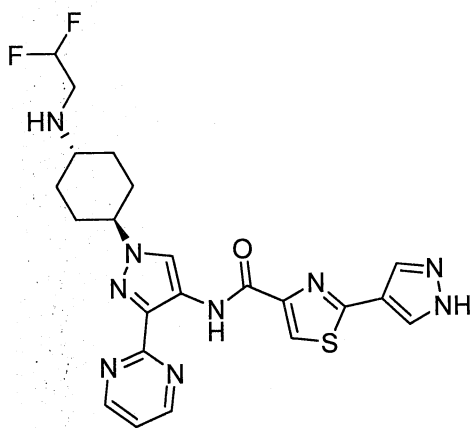
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,41 (s, 1H), 11,47 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,59 (m, 2H), 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS: Độ tinh khiết: 100 %. MS (m/e): 499,54 (MH^+).

II-178: N-(1-((1r,4r)-4-etoxyxyclohexyl)-3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit.



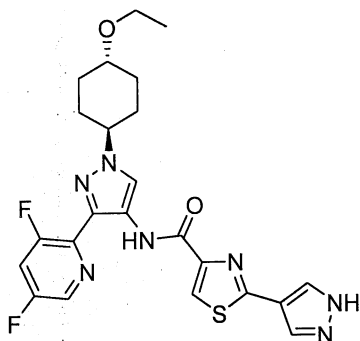
LCMS (m/z): 455,28 (MH^+).

II-179: N-(1-((1r,4r)-4-((2,2-difluoroethyl)amino)cyclohexyl)-3-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamide.



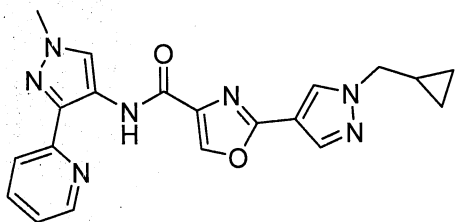
^1H NMR (DMSO d_6 , 300MHz): δ 13,42 (s, 1H), 11,93 (s, 1H), 8,98 (d, J = 6,7Hz, 2H), 8,50 (s, br, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 6,16-5,78 (m, 1H), 4,35-4,27 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 2H), 2,12-1,82 (m, 6H), 1,29-1,17 (m, 2H); LCMS (m/z): 500,18 (MH^+).

II-180: N-(3-(3,5-difluoropyridin-2-yl)-1-((1r,4r)-4-ethoxycyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamide.



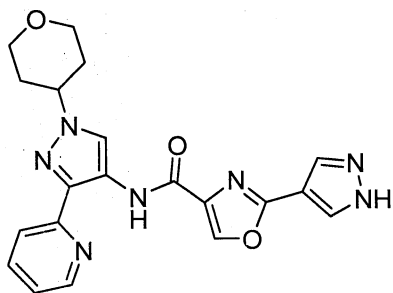
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,67 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,49 (s, 0H), 8,28 (s, 1H), 8,11 (ddd, $J = 11,3, 9,1, 2,4$ Hz, 1H), 4,31 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,47 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,08 (d, $J = 11,5$ Hz, 4H), 1,85 (q, $J = 12,3, 11,9$ Hz, 2H), 1,35 (q, $J = 10,7$ Hz, 2H), 1,10 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LCMS (m/z): 500,44 (MH^+).

III-1: 2-(1-(cyclopropylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-methyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)oxazol-4-carboxamit.



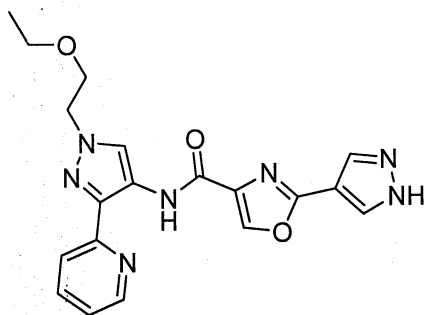
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,99 (s, 1H), 8,82 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,98 – 7,88 (m, 2H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 4,09 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,32 (m, 1H), 0,59 – 0,53 (m, 2H), 0,45 – 0,40 (m, 2H); LCMS: Độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 390,59 (MH^+).

III-2: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)oxazol-4-carboxamit.



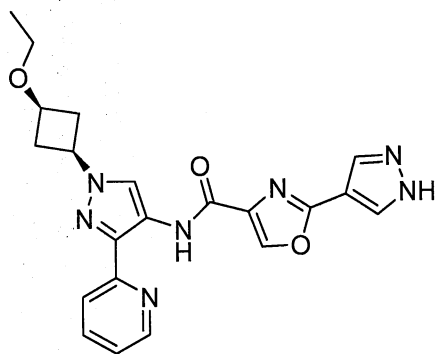
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,54 (s, 1H), 12,04 (s, 1H), 8,86 (ddd, $J = 5,0, 1,7, 0,9$ Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,61 – 8,49 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,26 – 8,08 (m, 1H), 8,04 – 7,98 (m, 1H), 7,93 (td, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 1H), 4,67 – 4,42 (m, 1H), 4,06 – 3,95 (m, 2H), 3,55 – 3,42 (m, 2H), 2,04 (h, $J = 5,0, 4,3$ Hz, 4H); MS (ESI) (m/z): 406 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

III-3: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)oxazol-4-carboxamit.



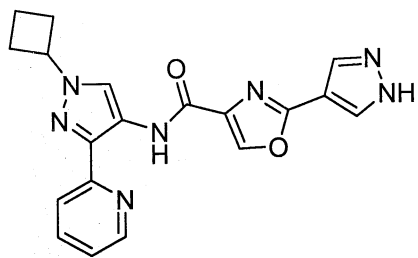
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,02 (s, 1H), 8,86 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 8,74 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,01 – 7,90 (m, 2H), 7,42 – 7,38 (m, 1H), 4,37 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,46 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 1,09 (t, J = 6,7 Hz, 3H); LCMS (m/z): 394,21 (MH^+).

III-4: N-(1-((1s,3s)-3-ethoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)oxazol-4-carboxamid.



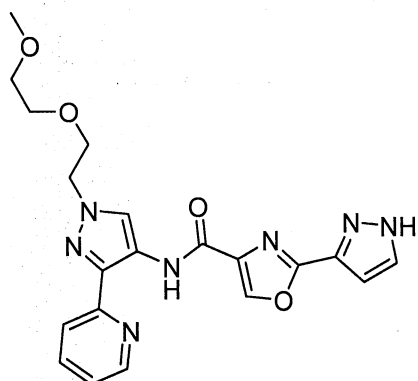
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,01 (s, 1H), 8,86 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,06 – 8,03 (m, 1H), 7,97 – 7,92 (m, 1H), 7,43 – 7,39 (m, 1H), 4,65 – 4,59 (m, 1H), 3,87 – 3,82 (m, 1H), 3,42 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,86 – 2,77 (m, 2H), 2,45 – 2,41 (m, 1H), 1,15 (t, J = 6,7 Hz, 3H); LCMS (m/z): 420,21 (MH^+).

III-5: N-(1-xyclobutyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)oxazol-4-carboxamid dưới dạng muối format.



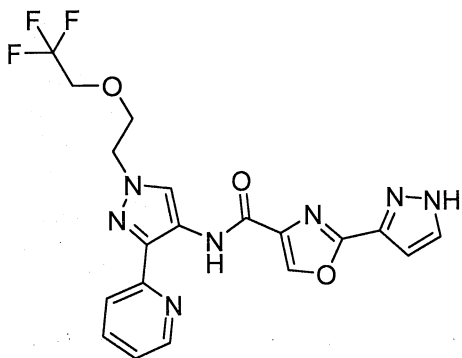
LCMS (m/z): 376,20 (MH^+).

III-6: N-(1-(2-(2-methoxyethoxy)ethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-3-yl)oxazol-4-carboxamid.



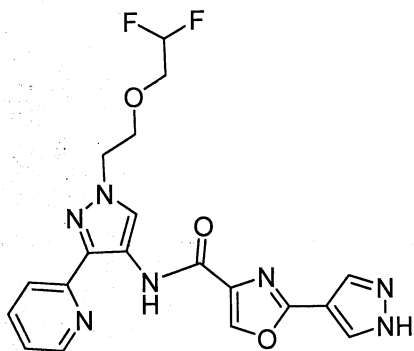
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,02 (s, 1H), 8,86 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,01 – 7,90 (m, 2H), 7,42 – 7,38 (m, 1H), 4,37 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,56 – 3,53 (m, 2H); 3,44 – 3,41 (m, 2H); 3,22 (s, 3H); LCMS (m/z): 424,24 (MH^+).

III-7: 2-(1H-pyrazol-3-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl)-1H-pyrazol-4-yl)oxazol-4-carboxamid.



^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,03 (s, 1H), 8,87 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,01 – 7,94 (m, 2H), 7,43 – 7,39 (m, 1H), 4,44 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,13 – 4,01 (m, 4H); LCMS (m/z): 448,17 (MH^+).

III-8: N-(1-(2-(2,2-difluoroethoxy)ethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)oxazol-4-carboxamid.



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,53 (s, 1H), 12,04 (s, 1H), 8,84 (ddd, $J = 5,0$, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,98 (dt, $J = 8,0$, 1,1 Hz, 1H), 7,89 (ddd, $J = 8,1$, 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,36 (ddd, $J = 7,4$, 4,9, 1,3 Hz, 1H), 6,11 (tt, $J = 54,9$, 3,7 Hz, 1H), 4,40 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,96 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,72 (td, $J = 15,2$, 3,7 Hz, 2H).

MS (ESI) (m/z): 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 24

IL23p19 cảm ứng LPS trong thử nghiệm tế bào THP-1 (được môi với $\text{IFN}\gamma$)

Nguyên liệu và thiết bị

Tế bào THP-1 (ATCC, Cat# TIB-202), dimethyl sulfoxit (DMSO) (Sigma-Aldrich, Cat# D2650), RPMI 1640 (Cellgro, Cat# 10-040-CM), huyết thanh thai bò (Sigma, Cat# F4135), albumin từ huyết thanh bò (BSA) (Sigma-Aldrich, Cat#A7906), LPS (typ huyết thanh K-235, Sigma, sản phẩm số L 2143), $\text{IFN}\gamma$ (Peprotech, Cat# 300-02)

Kháng thể bắt giữ: ELISA IL-23p19 ở người (e-Bioscience, Cat. # 14-7238-85), kháng thể phát hiện: IL-12(p40/p70) kháng người được biotinyl hóa ở chuột nhất sơ cấp (e-Bioscience, Cat. # 13-7129-85), streptavidin được liên hợp HRP thứ cấp (R&D Systems, Cat#DY998), 1x chất đệm rửa PBST (viên nén PBS-Tween) (VWR International, Cat#80058-558), chất đệm phong bế ELISA (PBS với 1% BSA), chất đệm pha loãng ELISA (PBS với 1% BSA), đĩa MaxiSorp Black Immuno đáy phẳng 384 giếng (Thermo Scientific, Cat# 12-565-346), đĩa nuôi cấy mô màu trắng đáy phẳng 384 giếng (Thermo Scientific, Cat# 12-565-343), chất nền phát quang hóa học Super Signal ELISA Pico (Thermo Scientific, Cat#37070), chất phản ứng Glo chuẩn độ tế bào (Promega, Cat#G7573), đối chứng dương, chất ức chế IKK2VI (Calbiochem, Cat#401483), máy rửa

đĩa AquaMax 4000 (Molecular Devices), thiết bị đo độ phát quang, máy đếm đa nhãn hiệu Wallac Victor2 1420.

Phương pháp

Kích thích tế bào THP-1:

Vào ngày 1, 50K/giếng tế bào THP-1 được cấy và được nuôi với IFN γ (50ng/ml) trong đĩa 384 giếng trong thời gian khoảng 18 giờ trong môi trường RPMI với 10% FBS. Vào ngày 2, hợp chất được pha loãng theo liên tiếp trong DMSO từ 5 mM trong dịch pha loãng 3 lần, và sau đó pha loãng 1:125 trong môi trường RPMI với 10% FBS. 50 μ l/giếng 2x hợp chất được bổ sung vào 50 μ l/giếng tế bào THP-1 (được nuôi với IFN γ) trong hai bản sao trong đĩa nuôi cấy mô 384 giếng. Các tế bào được ủ trước với hợp chất trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 37°C, 5 % CO $_2$ trước khi bổ sung 10 μ l/giếng 11x LPS để thu được nồng độ cuối cùng bằng 1 μ g/ml LPS. Ngày 3, sau khi kích thích trong thời gian 18 giờ ở nhiệt độ 37°C, 5 % CO $_2$, đĩa thử nghiệm được ly tâm và 70 μ l/giếng dịch nổi bề mặt được thu hoạch. Protein IL-23p19 trong 70 μ l/giếng của dịch nổi bề mặt được đo bằng ELISA kẹp, và 25 μ l/giếng chất phản ứng Glo chuẩn độ tế bào được bổ sung vào các tế bào còn lại để đo độ độc hợp chất.

ELISA kẹp IL-23p19 ở người:

Đĩa ELISA miễn dịch Maxisorp được phủ sẵn với 25 μ l/giếng của kháng thể bắt giữ kháng IL-23p19 (2,5 μ g/ml) trong PBS qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi rửa bằng 1x PBST, các đĩa được phong bế bằng cách sử dụng 100 μ l/giếng của 1% BSA trong PBS trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Rửa các đĩa ba lần bằng 1x PBST và bổ sung 70 μ l/giếng dịch nổi bề mặt. Ủ các đĩa ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ có lắc và rửa ba lần bằng 1x PBST. Bổ sung 25 μ l/giếng kháng thể phát hiện kháng IL-12(p40/p70) được gắn nhãn biotin (100 ng/ml) trong PBS với 1% BSA và ủ các đĩa ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ có lắc. Sau khi rửa ba lần bằng 1x PBST, bổ sung 25 μ l/giếng của streptavidin-HRP (1:200) trong PBS với 1% BSA và ủ các đĩa ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút có lắc. Rửa các đĩa ba lần bằng 1x PBST và bổ sung 25 μ l/giếng của chất nền phát quang hóa học Super Signal ELISA Pico. Đọc các đĩa bằng thiết bị đo độ phát quang, và nhập giá trị phát quang hóa học vào Athena (Rigel) để làm khớp đường cong, tính EC $_{50}$, và lưu trữ dữ liệu. Kết quả được thể hiện trên bảng 1.

Ví dụ 25

Sàng lọc hợp chất bằng cách sử dụng tế bào DC

Nguyên liệu

Tế bào PBMC ở người (All Cells, Cat No. PB002)

Môi trường sinh trưởng RPMI chứa 10% FBS

IFN γ (Peprotech, Cat No. 300-02)

GMCSF (Peprotech, Cat No. 300-03) và IL4 (Peprotech Cat No. 200-04)

Đĩa 96 giếng đáy trong màu trắng (Fisher, Cat No. 07-200-587, Corning #3903)

LPS (Tạo ra 2,5 mg/ml dung dịch gốc trong PBS) của Sigma Aldrich (Cat No. L2018-5MG)

Chất phản ứng Glo chuẩn độ tế bào (Promega, Cat No. G7573)

Đôi chứng dương, chất ức chế IKK2VI (Calbiochem, Cat No. 401483)

Quy trình

I. Sự biệt hóa của tế bào PBMC thành tế bào DC:

Tế bào PBMC ở người (400 triệu) thu được từ nhà cung cấp được chuyển vào bình thót cổ T-175 chứa 15 ml môi trường RPMI (10% FBS) và ủ trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 37°C. Sau 2 giờ, môi trường bao gồm tế bào nổi được hút ra cẩn thận và 12 ml môi trường RPMI mới (10% FBS) chứa GMCSF (100 ng/ml) và IL4 (20 ng/ml) được bổ sung, và bình thót cổ được giữ trong thiết bị ủ 37°C trong thời gian 7 ngày.

Sau 3 ngày, GMCSF mới (100 ng/ml) và IL4 (20 ng/ml) được bổ sung vào bình thót cổ và tiếp tục ủ. Sau 7 ngày, các tế bào biệt hóa đầy đủ được thu hoạch bằng cách quay lắng xuống (1200 vòng/phút/ 5 phút) và hút môi trường. Các tế bào được tạo huyền phù trong môi trường RPMI mới (10% FBS) chứa 50ng/ml IFN γ (1000 U/ml) và sau đó cho lên (50K/giếng trong 100 μ l) đĩa 96 giếng đáy trong màu trắng và để trong thiết bị ủ 37°C trong thời gian 24 giờ.

II. Bổ sung hợp chất:

Sau khi ủ 24 giờ, 100 μ l môi trường RPMI được bổ sung chứa 2X hợp chất thử nghiệm đã được cô trong mỗi giếng vào môi trường nuôi cấy tế bào nêu trên (nồng độ cuối cùng trở thành 1X) và các đĩa được ủ trước trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 37°C trước khi kích thích bằng LPS.

Sau khi ủ trước hợp chất trong 1 giờ, 10 μ l trong mỗi giếng của 20X dung dịch LPS đã được cô trong môi trường RPMI được bổ sung để thu được nồng độ cuối cùng bằng 1 μ g/ml. Lắc hỗn hợp và ủ các đĩa ở nhiệt độ 37°C trong thời gian 18 giờ nữa.

Thu hoạch cẩn thận 155 μ l dịch nổi bề mặt từ mỗi giếng (không chạm đầu vào đáy giếng) và bổ sung 50 μ l chất phản ứng Glo chuẩn độ tế bào vào 50 μ l/ giếng của đĩa nuôi cấy tế bào còn lại. Ủ hỗn hợp trong thời gian 1-2 phút trên thiết bị lắc và đọc đĩa về cường độ phát quang để xác định độ độc tế bào của hợp chất. Sử dụng dịch nổi bề mặt môi trường nuôi cấy tế bào thu gom được ở trên để tiến hành ELISA IL23 (65 μ l - dịch nổi bề mặt) và ELISA IL10 (90 μ l – dịch nổi bề mặt) như mô tả dưới đây.

Ví dụ 26

Quy trình ELISA IL-23 (p19/p40) ở người (e-Biosciences)

Nguyên liệu:

Đĩa màu trắng đục liên kết cao 96 giếng (của Pierce, Cat No. 15042);

1X PBS; 1X chất đệm rửa TBST;

Dung dịch phong bế: 0,5% Casein trong PBS (của BDH, Cat No. 440203H);

Dung dịch pha loãng: 1% BSA trong PBS (10% BSA của Fisher, Cat No. 37525);

Kháng thể bắt giữ: IL-23 (p19) kháng người ở chuột (e-Biosciences, Cat. No. 14-7238-85);

Kháng thể phát hiện: IL-12 (p40/p70) kháng người được biotinyl hóa ở chuột nhắt sơ cấp (e-biosciences, Cat No. 13-7129-85);

Streptavidin được liên hợp HRP thứ cấp (R&D Systems, Cat No. DY998);

IL-23 ở người (e-biosciences, Cat No. 34-8239) (Nồng độ bắt đầu đề nghị = 5 ng/ml trong môi trường nuôi cấy tế bào RPMI);

Dịch nổi bề mặt môi trường nuôi cấy tế bào (65 μ l từ tế bào THP-1 được nuôi với IFN γ (50 ng/ml – 1000 U/ml) và được kích thích bằng 0,01% SAC);

Chất nền phát quang hóa học SuperSignal ELISA Pico [Pierce, Cat No. 37069].

Phủ đĩa:

Bổ sung kháng thể bất giữ (2,5 μ g/ml) vào 10,5 ml PBS cộng 50 μ l kháng IL23 (p19). Trộn kỹ hỗn hợp và bổ sung 100 μ l dung dịch phủ vào mỗi giếng của đĩa màu trắng 96 giếng của Pierce. Phủ các giếng và ủ qua đêm ở nhiệt độ 4°C.

Phong bế các đĩa:

Các đĩa được phủ kháng thể kháng IL23 (p19) được rửa 2X bằng cách sử dụng TBST (sử dụng máy rửa đĩa) và được phong bế bằng cách sử dụng 200 μ l 0,5% Casein trong thời gian 1,5-2 giờ ở nhiệt độ trong phòng có lắc.

Bổ sung dịch nổi bề mặt và phát hiện:

Rửa các đĩa 2X bằng cách sử dụng TBST và chuyển dịch nổi bề mặt (65 μ l/giếng) vào đĩa 96 giếng đã được phong bế trước/ đã được phủ kháng thể IL23(p19) ở trên, và ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ có lắc.

Rửa các đĩa 4X bằng cách sử dụng TBST (máy rửa đĩa) và bổ sung 100 μ l/giếng dung dịch kháng thể phát hiện được điều chế từ 2 μ l kháng thể kháng IL-12 (p40/p70) được gắn nhãn biotin trong 11 ml dung dịch 1% BSA/PBS (pha loãng 1-5000). Ủ các đĩa trong thời gian 1 giờ có lắc ở nhiệt độ trong phòng.

Một lần nữa, rửa các đĩa 4X bằng TBST và bổ sung 100 μ l dung dịch Streptavidin được gắn nhãn HRP (R&D Systems) (10 μ l/ 10 ml dung dịch 1% BSA), và ủ các đĩa ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút nữa có lắc.

Sau 45 phút, rửa các đĩa bằng TBST 4X và bổ sung 100 μ l/ giếng chất nền phát quang hóa học Super Signal ELISA Pico của Pierce (3,5 ml A + 3,5 ml B + 3,5 ml nước MQ). Lắc các đĩa trong thời gian 1-2 phút sau đó đọc trên máy đọc đĩa.

Kết quả EC₅₀ từ các thử nghiệm được mô tả trong các ví dụ 24 và 26 được thể hiện trong các bảng từ 1 đến 3.

Bảng 1

Hợp chất	ELISA IL23-p19, Nhánh, LPS, 10pt, EC ₅₀ (μM)	ELISA IL23-p19, THP1-IFN γ , LPS, 10pt EC ₅₀ (μM)	Hợp chất	ELISA IL23-p19, Nhánh, LPS, 10pt EC ₅₀ (μM)	ELISA IL23-p19, THP1-IFN γ , LPS, 10pt EC ₅₀ (μM)
I-1	3,731	5,662	I-73	0,4102	0,697
I-3	0,3619	0,4237	I-74	0,1311	0,1514
I-4	0,6189	0,7126	I-75	0,0195	0,1024
I-5	0,136	0,0826	I-77	0,041	0,0504
I-6	0,9932	0,2635	I-78	0,1051	0,0784
I-7	0,3991	0,4334	I-80	2,06	2,223
I-8	0,4294	0,88	I-81	0,9595	0,1529
I-9	0,3092	0,281	I-82	0,7802	0,2052
I-10	3,271	21,94	I-83	0,0932	0,0348
I-11	5,192	4,845	I-84	0,0977	0,0423
I-12	1,05	0,5925	I-85	0,0196	0,0767
I-13	11,01	136,5	I-86	0,0637	0,0614
I-14	0,5714	1,246	I-87	0,1051	0,0433
I-15	2,2	2,232	I-89	0,0231	0,0166
I-16	0,4029	0,1249	I-91	0,0106	0,0122
I-17	0,4244	0,285	I-93	0,008	0,0108
I-18	1,197	0,5139	I-95	0,0338	0,0678
I-19	0,3368	0,3	I-97	0,0329	0,0362
I-20	0,1945	0,1666	I-99	0,0156	0,018
I-21	0,4582	0,2013	I-101	0,0501	0,0143
I-22	1,552	0,2036	I-103	0,0554	0,031
I-23	0,0372	0,0217	I-105	0,0265	8888
I-24	7777	4,218	I-106	1,221	18,89
I-25	0,0441	0,0571	I-107	0,3054	0,8602
I-26	0,2755	1,323	I-108	0,7298	0,4911
I-27	0,0158	0,1594	I-109	0,0221	0,1041
I-28	0,0218	0,0497	I-110	0,3881	0,2792
I-29	0,0972	0,2064	I-111	0,0268	0,0291
I-30	0,0589	0,038	I-112	0,0407	0,0428
I-31	1,253	6,289	I-133	0,3865	0,0806
I-32	0,083	0,0288	I-114	0,0616	0,0493
I-34	0,0144	0,0138	I-115	0,3649	0,0913
I-35	0,5201	0,0633	I-116	0,2182	0,2265
I-37	0,0174	0,1439	I-117	0,0257	0,2837
I-38	0,0582	0,1721	I-118	0,1607	0,0681
I-39	4,317	1,953	I-119	0,4303	0,1535
I-41	3,945	2,568	I-120	0,0948	0,0528
I-43	9999	4464	I-122	9999	3,764
I-45	5,449	1,084	I-124	0,1012	0,0534
I-47	0,3271	0,3924	I-126	0,0215	0,0819
I-48	7,505	5,518	I-128	0,0604	0,1339
I-50	3,506	14,24	I-130	0,023	0,0483

I-52	9999	1,378	I-132	0,1028	0,0812
I-54	1,575	0,617	I-134	0,091	0,0296
I-55	0,8006	1,204	I-136	0,0878	0,0448
I-56	7,718	0,1562	I-138	0,6863	0,9263
I-58	27,53	2,812	I-140	0,224	0,7994
I-60	0,0338	0,1745	I-142	0,0262	0,0689
I-62	0,1148	0,0481	I-144	0,0343	0,078
I-64	0,3663	0,0777	I-146	0,3704	0,1494
I-65	0,1993	0,0543	I-148	0,11	0,1732
I-67	0,0041	0,0723	I-150	0,2258	0,0648
I-69	0,3249	1,249	I-152	0,0716	0,0319
I-70	0,0283	0,3662	I-154	1,392	0,0575
I-71	0,0225	0,0265	I-156	0,1052	0,0595
I-72	0,005	0,0568			

Bảng 2

Hợp chất	ELISA IL23-p19, Nhánh, LPS, 10pt, EC ₅₀ (μM)	ELISA IL23-p19, THP1-IFNy, LPS, 10pt EC ₅₀ (μM)	Hợp chất	ELISA IL23-p19, Nhánh, LPS, 10pt EC ₅₀ (μM)	ELISA IL23-p19, THP1-IFNy, LPS, 10pt EC ₅₀ (μM)
II-1	0,7791	0,1288	II-85	0,2866	0,0499
II-2	0,2981	0,1962	II-86	5,782	0,1372
II-3	0,3707	0,1976	II-87	Không được thử nghiệm	0,6147
II-4	0,3066	0,0861	II-88	0,3898	0,0965
II-5	0,157	0,0902	II-89	1,127	0,5891
II-6	6,888	0,0874	II-90	0,2176	0,176
II-7	9999	6,087	II-91	9999	Không được thử nghiệm
II-8	9999	9999	II-92	0,2583	Không được thử nghiệm
II-10	0,0105	0,0226	II-93	9999	0,1087
II-11	0,0623	0,05	II-94	0,0333	0,3106
II-12	0,0616	0,1353	II-95	6,225	2,25
II-13	10,39	4,799	II-96	0,4566	0,0837
II-14	0,0057	0,0434	II-97	9999	4183028
II-15	0,0096	0,0064	II-98	9999	24,64
II-16	0,5254	0,121	II-99	0,9888	0,4203
II-18	0,0314	0,3009	II-100	0,2259	0,0561
II-19	3,508	4,006	II-101	0,0355	0,023
II-21	0,5689	0,3147	II-102	0,0554	0,0619
II-23	16,29	4,761	II-103	9999	8,08
II-25	0,1704	0,1465	II-105	7777	5,546
II-26	0,1125	0,0771	II-107	2,309	1,503
II-27	0,3314	0,0741	II-109	0,3273	0,1399

II-28	0,063	0,2757	II-111	0,0343	0,0651
II-29	0,2482	0,1349	II-113	0,2881	0,0844
II-31	0,7993	0,1701	II-115	0,1593	0,0438
II-32	0,191	0,3608	II-117	0,1065	0,0566
II-34	0,0557	0,0861	II-118	0,2115	0,1086
II-35	0,2922	0,2064	II-120	1,17	0,6641
II-36	0,2412	0,1649	II-121	0,0444	0,0986
II-37	0,1927	0,1293	II-122	0,3037	0,2131
II-38	0,7712	0,5055	II-123	0,1489	0,0271
II-39	0,1778	0,1672	II-125	27,27	1,241
II-41	0,0188	0,0413	II-127	0,081	0,0487
II-43	0,0502	0,0278	II-128	2,475	1,152
II-45	0,1292	0,1287	II-129	9999	0,377
II-47	3,207	1,166	II-130	0,0898	0,056
II-49	0,0812	0,238	II-131	9,359	0,3602
II-51	26,62	3,609	II-132	0,9242	0,2242
II-52	7777	6,158	II-133	1,521	0,313
II-53	7777	24,07	II-134	0,225	0,1021
II-54	0,1887	0,1706	II-136	10,67	1,216
II-55	0,0435	0,0749	II-137	9999	0,206
II-57	0,0854	0,0418	II-138	9999	9999
II-58	0,112	0,1303	II-139	9999	9999
II-59	0,2156	0,4225	II-140	0,0323	0,0308
II-60	0,0533	0,0473	II-141	0,0517	0,2509
II-61	0,0504	0,0225	II-143	0,0164	0,0308
II-62	Không được thử nghiệm	6,477	II-145	0,0784	0,066
II-63	5,447	20,76	II-147	0,0987	0,0574
II-65	0,0489	0,0373	II-149	0,0568	0,0343
II-66	0,2438	0,1057	II-151	0,0622	0,0649
II-67	9999	26,22	II-153	0,1411	0,7485
II-68	9999	5011	II-155	0,0612	0,3993
II-69	9999	5014	II-157	0,5641	0,0615
II-70	1,016	1,865	II-158	0,0921	0,1445
II-71	10,39	49,57	II-160	0,0385	0,0267
II-72	0,1399	1,139	II-161	0,4821	0,1124
II-73	0,3429	0,3691	II-163	0,3477	0,1087
II-74	0,4046	0,4006	II-164	0,9118	0,1106
II-75	0,5369	2,493	II-165	0,0454	0,0444
II-76	0,0475	0,0524	II-167	0,0962	0,0949
II-77	0,1457	0,1471	II-169	0,4098	0,042
II-78	0,0799	0,1651	II-170	0,0904	0,0491
II-79	0,0152	0,0758	II-172	0,0242	0,013
II-80	0,2467	0,0495	II-173	0,3137	0,0414
II-81	0,1707	0,019	II-174	0,0708	0,0821
II-82	0,176	0,0387	II-178	0,0373	0,1193

II-83	0,2411	0,0863	II-179	0,0748	0,0125
II-84	0,3039	0,085	II-180	0,2629	0,0802

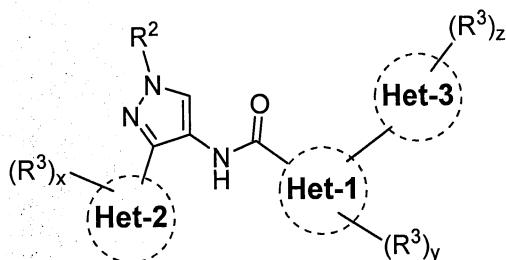
Bảng 3

Hợp chất	ELISA IL23-p19, Nhánh, LPS, 10pt, EC ₅₀ (μM)	ELISA IL23-p19, THP1-IFN γ , LPS, 10pt EC ₅₀ (μM)	Hợp chất	ELISA IL23-p19, Nhánh, LPS, 10pt EC ₅₀ (μM)	ELISA IL23-p19, THP1-IFN γ , LPS, 10pt EC ₅₀ (μM)
III-1	Không được thử nghiệm	20,34	III-5	0,071	0,2702
III-2	0,1347	0,0399	III-6	0,2171	0,2377
III-3	0,1704	0,2433	III-7	0,4512	0,0853
III-4	0,0369	0,0434	III-8	0,161	0,4003

Dựa vào nhiều phương án có thể có mà nguyên tắc của sáng chế được bộc lộ có thể được áp dụng cho chúng, cần nhận thức rằng các phương án được minh họa chỉ là các ví dụ được ưu tiên của sáng chế và không được coi là làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Hơn nữa, phạm vi của sáng chế được xác định bởi các yêu cầu bảo hộ dưới đây. Do đó, các tác giả sáng chế yêu cầu bảo hộ cho sáng chế của họ tất cả đối tượng thuộc phạm vi của các yêu cầu bảo hộ này.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức:



hoặc muối của nó, trong đó:

R^2 là H, nhóm béo được thế hoặc không được thế, nhóm béo khác loại được thế hoặc không được thế, nhóm dị vòng béo khác loại được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, amit, heterocyclyl được thế hoặc không được thế hoặc nhóm béo chứa nhóm aryl được thế hoặc không được thế;

mỗi R^3 độc lập là H, nhóm béo được thế hoặc không được thế, halogen, nhóm béo khác loại được thế hoặc không được thế, -O-nhóm béo được thế hoặc không được thế, heterocyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, nhóm béo chứa nhóm aryl được thế hoặc không được thế, -O-heterocyclyl được thế hoặc không được thế, hydroxyl, nitro, xyano, carboxyl, carboxyl este, axyl, amit, amino, sulfonyl, sulfonamit, sulfanyl, sulfinyl, haloalkyl, alkylphosphat, hoặc alkylphosphonat, trong đó R^3 không phải là pyridinyl;

x nằm trong khoảng từ 1 đến 6;

y nằm trong khoảng từ 1 đến 6;

z nằm trong khoảng từ 1 đến 6;

Het-1 là furyl, thiazolyl hoặc oxazolyl;

Het-2 là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh; và

Het-3 là pyrazolyl

trong đó phần tử thế để thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên nguyên tử cacbon no ở nhóm hoặc gốc cụ thể là $-R^{60}$, halo, $=O$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-N(R^{80})_2$, haloalkyl, perhaloalkyl, $-CN$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3^-M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3^-M^+$,

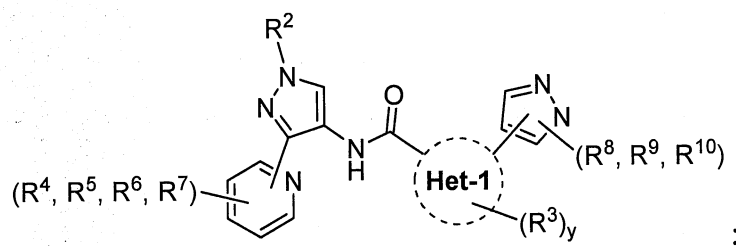
-OSO₃R⁷⁰, -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂, -P(O)(O⁻)₂M²⁺, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂⁻M⁺, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)N(R⁸⁰)₂, -C(NR⁷⁰)(R⁸⁰)₂, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂⁻M⁺, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂⁻M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ và -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂, trong đó R⁶⁰ là C₁₋₆alkyl được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 OH; mỗi R⁷⁰ đối với mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro hoặc R⁶⁰; mỗi R⁸⁰ đối với mỗi lần xuất hiện độc lập là R⁷⁰ hoặc theo cách khác, hai nhóm R⁸⁰, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn với, tạo thành heteroalicyclic có từ 3 đến 7 cạnh mà tùy ý bao gồm từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại bổ sung giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ O, N và S, trong đó N tùy ý có sự thế H hoặc C₁-C₃alkyl; và mỗi M⁺ là đối ion với điện tích dương đơn thực;

phần tử thế để thay thế nguyên tử hydro trên nguyên tử cacbon chưa no trong nhóm chứa các cacbon chưa no là -R⁶⁰, halo, -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁻M⁺, -N(R⁸⁰)₂, perhaloalkyl, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₃⁻M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₃⁻M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -PO₃⁻²(M⁺)₂, -PO₃⁻²M²⁺, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂⁻M⁺, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂⁻M⁺, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂⁻M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ hoặc -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂, where R⁶⁰, R⁷⁰, R⁸⁰ và M⁺ như được xác định trước đó, với điều kiện là trong mỗi trường hợp của alken hoặc alkyn được thế, các phần tử thế này không phải là -OM⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, hoặc -S⁻M⁺; và

phần tử thế để thay thế nguyên tử hydro trên nguyên tử nitơ trong nhóm chứa nguyên tử nitơ này là -R⁶⁰, -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁻M⁺, -N(R⁸⁰)₂, perhaloalkyl, -CN, -NO, -NO₂, -S(O)₂R⁷⁰, -SO₃⁻M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OS(O)₂R⁷⁰, -OSO₃⁻M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -PO₃⁻²(M⁺)₂, -PO₃⁻²M²⁺, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ hoặc -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂, trong đó R⁶⁰, R⁷⁰, R⁸⁰ và M⁺ là như được xác định trước đó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Het-2 là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, oxadiazolyl, hoặc thiazolyl.

3. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, trong đó hợp chất này có công thức:



mỗi R^4 , R^5 , R^6 và R^7 độc lập là H, nhóm béo được thế hoặc không được thế, halogen, haloalkyl, nhóm béo khác loại được thế hoặc không được thế, alkoxy, heterocyclyl được thế hoặc không được thế, hoặc -O-heterocyclyl được thế hoặc không được thế;

mỗi R^8 và R^9 độc lập là H, halogen, haloalkyl, hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; và

R^{10} là H, nhóm béo được thế hoặc không được thế, nhóm béo khác loại được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, -O-nhóm béo được thế hoặc không được thế, nhóm béo chứa nhóm aryl được thế hoặc không được thế, heterocyclyl được thế hoặc không được thế, sulfonyl, nitro, OH, haloalkyl, carboxyl este, xyano, axyl, amino, alkyl phosphat hoặc alkylphosphonat.

4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó:

R^2 là R^a , R^b , R^a được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R^b , R^a được thế bằng R^b và R^c , R^a được thế bằng R^c , $-(CR^aR^a)_n-R^a$, $-(CH_2)_n-R^a$, $-(CR^aR^a)_n-R^b$ hoặc $-(CH_2)_n-R^b$;

mỗi R^4 , R^5 , R^6 và R^7 độc lập là R^a , R^b , R^a được thế bằng R^c , $-OR^a$, $-O-(CR^aR^a)_p-R^b$;

R^{10} là R^a , R^b , R^a được thế bằng $-OP(O)(R^f)_2$, R^a được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R^b , R^a được thế bằng R^c , R^a được thế bằng $-P(O)(R^f)_2$, aralkyl, $-(CR^aR^a)_n-R^a$, $-(CH_2)_n-R^a$ hoặc $-C(O)C(R^a)_2NR^aR^b$

n là 1, 2 hoặc 3;

p là 1, 2 hoặc 3;

R^a đối với mỗi lần xuất hiện độc lập là H, D, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkenyl hoặc C_{3-6} heteroalkyl;

R^b đối với mỗi lần xuất hiện độc lập là $-OH$, $-CF_3$, $-OR^c$, $-NR^dR^d$, $-C(O)OH$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^dR^d$ hoặc halogen;

R^c đối với mỗi lần xuất hiện độc lập là $C_{1-6}alkyl$, $C_{3-6}xycloalkyl$, $C_{3-6}heteroalixyclyl$, $aralkyl$, $C_{1-6}alkyl$ được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R^e , $C_{3-6}xycloalkyl$ được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R^e , hoặc $C_{3-6}heteroalixyclyl$ được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R^e ;

R^d đối với mỗi lần xuất hiện độc lập là H , $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl$ được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R^e , $C_{3-6}xycloalkyl$, $C_{3-6}xycloalkyl$ tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R^e , hoặc hai nhóm R^d cùng với nitơ gắn vào đó tạo thành gốc $C_{3-6}heteroalixyclyl$ tùy ý được thế bằng $C_{1-6}alkyl$, chẳng hạn như morpholinyl, piperidinyl, N-methylpiperidinyl hoặc pyrrolidinyl;

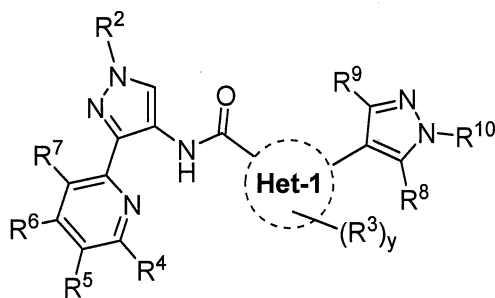
R^e đối với mỗi lần xuất hiện độc lập là halogen, $C_{1-6}alkyl$, $C_{3-6}xycloalkyl$, $C_{3-6}heteroalixyclyl$, $C_{1-6}alkyl-OH$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$ hoặc $-O-aralkyl$;

R^f đối với mỗi lần xuất hiện độc lập là $-OR^a$, $-O^+M^+$ hoặc $-O^-[M^{2+}]_{0,5}$;

mỗi M^+ độc lập là ion kim loại kiềm hoặc ion amoni; và

M^{2+} là ion kim loại kiềm thổ.

5. Hợp chất theo điểm 3 hoặc điểm 4, trong đó hợp chất này có công thức:



trong đó:

R^{10} là H , alkyl được thế hoặc không được thế, carboxyl este, axyl, alkyl phosphat, alkyl phosphonat, heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế hoặc aralkyl được thế hoặc không được thế.

6. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 5, trong đó:

R^5 là H , F , CF_3 , metoxy, morpholin-4-yl, 1-methylpiperidin-4-yl, $-O-CH_2C(CH_3)_2OH$, hoặc $-O-(oxetan-3-yl)$;

mỗi R^4 , R^6 và R^7 độc lập là H , F hoặc CF_3 ; hoặc

tổ hợp của chúng,

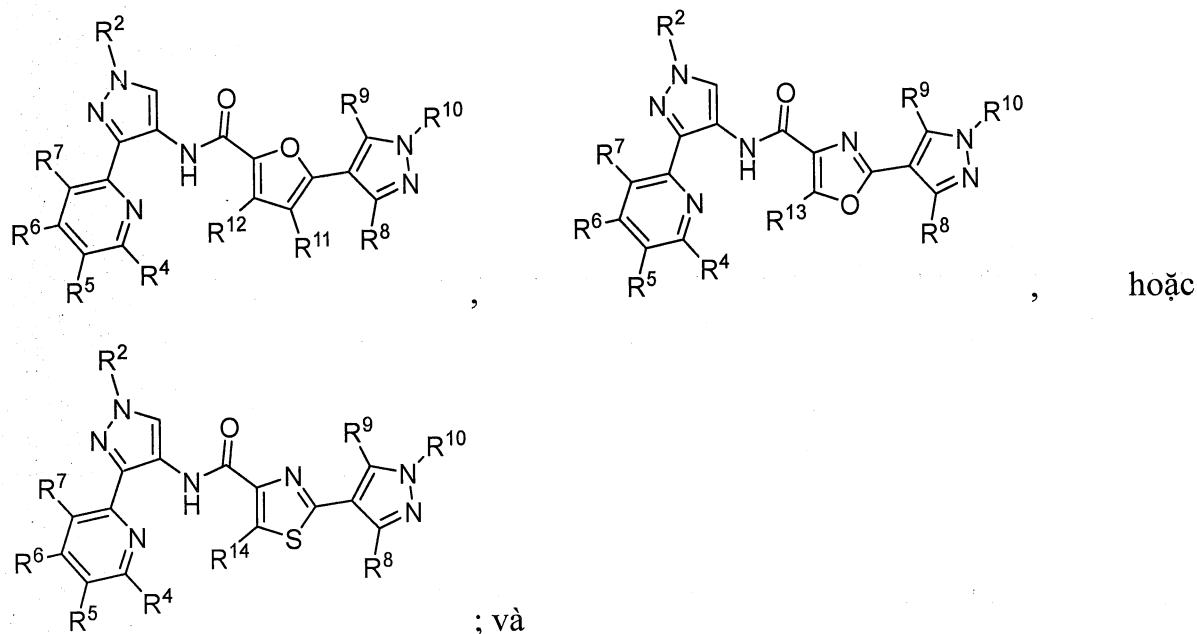
tốt hơn là trong đó

R^3 là H;

R^2 là H, alkyl được thế hoặc không được thế, nhóm béo vòng được thế hoặc không được thế, nhóm béo khác loại được thế hoặc không được thế, hoặc nhóm dị vòng béo khác loại được thế hoặc không được thế; và

R^{10} là H, alkyl được thế hoặc không được thế, carboxyl este, axyl, alkyl phosphat, alkyl phosphonat hoặc aralkyl được thế hoặc không được thế.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 6, trong đó hợp chất này có công thức được chọn từ:



mỗi R^{11} , R^{12} , R^{13} và R^{14} độc lập là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó R^2 bao gồm xyclobutyl, azetidiny, morpholiny, 4-metylpiperaziny, oxetany, tetrahydrofurany, tetrahydropyrany, hoặc tổ hợp của chúng.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó:

R^2 là H, metyl, điflometyl, trifloetyl, isopropyl, tetrahydropyrany, tetrahydrofurany, oxetany, N-*tert*-butyloxycacbonyl azetidín-3-yl, 3-metyoxy xyclobutyl, 3-benzyloxyxyclobutyl, 3-etyloxy xyclobutyl, 3-isopropyl xyclobutyl, 3-hydroxy

xyclobutyl, 4-etoxy xyclohexyl, 4-hydroxy xyclohexyl, 4-((2,2-difloetyl)amino)xyclohexyl, 3-etyloxy xyclopentyl, hoặc 3-hydroxy xyclopentyl.

10. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ:

I-1: N-(1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit 2,2,2-trifloaxetat;

I-2: N-(1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-3: N-(1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-4: *tert*-butyl 4-(5-((1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat;

I-5: N-(1-(2-metoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-6: axit N-(1-(2-metoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit formic;

I-7: N-(1-(2-metoxyetyl)-3-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-8: N-(1-(2-metoxyetyl)-3-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-9: N-(1-(2-metoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-10: *di-tert*-butyl ((4-(5-((1-(2-metoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl) phosphat;

I-11: *tert*-butyl ((4-(5-((1-(2-metoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl) hydro phosphat;

I-12: (4-(5-((1-(2-metoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat;

I-13: N-(1-(2-metoxýetyl)-3-(pyridín-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3-(triflometýl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-14: natri (4-(5-((1-(2-metoxýetyl)-3-(pyridín-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoýl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat;

I-15: N-(1-(2-hydroxyetyl)-3-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-16: N-(1-(2-(2-metoxýetoxý)etyl)-3-(pyridín-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-17: muôi N-(1-(2-(2-metoxýetoxý)etyl)-3-(pyridín-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit hydroclorua;

I-18: N-(1-(2-(2-metoxýetoxý)etyl)-3-(pyridín-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-19: 1-(isobutyryloxy)etyl 4-(5-((1-(2-metoxýetyl)-3-(pyridín-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoýl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat;

I-20: *tert*-butyl (S)-(1-(4-(5-((1-(2-metoxýetyl)-3-(pyridín-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoýl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-yl)carbamát;

I-21: 1-metylxcyclopropyl 4-(5-((1-(2-metoxýetyl)-3-(pyridín-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoýl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat;

I-22: 1-((4-metoxýbenzyl)oxy)-2-metylpropan-2-yl 4-(5-((1-(2-metoxýetyl)-3-(pyridín-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoýl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat;

I-23: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridín-2-yl)-1-(tetrahydro-2H-pýran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-24: 5-(5-nitro-1H-pýrol-3-yl)-N-(1-(propoxýmetyl)-3-(pyridín-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-25: N-(1-(oxetan-3-yl)-3-(pyridín-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-26: 5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(oxetan-3-yl)-3-(pyridín-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-27: N-(1-((1,3-trans)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-28: N-(1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-29: N-(1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-30: 5-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(oxetan-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-31: N-(1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-32: N-(1-((1,3-cis)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-33: N-(1-((1s,3s)-3-(dimetylamino)xyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-34: N-(1-((1s,3s)-3-(dimetylamino)xyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-35: muóí bis-natri (4-(5-((1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoýl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat;

I-36: (4-(5-((1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoýl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat;

I-37: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-38: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-39: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-40: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-41: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-42: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-43: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1-isopentyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-44: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1-isopentyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-45: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-46: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-47: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-48: 5-(1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-49: 5-(1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-50: N-(2-(2-metoxietoxy)etyl)-5-(1-(2-(2-metoxietoxy)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(2-(2-metoxietoxy)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-51: N-(2-(2-metoxietoxy)etyl)-5-(1-(2-(2-metoxietoxy)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(2-(2-metoxietoxy)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-52: 5-(1-(2-(2-metoxietoxy)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(2-(2-metoxietoxy)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-53: 5-(1-(2-(2-metoxietoxy)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(2-(2-metoxietoxy)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-54: (4-(5-((1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoil)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat;

I-55: natri (4-(5-((1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat;

I-56: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-57: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-58: 5-(3,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-59: 5-(3,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-60: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-61: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-62: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-63: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-64: N-(1-(2-(2-metoxyetoxy)etyl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-65: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-66: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-67: N-{1-Metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, muối format;

I-68: 5-(1-Metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-{1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}furan-2-carboxamit;

I-69: 5-(1-Metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-N-{1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl}furan-2-carboxamit, muối format;

I-70: *tert*-Butyl-3-[4-{5-(1*H*-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamido}-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]azetidín-1-carboxylat, muối format;

I-71: N-{1-(3-Metoxycyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl}-5-(1*H*-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, muối format, đồng phân Cis;

I-72: N-{1-(3-Metoxycyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl}-5-(1*H*-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, đồng phân Cis;

I-73: N-{1-(3-Benzylloxy)cyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl}-5-(1*H*-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, đồng phân Trans;

I-74: *tert*-Butyl-3-[4-{5-(1*H*-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamido}-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]azetidín-1-carboxylat;

I-75: N-(1-((1*s*,3*s*)-3-metoxycyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(1*H*-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-76: N-(1-((1*s*,3*s*)-3-metoxycyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(1*H*-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-77: N-{1-Metyl-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl}-5-(1*H*-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, bazơ tự do;

I-78: N-{1-(Azetidín-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl}-5-(1*H*-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, muối TFA;

I-79: N-{1-(Azetidín-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl}-5-(1*H*-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-80: Di-*tert*-butyl-[[4-{4-(5-((1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl}metyl] phosphat;

I-81: [4-{5-((1-Metyl-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl}-1*H*-pyrazol-1-yl]metyl dihydro phosphat;

I-82: natri [4-{5-((1-Metyl-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamoyl)furan-2-yl}-1*H*-pyrazol-1-yl]metyl phosphat;

I-83: N-{1-(1-Axetylazetidin-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, bazo tır do;

I-84: 3-[4-{5-(1H-Pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamido}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(*tert*-butyl)azetidin-1-carboxamit, bazo tır do;

I-85: 3-[4-{5-(1H-Pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamido}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-isopropylazetidin-1-carboxamit, bazo tır do;

I-86: 3-[4-{5-(1H-Pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamido}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-propylazetidin-1-carboxamit, bazo tır do;

I-87: 3-[4-{5-(1H-Pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamido}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-xyclopropylazetidin-1-carboxamit, muoi format;

I-88: 3-[4-{5-(1H-Pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamido}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-xyclopropylazetidin-1-carboxamit;

I-89: N-[1-{1-(xyclopropanacacbonyl)azetidin-3-yl}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, muoi format;

I-90: N-[1-{1-(xyclopropanacacbonyl)azetidin-3-yl}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-91: N-[1-{1-Pivaloylazetidin-3-yl}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, muoi format;

I-92: N-[1-{1-Pivaloylazetidin-3-yl}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-93: 5-(1H-Pyrazol-4-yl)-N-{3-(pyridin-2-yl)-1-(pyrolidin-1-cacbonyl)azetidin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, muoi format;

I-94: 5-(1H-Pyrazol-4-yl)-N-{3-(pyridin-2-yl)-1-(pyrolidin-1-cacbonyl)azetidin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-95: N-[1-{1-Isobutyrylazetidin-3-yl}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, muoi format;

I-96: N-[1-{1-Isobutyrylazetidin-3-yl}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-97: N-(1H-Pyrazol-4-yl)-N-{3-(pyridin-2-yl)-1-{1-(2,2,2-trifluoetyl)azetidin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl}furan-2-carboxamit, muôi TFA;

I-98: N-(1H-Pyrazol-4-yl)-N-{3-(pyridin-2-yl)-1-{1-(2,2,2-trifluoetyl)azetidin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl}furan-2-carboxamit;

I-99: N-[1-{1-Butyrylazetidin-3-yl}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, muôi format;

I-100: N-[1-{1-Butyrylazetidin-3-yl}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-101: N-{1-(1-Metylazetidin-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, muôi format;

I-102: N-{1-(1-Metylazetidin-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-103: N-[1-{1-(2,2-đifloxyclopropan-1-cacbonyl)azetidin-3-yl}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit, muôi format;

I-104: N-[1-{1-(2,2-đifloxyclopropan-1-cacbonyl)azetidin-3-yl}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-105: N-(1-metyl-3-(5-morpholinopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-106: N-(1-metyl-3-(5-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-107: N-(3-(5-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyridin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-108: N-(1-metyl-3-(5-(oxetan-3-yloxy)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-109: N-(3-(5-metoxypyridin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-110: N-(1-isopropyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-111: N-(1-(2-morpholinoethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-112: N-(1-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-113: 5-(1H-pyrazol-3-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-114: N-(1-((1s,3s)-3-isopropoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-115: N-(1-(difluoromethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-116: N-(1-((1s,3s)-3-ethoxyxyclobutyl)-3-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-117: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(2,2,2-trifluoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-118: N-(1-(2-ethoxyethyl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-119: N-(1-(2-ethoxyethyl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-120: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(tetrahydrofuran-3-yl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-121: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(tetrahydrofuran-3-yl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-122: 5-(1-xyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-xyclobutyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit 2,2,2-trifluoacetat;

I-123: 5-(1-xyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-xyclobutyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-124: N-(1-((1s,4s)-4-hydroxyxyclohexyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-125: N-(1-((1s,4s)-4-hydroxyxyclohexyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-126: N-(1-((1r,4r)-4-hydroxyxyclohexyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-127: N-(1-((1r,4r)-4-hydroxyxyclohexyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-128: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(3-(2,2,2-trifloetoxy)xyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-129: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(3-(2,2,2-trifloetoxy)xyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-130: N-(1-((1r,4r)-4-etoxyxyclohexyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-131: N-(1-((1r,4r)-4-etoxyxyclohexyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-132: N-(1-((1S,3R)-3-etoxyxyclopentyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-133: N-(1-((1S,3R)-3-etoxyxyclopentyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-134: N-(1-((1S,3R)-3-hydroxyxyclopentyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-135: N-(1-((1S,3R)-3-hydroxyxyclopentyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-136: N-(1-((1S,3S)-3-hydroxyxyclopentyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-137: N-(1-((1S,3S)-3-hydroxyxyclopentyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-138: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(5-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-139: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(5-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-140: N-(1-((1S,3R)-3-etoxy-2-floxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-141: N-(1-((1S,3R)-3-etoxy-2-floxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-142: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(3-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-143: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(3-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-144: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(6-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-145: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(6-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-146: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-147: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-148: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(4-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-149: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(4-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-150: N-(3-(6-flopyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-151: N-(3-(6-flopyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-152: N-(3-(3-flopyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-153: N-(3-(3-flopyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xcyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-154: N-(1-((1r,4r)-4-etoxyxcyclohexyl)-3-(3-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit format;

I-155: N-(1-((1r,4r)-4-etoxyxcyclohexyl)-3-(3-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

I-156: N-(3-(3,6-diflopyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-etoxyxcyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)furan-2-carboxamit;

II-1: N-(1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-2: 1-(isobutyryloxy)etyl 4-(4-((1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyle)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat;

II-3: *tert*-butyl (R)-(3-metyl-1-(4-(4-((1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyle)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-oxobutan-2-yl)carbamit;

II-4: 2-(1-((5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-5: 1-metylxcyclopropyl 4-(4-((1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyle)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat;

II-6: 1-((4-metoxybenzyl)oxy)-2-metylpropan-2-yl 4-(4-((1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyle)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat;

II-7: dietyl ((4-(4-((1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyle)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)phosphonat;

II-8: natri ((4-(4-((1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyle)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)phosphonat;

II-9: axit ((4-(4-((1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyle)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)phosphonic;

II-10: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-11: N-(1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-12: N-(1-((1,3-trans)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-13: N-(1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-14: N-(1-((1,3-cis)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-15: N-(1-((1s,3s)-3-(dimetylamino)xyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-16: muối bis-natri (4-(4-((1-((1,3-cis)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat;

II-17: (4-(4-((1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat;

II-18: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit, muối của axit formic;

II-19: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit, muối của axit formic;

II-20: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-21: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit, muối của axit formic;

II-22: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-23: 2-(3,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit, muối của axit formic;

II-24: 2-(3,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-25: *N*-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-26: *N*-(1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-27: 2-(3-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-28: *N*-(1-(2-metoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-29: *N*-(1-(2-metoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(3-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit, muối của axit formic;

II-30: *N*-(1-(2-metoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(3-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-31: *N*-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(3-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-32: 2-(1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-33: 2-(1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-34: *N*-(1-(oxetan-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-35: (4-(4-((1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat;

II-36: natri (4-(4-((1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl phosphat;

II-37: *N*-(1-(2-(2-metoxyetoxy)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-38: kali (4-(4-((1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl phosphat;

II-39: N-(1-(2-(2-metoxýetoxý)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-40: N-(1-(2-(2-metoxýetoxý)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-41: 2-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(oxetan-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit, muối của axit formic;

II-42: 2-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(oxetan-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-43: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-44: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-45: 2-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-46: 2-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-47: N-(1-((3-(hydroxymetyl)oxetan-3-yl)metyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-48: N-(1-((3-(hydroxymetyl)oxetan-3-yl)metyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-49: N-(1-(2-(diethylamino)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit, muối của axit formic;

II-50: N-(1-(2-(diethylamino)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-51: 2-(1-(4-metoxýbenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(3-metoxýxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-52: N-(1-(2-floetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-(4-metoxýbenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-53: 2-(1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-54: *tert*-Butyl-3-[4-{2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-2-carboxamido}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-1-carboxylat, bazơ tự do;

II-55: N-{1-(Azetidin-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit, muối TFA;

II-56: N-{1-(Azetidin-3-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-57: N-{1-(3-Metoxycyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit, bazơ tự do, đồng phân Cis;

II-58: N-(3-(5-metoxypyridin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-59: N-(1-isopropyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-60: N-(1-(2-morpholinoetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-61: N-(1-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-65: N-(3-(3-flopyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-hydroxycyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-66: 2-(1H-pyrazol-3-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(2-(2,2,2-trifloetoxy)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-71: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-flo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-72: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-flo-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-73: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-flo-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-74: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-75: N-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-76: N-(1-((1s,3s)-3-isopropoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-77: kali (4-(4-((1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoylethiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl phosphat;

II-78: canxi (4-(4-((1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoylethiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl phosphat;

II-79: N-(1-((1r,3r)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-80: nhôm (4-(4-((1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoylethiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl phosphat;

II-81: 5-amino-5-carboxypentan-1-aminium (4-(4-((1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoylethiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl phosphat;

II-82: 1-(4-amino-4-carboxybutyl)guanidinium (4-(4-((1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoylethiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl phosphat;

II-83: (4-(4-((1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoylethiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl dihydro phosphat;

II-84: 1,3-dihydroxy-2-(hydroxymethyl)propan-2-aminium (4-(4-((1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoylethiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl hydro phosphat;

II-85: triethylamoni (4-(4-((1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoylethiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl hydro phosphat;

II-86: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

- II-87: N-(1-(3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;
- II-88: N-(1-(diflometyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;
- II-89: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(3-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;
- II-90: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;
- II-91: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;
- II-92: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;
- II-93: 2-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;
- II-94: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;
- II-95: N-(1-(diflometyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;
- II-96: N-(1-(diflometyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;
- II-97: N-(1-(diflometyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;
- II-98: 2-(1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(diflometyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;
- II-99: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;
- II-100: 2-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-101: N-(1-((1s,3s)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-(pyrazin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-102: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-103: 2-(1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-104: 2-(1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-105: N-(1-(dimethylcarbamoyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-106: N-(1-(dimethylcarbamoyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-107: 2-(1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(3,3,3-triflo-2-hydroxy-2-(triflometyl)propyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-108: 2-(1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(3,3,3-triflo-2-hydroxy-2-(triflometyl)propyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-109: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-110: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-111: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-112: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-113: N-(1-(2-(2-metoxyetoxy)etyl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-114: N-(1-(2-(2-metoxyetoxy)etyl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-115: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(tetrahydrofuran-3-yl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid format;

II-116: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(tetrahydrofuran-3-yl)-3-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-117: N-(1-(2-(diethylamino)ethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-118: N-(1-(2-(2-floetoxo)ethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid format;

II-119: N-(1-(2-(2-floetoxo)ethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-120: N-(1-benzyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-121: N-(1-xyclobutyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-122: N-(1-(2-(2,2-difloetoxo)ethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-123: N-(1-(((1r,3r)-3-hydroxyxyclobutyl)metyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid format;

II-124: N-(1-(((1r,3r)-3-hydroxyxyclobutyl)metyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-125: N-(1-(dimetylcarbamoyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid format;

II-126: N-(1-(dimetylcarbamoyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-127: N-(1-((1s,3s)-3-(etoxy-d5)xyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-128: N-(1-(dietylcarbamoyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-129: N-(1-(morpholin-4-carbonyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-130: N-(1-((1s,3s)-3-(2-fluoroxycyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-131: N-(1-(morpholin-4-carbonyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid format;

II-132: N-(1-(3-fluorocyclobut-2-en-1-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-133: N-(1-(3-fluorocyclobut-2-en-1-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid format;

II-134: N-(1-(3,3-difluorocyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid format;

II-135: N-(1-(3,3-difluorocyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-140: N-(3-(3-fluoropyridin-2-yl)-1-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-141: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-((1r,3r)-3-(2,2,2-trifluoromethoxycyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid format;

II-142: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-((1r,3r)-3-(2,2,2-trifluoromethoxycyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-143: N-(1-((1r,4r)-4-hydroxycyclohexyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid format;

II-144: N-(1-((1r,4r)-4-hydroxycyclohexyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-145: N-(1-((1r,4r)-4-ethoxycyclohexyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid format;

II-146: N-(1-((1r,4r)-4-ethoxycyclohexyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamid;

II-147: N-(1-((1S,3R)-3-etoxyxyclopentyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-148: N-(1-((1S,3R)-3-etoxyxyclopentyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-149: N-(1-((1S,3R)-3-hydroxyxyclopentyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-150: N-(1-((1S,3R)-3-hydroxyxyclopentyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-151: N-(1-((1S,3S)-3-hydroxyxyclopentyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-152: N-(1-((1S,3S)-3-hydroxyxyclopentyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-153: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(5-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-154: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(5-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-155: N-(1-((1S,3R)-3-etoxy-2-floxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-156: N-(1-((1S,3R)-3-etoxy-2-floxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-157: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(3-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-158: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(4-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-159: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(4-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-160: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(6-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-161: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xycclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-162: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xycclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-163: (4-(4-((1-((1s,3s)-3-etoxyxycclobutyl)-3-(3-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat;

II-164: natri (4-(4-((1-((1s,3s)-3-etoxyxycclobutyl)-3-(3-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl phosphat;

II-165: N-(3-(3-flopyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xycclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-166: N-(3-(3-flopyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xycclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-167: N-(3-(3-flopyridin-2-yl)-1-((1r,3r)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xycclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-168: N-(3-(3-flopyridin-2-yl)-1-((1r,3r)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xycclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-169: N-(1-((1r,4r)-4-etoxyxycclohexyl)-3-(3-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-170: N-(3-(6-flopyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xycclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit format;

II-171: N-(3-(6-flopyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-trifloetoxy)xycclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-172: N-(3-(6-flopyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-hydroxyxycclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-173: (4-(4-((1-((1s,3s)-3-etoxyxycclobutyl)-3-(6-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat;

II-174: N-(3-(3,6-diflopyridin-2-yl)-1-((1s,3s)-3-etoxyxycclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-175: N-(1-((1s,4s)-4-etoxyxyclohexyl)-3-(3-flopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-176: N-(3-(3,6-diflopyridin-2-yl)-1-((1r,4r)-4-etoxyxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-177: N-(3-(3,6-diflopyridin-2-yl)-1-((1s,4s)-4-etoxyxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-178: N-(1-((1r,4r)-4-etoxyxyclohexyl)-3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-179: N-(1-((1r,4r)-4-((2,2-difloetyl)amino)xyclohexyl)-3-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

II-180: N-(3-(3,5-diflopyridin-2-yl)-1-((1r,4r)-4-etoxyxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

III-1: 2-(1-(xyclopropylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)oxazol-4-carboxamit;

III-2: 2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-(pyridin-2-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)oxazol-4-carboxamit;

III-3: N-(1-(2-etoxyetyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)oxazol-4-carboxamit;

III-4: N-(1-((1s,3s)-3-etoxyxyclobutyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)oxazol-4-carboxamit;

III-5: N-(1-xyclobutyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)oxazol-4-carboxamit;

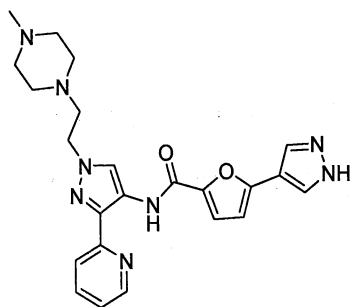
III-6: N-(1-(2-(2-metoxyetoxy)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)oxazol-4-carboxamit;

III-7: N-(1-(2-(2,2-difloetoxy)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)oxazol-4-carboxamit; hoặc

III-8: N-(1-(2-(2,2-difloetoxy)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)oxazol-4-carboxamit.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^2 là H, alkyl được thế hoặc không được thế, nhóm béo vòng được thế hoặc không được thế, nhóm béo khác loại được thế hoặc không được thế, hoặc nhóm dị vòng béo khác loại được thế hoặc không được thế.

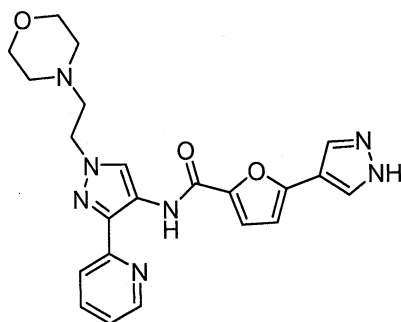
12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



I-112:

hoặc muối được dụng của nó.

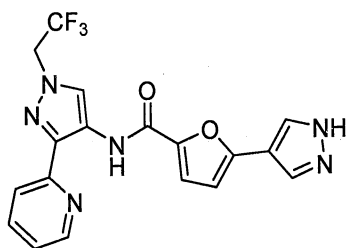
13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



I-111:

hoặc muối được dụng của nó.

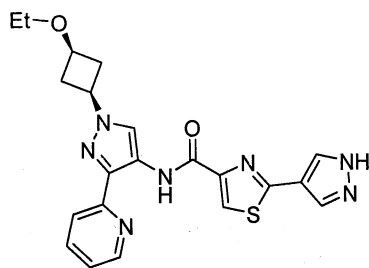
14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



I-117:

hoặc muối được dụng của nó.

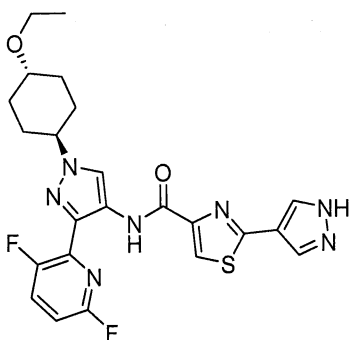
15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



II-11:

hoặc muối được dụng của nó.

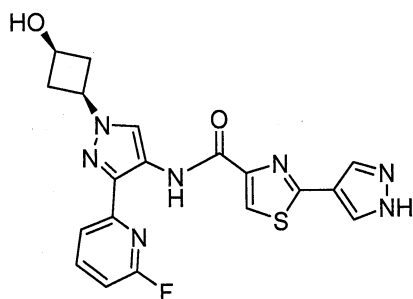
16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



II-176:

hoặc muối được dụng của nó.

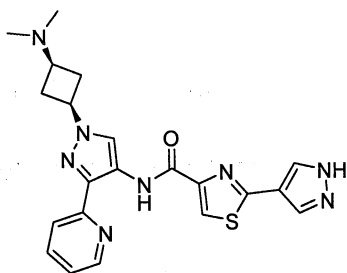
17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



II-172:

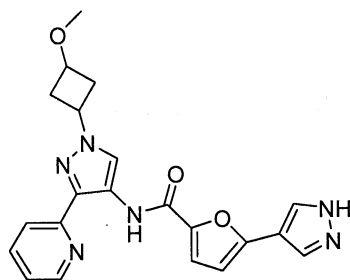
hoặc muối được dụng của nó.

18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



hoặc muối được dụng của nó.

19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



hoặc muối được dụng của nó.

20. Chế phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19 và tá được dụng.