



(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)



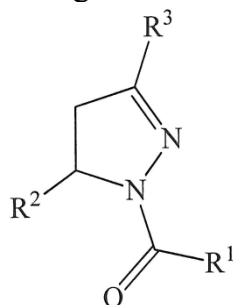
1-0030747

(51)⁸ C07D 401/14; C07D 487/04; A61P 31/04; A61P 35/00; C07D 231/06; C07D 401/04; C07D 401/06; C07D 403/04; C07D 405/04; C07D 405/06; C07D 405/14; C07D 409/14; C07D 413/14; C07D 417/14; A61K 31/4155; A61P 25/00

- (21) 1-2017-05114 (22) 19/05/2016
(86) PCT/IB2016/052948 19/05/2016 (87) WO 2016/185423 A1 24/11/2016
(30) 62/163,552 19/05/2015 US; 62/167,359 28/05/2015 US; 62/197,602 28/07/2015 US
(45) 25/01/2022 406 (43) 26/03/2018 360A
(73) GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED (GB)
980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW89GS, United Kingdom
(72) ANDERSON, Niall Andrew (GB); BANDYOPADHYAY, Deepak (IN); DAUGAN, Alain Claude-Marie (FR); DONCHE, Frederic G. (FR); EIDAM, Patrick M. (US); FAUCHER, Nicolas Eric (FR); GEORGE, Nicolas S. (FR); HARRIS, Philip Anthony (US); JEONG, Jae U. (US); KING, Bryan W. (US); SEHON, Clark A. (US); WHITE, Gemma Victoria (GB); WISNOSKI, David Duff (US).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) AMIT DỊ VÒNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ KINAZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

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



trong đó R¹, R², và R³ là như được định nghĩa trong bản mô tả. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến chế phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến amit dị vòng ức chế RIP1 kinaza và dược phẩm chứa amit này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể tương tác protein-1 (Receptor-interacting protein-1 (RIP1)) kinaza, ban đầu được gọi là RIP, là protein TKL họ serin/threonin kinaza tham gia vào tín hiệu hóa miễn dịch tự nhiên. RIP1 kinaza là miền RHIM chứa protein, với miền kinaza đầu chặn mạch N và miền chết đầu chặn mạch C ((2005) Trends Biochem. Sci. 30, 151-159). Miền chết của RIP1 làm trung gian tương tác với các protein chứa miền chết còn lại Fas và TNFR-1 ((1995) Cell 81 513-523), TRAIL-R1 TRAIL-R2 ((1997) Immunity 7, 821-830) TRADD ((1996) Immunity 4, 387-396), trong khi miền RHIM quyết định việc gắn kết các protein chứa miền RHIM khác như TRIF ((2004) Nat Immunol. 5, 503-507), DAI ((2009) EMBO Rep. 10, 916-922) và RIP3 ((1999) J. Biol. Chem. 274, 16871-16875); (1999) Curr. Biol. 9, 539-542) và thể hiện nhiều trong số các tác dụng của nó thông qua các tương tác này. RIP1 là phần điều hòa trung tâm của việc truyền tín hiệu tế bào, và tham gia làm trung gian cả con đường chết tế bào theo chương trình và tiền sống sót mà sẽ được trình bày dưới đây.

Vai trò của RIP1 trong truyền tín hiệu tế bào đã được đánh giá dưới các điều kiện khác nhau [bao gồm TLR3 ((2004) Nat Immunol. 5, 503-507), TLR4 ((2005) J. Biol. Chem. 280, 36560-36566), TRAIL (Cell Signal. 2015 Feb;27(2):306-14), FAS ((2004) J. Biol. Chem. 279, 7925-7933)], nhưng được biết rõ nhất trong điều kiện làm trung gian tín hiệu xuôi chiều của thụ thể chết TNFRF1 ((2003) Cell 114, 181-190). Sự tiếp hợp của TNFR bởi TNF dẫn đến sự oligom hóa của nó, và sự tuyển chọn nhiều protein, bao gồm RIP1 được poliubiquitin hóa liên kết K63 mạch thẳng ((2006) mol. Cell 22, 245-257), TRAF2/5 ((2010) J.mol. Biol. 396, 528-539), TRADD ((2008) Nat. Immunol. 9, 1037-1046) cIAPs ((2008) Proc. Natl. Acad. Sci.

USA. 105, 11778-11783), vào đuôi tế bào chất của thụ thể. Phức hợp này phụ thuộc vào RIP1 làm protein lõi (tức là không phụ thuộc kinaza), được gọi là phức hợp I, tạo nền tảng cho việc truyền tín hiệu tiền sống sót thông qua sự hoạt hóa của các con đường NF κ BMAP kinaza ((2010) Sci. Signal. 115, re4). Theo cách khác, việc gắn TNF vào thụ thể của nó dưới các điều kiện thúc đẩy quá trình khử ubiquitin của RIP1 (bằng các protein như A20CYLD hoặc sự ức chế các cIAP) dẫn đến sự nội nhập thụ thể và sự tạo thành phức hợp II hoặc DISC (phức hợp truyền tín hiệu cảm ứng gây chết) ((2011) Cell Death Dis. 2, e230). Sự tạo thành DISC, mà chứa RIP1, TRADD, FADD và caspaza 8, dẫn đến sự hoạt hóa caspaza 8 và sự khởi đầu sự chết tế bào theo chương trình trong mẫu độc lập RIP1 kinaza ((2012) FEBS J 278, 877-887). Chết tế bào phần lớn là dạng tĩnh của sự chết tế bào, và tham gia vào các quá trình thông thường như phát triển và cân bằng nội môi tế bào.

Trong các điều kiện mà DISC tạo thành và RIP3 được biểu hiện, nhưng sự chết tế bào bị ức chế (như mất FADD/caspaza, ức chế caspaza hoặc nhiễm vi rút), thì tồn tại khả năng phụ thuộc RIP1 kinaza thứ ba. RIP3 lúc này có thể xâm nhập phức hợp này, trở nên bị phosphoryl hóa bởi RIP1 và khởi đầu sự chết tế bào hoại tử theo chương trình không phụ thuộc caspaza thông qua quá trình hoạt hóa MLKLPGAM5 ((2012) Cell 148, 213-227); ((2012) Cell 148, 228-243); ((2012) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 109, 5322-5327). Ngược lại với sự chết tế bào theo chương trình, quá trình hoại tử tế bào theo chương trình (không bị nhầm lẫn với quá trình hoại tử thụ động mà không được lập trình) dẫn đến sự giải phóng các mô hình phân tử liên quan đến sự nguy hiểm (danger associated molecular patterns - DAMPs) khỏi tế bào. Các DAMP này có khả năng cung cấp “tín hiệu nguy hiểm” tới các mô và các tế bào xung quanh, gây ra các đáp ứng tiền viêm bao gồm hoạt hóa túi viêm, sản sinh xytokin và tăng lực tế bào ((2008 Nat. Rev. Immunol 8, 279-289).

Sự rối loạn chết tế bào theo chương trình qua trung gian RIP1 kinaza liên quan đến các bệnh viêm khác nhau, như được chứng minh bằng cách sử dụng chuột tách gen (knockout) RIP3 (chuột mà quá trình hoại tử tế bào theo chương trình qua trung gian RIP1 bị phong bế hoàn toàn) và bằng Necrostatin-1 (chất ức chế công cụ hoạt

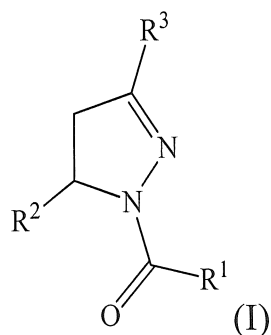
tính RIP1 kinaza có sinh khả dụng đường uống kém). Chuột tách gen (knockout) RIP3 đã được chứng minh là có khả năng phòng ngừa bệnh viêm ruột (kể cả bệnh viêm loét đại tràng và bệnh Crohn's) ((2011) *Nature* 477, 330-334), Psoriasis ((2011) *Immunity* 35, 572-582), hoại tử tế bào thị giác do bong võng mạc gây ra ((2010) *PNAS* 107, 21695-21700), viêm võng mạc sắc tố ((2012) *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 109:36, 14598–14603), viêm tụy cấp do xerulein gây ra ((2009) *Cell* 137, 1100-1111) và hội chứng đáp ứng viêm sung hệ thống (SIRS) ((2011) *Immunity* 35, 908-918). Necrostatin-1 đã được chứng minh là có hiệu quả trong việc giảm bớt tổn thương não do thiếu máu cục bộ ((2005) *Nat. Chem. Biol.* 1, 112-119), tổn thương tái tưới máu/thiếu máu cục bộ võng mạc ((2010) *J. Neurosci. Res.* 88, 1569-1576), bệnh Huntington's ((2011) *Cell Death Dis.* 2 e115), suy thận tái chảy máu thiếu máu cục bộ ((2012) *Kidney Int.* 81, 751-761), tổn thương thận do xisplatin gây ra ((2012) *Ren. Fail.* 34, 373-377) và chấn thương sọ não ((2012) *Neurochem. Res.* 37, 1849-1858). Các rối loạn hoặc các bệnh khác được điều hòa ít nhất một phần bởi sự chết tế bào, hoại tử hoặc sản sinh xytokin phụ thuộc RIP1 bao gồm khối u ác tính nội tạng và huyết ((2013) *Genes Dev.* 27: 1640-1649), nhiễm khuẩn và nhiễm vi rút ((2014) *Cell Host & Microbe* 15, 23–35) (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh lao và bệnh cúm ((2013) *Cell* 153, 1–14)) và các bệnh tích trữ Lysosom (cụ thể là bệnh Gaucher, *Nature Medicine Advance Online Publication*, 19 January 2014, doi:10.1038/nm.3449).

Chất ức chế hoạt tính RIP1 kinaza tiềm năng phân tử nhỏ, có tính chọn lọc, sẽ ngăn chặn sự hoại tử tế bào phụ thuộc RIP1 và do đó mang lại lợi ích điều trị ở các bệnh hoặc các tình trạng liên quan đến DAMP, chết tế bào, và/hoặc viêm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là nhằm đề xuất các amit dị vòng mà ức chế RIP1 kinaza và được phẩm chứa nó.

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



trong đó:

R^1 là nhóm (C_1-C_4) alkoxy- CH_2 -, phenyl (C_1-C_4) alkoxy- CH_2 -, hoặc (C_2-C_6) alkyl, (C_2-C_4) alkynyl, (C_3-C_6) xycloalkyl, (C_3-C_6) xycloalkyl- (C_1-C_4) alkyl- được thế hoặc không được thế, hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế tùy ý được thế thêm bằng halogen hoặc (C_1-C_4) alkyl,

trong đó nhóm (C_2-C_6) alkyl, (C_3-C_6) xycloalkyl, (C_3-C_6) xycloalkyl-alkyl-, hoặc heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thế nêu trên được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxyl, (benzyloxy)carbonyl)amino, xyano, halogen, (C_1-C_4) alkyl, halo (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, (C_1-C_4) alkyl-CO-, xyano (C_1-C_4) alkyl-CO-, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl-CO-, (C_1-C_4) alkoxy-CO-, (C_1-C_4) alkylNHCO-, $((C_1-C_4)alkyl)((C_1-C_4)alkyl)NCO$ -, halo (C_1-C_4) alkyl-CO-, (C_3-C_6) xycloalkyl-CO- tùy ý được thế, (C_3-C_6) xycloalkyl- (C_1-C_4) alkyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-SO₂- tùy ý được thế, phenyl (C_1-C_4) alkyl-CO- tùy ý được thế, heteroaryl-CO- có 5-6 cạnh tùy ý được thế, và heteroaryl-CO- có 9-10 cạnh tùy ý được thế,

trong đó (C_3-C_6) xycloalkyl-CO- tùy ý được thế, (C_3-C_6) xycloalkyl- (C_1-C_4) alkyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-SO₂- tùy ý được thế, phenyl (C_1-C_4) alkyl-CO- tùy ý được thế, heteroaryl-CO- có 5-6 cạnh tùy ý được thế, hoặc heteroaryl-CO- có 9-10 cạnh tùy ý được thế nêu trên tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy,

(C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, (C₃-C₆)xycloalkyl và heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh; hoặc nhóm (C₂-C₄)alkynyl, (C₃-C₆)xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thế nêu trên được thế bằng nhóm phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh tùy ý được thế,

trong đó nhóm phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl, và halo(C₁-C₄)alkyl-CO-;

R² là nhóm phenyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, heteroxycloalkyl chứa oxy có 5-6 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroaryl có 9 cạnh, carboxylic-aryl có 9-10 cạnh, hoặc heteroxyclic-aryl có 9-10 cạnh được thế hoặc không được thế,

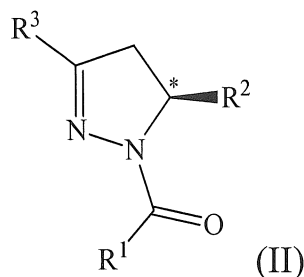
trong đó nhóm phenyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroaryl có 9 cạnh, carboxylic-aryl có 9-10 cạnh, hoặc heteroxyclic-aryl có 9-10 cạnh được thế nêu trên được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, halo(C₁-C₄)alkoxy, và xyano; và

R³ là H hoặc halogen;

hoặc muối, cụ thể là muối được dựng của nó với điều kiện hợp chất này không phải là xyclohexyl(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon.

Các hợp chất có công thức (I), hoặc các muối, cụ thể là các muối được dựng của nó, ức chế hoạt tính và/hoặc chức năng của RIP1 kinaza. Do đó, các hợp chất này có thể đặc biệt hữu ích để điều trị các rối loạn hoặc các bệnh qua trung gian RIP1 kinaza. Các rối loạn hoặc các bệnh qua trung gian RIP1 kinaza này là các bệnh hoặc các rối loạn mà được trung gian bởi sự hoạt hóa RIP1 kinaza, và vì vậy, là các bệnh hoặc các rối loạn mà việc ức chế RIP1 kinaza có thể mang lại lợi ích.

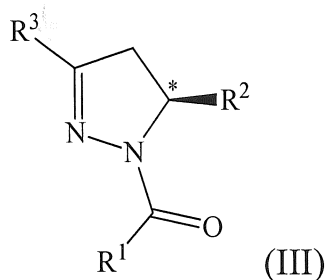
Cụ thể, các hợp chất có công thức (I) mà ức chế hoạt tính và/hoặc chức năng của RIP1 kinaza có hóa lập thể như được thể hiện ở công thức (II):



trong đó R^1 , R^2 , và R^3 được định nghĩa theo công thức (I). Nói chung, theo các định nghĩa của R^2 và R^3 được đề cập trong bản mô tả này, hóa lập thể ở tâm cacbon bất đối * là (*S*).

Các hợp chất có công thức (I) có hóa lập thể (*R*) ở tâm cacbon bất đối * (nói chung, theo các định nghĩa của R^2 và R^3 được đề cập trong bản mô tả này) có thể là các hợp chất công cụ hữu ích làm các đối chứng âm để giúp xác nhận các tác dụng mục tiêu của chất đồng phân đối hình (*S*) hoạt hóa.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (III):



trong đó:

R^1 là (C_1-C_4) alkoxy- CH_2 -, phenyl (C_1-C_4) alkoxy- CH_2 -, nhóm indoyl không được thế, nhóm (C_2-C_6) alkyl, (C_2-C_4) alkynyl, (C_3-C_6) xycloalkyl, (C_3-C_6) xycloalkyl-alkyl-, phenyl, hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế, hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế tùy ý được thế thêm bằng halogen hoặc (C_1-C_4) alkyl,

trong đó nhóm (C_2-C_6) alkyl, (C_3-C_6) xycloalkyl, (C_3-C_6) xycloalkyl-alkyl-, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh, phenyl, hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh được thế nêu trên được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxyl, (benzyloxy)carbonyl)amino, xyano, halogen, (C_1-C_4) alkyl, halo (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, (C_1-C_4) alkyl-CO-, xyano (C_1-C_4) alkyl-CO-,

(C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl-CO-, (C₁-C₄)alkoxy-CO-, (C₁-C₄)alkylNHCO-, ((C₁-C₄)alkyl)((C₁-C₄)alkyl)NCO-, halo(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thế, (C₃-C₆)xycloalkyl-CO- tùy ý được thế, (C₃-C₆)xycloalkyl-(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-SO₂- tùy ý được thế, phenyl(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thế, heteroaryl-CO- có 5-6 cạnh tùy ý được thế, và heteroaryl-CO- có 9-10 cạnh tùy ý được thế,

trong đó (C₃-C₆)xycloalkyl-CO- tùy ý được thế, (C₃-C₆)xycloalkyl-(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-SO₂- tùy ý được thế, phenyl(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thế, heteroaryl-CO- có 5-6 cạnh tùy ý được thế, hoặc heteroaryl-CO- có 9-10 cạnh tùy ý được thế nêu trên tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, (C₃-C₆)xycloalkyl và heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh; hoặc nhóm (C₂-C₄)alkynyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh, phenyl, hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh được thế nêu trên được thế bằng nhóm phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh tùy ý được thế,

trong đó nhóm phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl, và halo(C₁-C₄)alkyl-CO-;

R² là nhóm phenyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, heteroxycloalkyl chứa oxy có 5-6 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroaryl có 9 cạnh, carboxycyclic-aryl có 9-10 cạnh, hoặc heteroxycyclic-aryl có 9-10 cạnh được thế hoặc không được thế,

trong đó nhóm phenyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroaryl có 9 cạnh, carboxycyclic-aryl có 9-10 cạnh, hoặc heteroxycyclic-aryl có 9-10 cạnh được thế nêu trên được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen,

(C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, halo(C₁-C₄)alkoxy, và xyano; và

R³ là H, halogen, hoặc metyl;

hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1A thể hiện sự mất nhiệt theo thời gian ở chuột sau khi được dùng hợp chất của ví dụ 13 hoặc tá được bằng đường uống trước, sau đó dùng đường tiêm tĩnh mạch đồng thời TNF và zVAD chuột.

Fig. 1B thể hiện sự mất nhiệt ở chuột 2,5 giờ sau khi dùng hợp chất của ví dụ 13 hoặc tá được bằng đường uống trước, sau đó dùng đường tiêm tĩnh mạch đồng thời TNF và zVAD chuột.

Fig. 2A thể hiện sự mất nhiệt theo thời gian ở chuột sau khi dùng hợp chất của ví dụ 193 hoặc tá được bằng đường uống trước, sau đó dùng đường tiêm tĩnh mạch đồng thời TNF và zVAD chuột.

Fig. 2B thể hiện sự mất nhiệt ở chuột 3 giờ sau khi dùng hợp chất của ví dụ 193 hoặc tá được bằng đường uống trước, sau đó dùng đường tiêm tĩnh mạch đồng thời TNF và zVAD chuột.

Fig. 3A thể hiện sự mất nhiệt ở chuột theo thời gian sau khi dùng hợp chất của ví dụ 203 hoặc tá được bằng đường uống trước, sau đó dùng đường tiêm tĩnh mạch đồng thời TNF và zVAD chuột.

Fig. 3B thể hiện sự mất nhiệt ở chuột 2,5 giờ sau khi dùng hợp chất của ví dụ 203 hoặc tá được bằng đường uống trước, sau đó dùng đường tiêm tĩnh mạch đồng thời TNF và zVAD chuột

Fig. 4A thể hiện sự mất nhiệt ở chuột theo thời gian sau khi dùng hợp chất của ví dụ 203 hoặc tá được trước bằng đường uống, tiếp theo là dùng đường tiêm tĩnh mạch TNF chuột.

Fig. 4B thể hiện sự mất nhiệt ở chuột 7,5 giờ sau khi dùng hợp chất của ví dụ 203 hoặc tá được trước bằng đường uống trước, sau đó dùng đường tiêm tĩnh mạch TNF chuột.

Fig. 5 là mẫu nhiễu xạ bột tia X (PXRD) của dạng tinh thể của (*S*)-1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một phương án, sáng chế cũng đề cập đến hợp chất của công thức (I), trong đó:

R^1 là nhóm (C_2-C_6) alkyl, (C_4-C_6) xycloalkyl, (C_4-C_6) xycloalkyl-alkyl-, hoặc heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế,

trong đó nhóm (C_2-C_6) alkyl, (C_4-C_6) xycloalkyl, (C_4-C_6) xycloalkyl-alkyl-, hoặc heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thế nêu trên được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxyl, (benzyloxy)carbonyl)amino, halogen, (C_1-C_4) alkyl, halo (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl-CO-, halo (C_1-C_4) alkyl-CO-, và heteroaryl-CO- có 5-6 cạnh tùy ý được thế, trong đó heteroaryl có 5-6 cạnh-CO- tùy ý được thế nêu trên tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl-CO-, halo (C_1-C_4) alkyl, và halo (C_1-C_4) alkyl-CO-, hoặc

nhóm (C_4-C_6) xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thế nêu trên được thế bằng phenyl tùy ý được thế, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl-CO-, halo (C_1-C_4) alkyl, và halo (C_1-C_4) alkyl-CO-;

R^2 là nhóm phenyl, (C_3-C_6) xycloalkyl, heteroxycloalkyl chứa oxy có 5 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh được thế hoặc không được thế,

trong đó nhóm phenyl, (C_3-C_6) xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 5 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh được thế nêu trên được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, (C_1-C_4) alkyl, halo (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, và xyano; và

R^3 là H;

hoặc muối, cụ thể là muối được dựng của nó,

với điều kiện hợp chất này không phải là xyclohexyl(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon.

Theo một phương án khác, R^1 là nhóm (C_2-C_6) alkyl, (C_4-C_6) xycloalkyl, (C_4-C_6) xycloalkyl-alkyl-, hoặc heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế,

trong đó nhóm (C_2-C_6) alkyl, (C_4-C_6) xycloalkyl, (C_4-C_6) xycloalkyl-alkyl-, hoặc heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thế nêu trên được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxyl, (benzyloxy)carbonyl)amino, halogen, (C_1-C_4) alkyl, halo (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl-CO-, halo (C_1-C_4) alkyl-CO-, và heteroaryl-CO- có 5-6 cạnh tùy ý được thế, trong đó heteroaryl có 5-6 cạnh-CO- tùy ý được thế nêu trên tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl-CO-, halo (C_1-C_4) alkyl, và halo (C_1-C_4) alkyl-CO-, hoặc

nhóm (C_4-C_6) xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thế nêu trên được thế bằng phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh tùy ý được thế là tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl-CO-, halo (C_1-C_4) alkyl, và halo (C_1-C_4) alkyl-CO-;

R^2 là phenyl, heteroxycloalkyl chứa oxy có 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế, trong đó heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thế nêu trên được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, (C_1-C_4) alkyl, halo (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, và xyano; và R^3 là H; hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của nó.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong đó:

R^1 là indoyl không được thế hoặc nhóm (C_2-C_6) alkyl, (C_4-C_6) xycloalkyl, (C_4-C_6) xycloalkyl-alkyl-, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh, phenyl, hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế,

trong đó nhóm (C_2-C_6) alkyl, (C_4-C_6) xycloalkyl, (C_4-C_6) xycloalkyl-alkyl-, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh, phenyl, hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh được thế nêu trên được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxyl, (benzyloxy)carbonyl)amino, halogen, (C_1-C_4) alkyl, halo (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl-CO-, halo (C_1-C_4) alkyl-CO-, và heteroaryl-CO- có 5-6 cạnh tùy ý được thế, trong đó heteroaryl có 5-6 cạnh-CO- tùy ý được thế nêu trên tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2

phần tử thế độc lập được chọn từ (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl, và halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, hoặc

nhóm (C₄-C₆)xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh, phenyl, hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh được thế nêu trên được thế bằng phenyl tùy ý được thế, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl, và halo(C₁-C₄)alkyl-CO-;

R² là nhóm phenyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, heteroxycloalkyl chứa oxy có 5 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh được thế hoặc không được thế,

trong đó nhóm phenyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 5 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh được thế nêu trên được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, và xyano; và

R³ là H hoặc metyl;

hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của nó.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong đó:

R¹ là indoyl không được thế hoặc nhóm (C₂-C₆)alkyl, (C₄-C₆)xycloalkyl, (C₄-C₆)xycloalkyl-alkyl-, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh, phenyl, hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế,

trong đó nhóm (C₂-C₆)alkyl, (C₄-C₆)xycloalkyl, (C₄-C₆)xycloalkyl-alkyl-, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh, phenyl, hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh được thế nêu trên được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxyl, (benzyloxy)carbonyl)amino, halogen, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, và heteroaryl-CO- có 5-6 cạnh tùy ý được thế, trong đó heteroaryl có 5-6 cạnh-CO- tùy ý được thế nêu trên tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl, và halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, hoặc

nhóm (C₄-C₆)xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh, phenyl, hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh được thế nêu trên được thế bằng phenyl tùy ý được thế,

heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl, và halo(C₁-C₄)alkyl-CO-;

R² là phenyl, heteroxycloalkyl chứa oxy có 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế, trong đó heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thế nêu trên được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, và xyano;

R³ là H hoặc metyl; hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của nó.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong đó:

R¹ là indoyl không được thế hoặc nhóm (C₂-C₆)alkyl, (C₄-C₆)xycloalkyl, (C₄-C₆)xycloalkyl-alkyl-, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh, phenyl, hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế,

trong đó nhóm (C₂-C₆)alkyl, (C₄-C₆)xycloalkyl, (C₄-C₆)xycloalkyl-alkyl-, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh, phenyl, hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh được thế nêu trên được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxyl, (benzyloxy)carbonyl)amino, halogen, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, và heteroaryl-CO- có 5-6 cạnh tùy ý được thế, trong đó heteroaryl có 5-6 cạnh-CO- tùy ý được thế nêu trên tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl, và halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, hoặc

nhóm (C₄-C₆)xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh, phenyl, hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh được thế nêu trên được thế bằng phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh tùy ý được thế hoặc heteroaryl có 9 cạnh tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl, và halo(C₁-C₄)alkyl-CO-;

R² là nhóm phenyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, heteroxycloalkyl chứa oxy có 5 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh được thế hoặc không được thế,

trong đó nhóm phenyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 5 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh được thế nêu trên được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần

từ thể độc lập được chọn từ halo, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, và xyano; và

R³ là H hoặc metyl; hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (III) ngoại trừ xyclohexyl(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon, hoặc muối của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất có công thức (III) không bao gồm các hợp chất sau đây:

(4,5-dihydro-5-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-pyridinyl-metanon,
 [4,5-dihydro-5-(2-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-pyridinyl-metanon,
 (4,5-dihydro-5-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-furanyl-metanon,
 [5-(2-furanyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]-3-pyridinyl-metanon,
 (4,5-dihydro-5-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)-phenyl-metanon,
 (4,5-dihydro-5-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)-4-pyridinyl-metanon,
 (4,5-dihydro-5-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-pyridinyl-metanon,
 [4,5-dihydro-5-(3-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-pyridinyl-metanon,
 [4,5-dihydro-5-(4-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-pyridinyl-metanon,
 (4,5-dihydro-5-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-pyrazinyl-metanon,
 [5-(2-flophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]-3-pyridinyl-metanon,
 [4,5-dihydro-5-(2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-pyridinyl-metanon,
 [5-(4-clophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]-3-pyridinyl-metanon,
 [4,5-dihydro-5-(3-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-pyridinyl-metanon,
 [4,5-dihydro-5-(4-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-pyridinyl-metanon,
 [5-(2-clophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]-3-pyridinyl-metanon,
 [4,5-dihydro-5-(3-pyridinyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-pyridinyl-metanon,
 (4,5-dihydro-5-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)[4-(triflometyl)phenyl]-metanon, và
 (4,5-dihydro-5-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-thienyl-metanon,
 hoặc muối của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất có công thức (III) không bao gồm các hợp chất sau đây:

[5-(2-clophenyl)-4,5-dihydro-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl]-3-pyridinyl-metanon,

[5-(2-clophenyl)-4,5-dihydro-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl](2-flophenyl)-metanon,

[5-(2-clophenyl)-4,5-dihydro-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl][4-(triflometyl)phenyl]-metanon,

1-[5-(2-clophenyl)-4,5-dihydro-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl]-1-hexanon,

1-[5-(2-clophenyl)-4,5-dihydro-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl]-1-butanon,

1-[5-(2-clophenyl)-4,5-dihydro-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl]-1-propanon,

[5-(2,4-diclophenyl)-4,5-dihydro-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl]-3-pyridinyl-metanon,

[5-(2,4-diclophenyl)-4,5-dihydro-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl](2-flophenyl)-metanon,

[5-(2,4-diclophenyl)-4,5-dihydro-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl][4-(triflometyl)phenyl]-metanon,

1-[5-(2,4-diclophenyl)-4,5-dihydro-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl]-1-pentanone,

1-[5-(2,4-diclophenyl)-4,5-dihydro-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl]-1-butanon,

1-[5-(2,4-diclophenyl)-4,5-dihydro-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl]-1-propanon,

[4,5-dihydro-3-metyl-5-(4-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl-metanon,

(4,5-dihydro-3-metyl-5-phenyl-1Hpyrazol-1-yl)-4-pyridinyl-metanon, và

[5-(2-furanyl)-4,5-dihydro-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl]phenyl-metanon,

hoặc muối của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất có công thức (III) không bao gồm các hợp chất sau đây:

(4,5-dihydro-3-metyl-5-phenyl-1Hpyrazol-1-yl)phenyl-metanon,

1-[(5S)-4,5-dihydro-3-metyl-5-phenyl-1H-pyrazol-1-yl]-3-phenyl-1-propanon,

[4,5-dihydro-5-(2-hydroxy-3-metylphenyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl]phenyl-metanon,

(2-clophenyl)[4,5-dihydro-5-(2-hydroxyphenyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl]-metanon,

[4,5-dihydro-5-(2-hydroxyphenyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl](2-metylphenyl)-metanon,

[4,5-dihydro-5-(2-hydroxyphenyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl](4-metylphenyl)-metanon,

[4,5-dihydro-5-(2-hydroxyphenyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl]phenyl-metanon,

[2,5-dihydro-5-(1H-indol-3-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl]-4-pyridinyl-metanon, and

[2,5-dihydro-5-(1H-indol-3-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl]-3-pyridinyl-metanon,

hoặc muối của nó.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "alkyl" là nhóm hydrocarbon mạch nhánh hoặc mạch thẳng có số nguyên tử cacbon xác định. Thuật ngữ "(C₂-C₆)alkyl" chỉ gốc alkyl chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *s*-butyl, và *t*-butyl.

Khi thuật ngữ phân tử thể như "alkyl" được sử dụng kết hợp với thuật ngữ phân tử thể khác, ví dụ trong "(C₄-C₆)xycloalkyl-alkyl-", thuật ngữ phân tử thể liên kết (ví dụ alkyl) có dụng ý bao gồm gốc đa trị, trong đó điểm liên kết là thông qua Jphân tử thể liên kết. Thông thường, phân tử thể liên kết có hóa trị hai. Ví dụ về nhóm "(C₃-C₇)xycloalkyl-alkyl-" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở xyclopentyl-metyl-.

Thuật ngữ "halo(C₁-C₄)alkyl" chỉ nhóm có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mà có thể giống hoặc khác nhau, ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của gốc alkyl chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các nhóm "halo(C₁-C₄)alkyl" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở -CF₃ (triflometyl), -CCl₃ (triclometyl), 1,1-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, và hexafloisopropyl.

"Alkenyl" chỉ nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có ít nhất 1 và đến 3 liên kết đôi cacbon-cacbon. Các ví dụ bao gồm etenylpropenyl.

"Alkoxy" chỉ nhóm "alkyl-oxy-", chứa gốc alkyl được gắn vào qua nguyên tử liên kết oxy. Ví dụ, thuật ngữ "(C₁-C₄)alkoxy" chỉ gốc hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no có ít nhất 1 và nhiều nhất 4 nguyên tử cacbon được gắn vào qua nguyên tử liên kết oxy. Ví dụ về các nhóm "(C₁-C₄)alkoxy" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, *s*-butoxy, và *t*-butoxy.

Thuật ngữ "halo(C₁-C₄)alkoxy" chỉ nhóm "haloalkyl-oxy-", chứa gốc "halo(C₁-C₄)alkyl" được gắn vào qua nguyên tử liên kết oxy, mà halo(C₁-C₄)alkyl" đề cập đến gốc có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mà có thể là giống hoặc khác nhau, ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của gốc alkyl chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm "halo(C₁-C₄)alkoxy" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở -OCHF₂ (diflometoxy), -OCF₃ (triflometoxy), -OCH₂CF₃ (trifloetox), và -OCH(CF₃)₂ (hexaflorisopropoxy).

Nhóm carboxycyclic là nhóm vòng trong đó tất cả các cạnh vòng là các nguyên tử cacbon, mà là no, không no từng phần (không thơm) hoặc không no toàn phần (thơm). Thuật ngữ "carboxycyclic" bao gồm các nhóm xycloalkylaryl.

"Xycloalkyl" chỉ nhóm hydrocarbon vòng no, không thơm. Ví dụ, thuật ngữ "(C₃-C₆)xycloalkyl" chỉ vòng hydrocarbon không thơm có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon vòng. Ví dụ về các nhóm "(C₃-C₆)xycloalkyl" bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl.

Các thuật ngữ "xycloalkyloxy" hay "xycloalkoxy" chỉ nhóm chứa gốc xycloalkyl, được định nghĩa như trên, được gắn vào thông qua nguyên tử liên kết oxy. Ví dụ về các nhóm "(C₃-C₆)xycloalkyloxy" bao gồm xyclopropyloxy, xyclobutyloxy, xyclopentyloxy, và xyclohexyloxy.

"Aryl" chỉ nhóm hoặc gốc bao gồm gốc hydrocarbon đơn vòng hoặc hai vòng thơm chứa từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon và có ít nhất một vòng thơm. Các ví dụ về

các nhóm “aryl” là phenyl, naphthyl, indenyl, và dihydroindenyl (indanyl). Thông thường, aryl là phenyl.

Thuật ngữ "carboxycyclic-aryl có 9-10 cạnh" chỉ gốc hoặc nhóm hai vòng cụ thể bao gồm gốc phenyl mà được dung hợp với gốc carboxycyclic no hoặc no từng phần có 5-6 cạnh. Các ví dụ về các nhóm "carboxycyclic-aryl có 9-10 cạnh" bao gồm dihydroindenyl (indanyl) và tetrahydronaphthyl.

Nhóm dị vòng là nhóm vòng có các nguyên tử của ít nhất 2 nguyên tố khác nhau làm cạnh của vòng, nhóm vòng này có thể no, không no từng phần (không thơm) hoặc không no toàn phần (thơm).

"Heteroxycloalkyl" chỉ nhóm không thơm, đơn vòng hoặc hai vòng chứa 3-10 nguyên tử tạo vòng, no và chứa một hoặc nhiều (thông thường là một hoặc hai) nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh, và nitơ. Các ví dụ về các nhóm “heteroxycloalkyl” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở aziridinyl, thiiranyl, oxiranyl, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, 1,4-dioxanyl, 1,4-oxathiolanyl, 1,4-oxathianyl, 1,4-dithianyl, morpholinyl, và thiomorpholinyl.

Các ví dụ về các nhóm “heteroxycloalkyl có 4 cạnh” bao gồm oxetanyl, thietanylazetidiny.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh" chỉ nhóm không thơm, đơn vòng, mà no toàn phần, chứa 5 hoặc 6 nguyên tử tạo vòng, mà bao gồm một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh, và nitơ. Các ví dụ minh họa về các nhóm heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl, và thiomorpholinyl.

"Heteroaryl" chỉ nhóm hoặc gốc bao gồm gốc thơm đơn vòng hoặc hai vòng, chứa 5 đến 10 nguyên tử tạo vòng, bao gồm 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Thuật ngữ này còn bao gồm các nhóm

heterocyclic-aryl hai vòng chứa gốc vòng aryl được dung hợp với gốc vòng heterocycloalkyl hoặc gốc vòng heteroaryl được dung hợp với gốc vòng cycloalkyl.

Các ví dụ minh họa về các heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở furanyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, pyridinyl (pyridyl), oxo-pyridyl (pyridyl-N-oxide), pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, triazinyl, benzofuranyl, isobenzofuryl, 2,3-dihydrobenzofuryl, 1,3-benzodioxolyl, dihydrobenzodioxinyl, benzothienyl, indoliziny, indolyl, isoindolyl, dihydroindolyl, benzimidazolyl, dihydrobenzimidazolyl, benzoxazolyl, dihydrobenzoxazolyl, benzothiazolyl, benzoisothiazolyl, dihydrobenzoisothiazolyl, indazolyl, imidazopyridinyl, pyrazolopyridinyl, benzotriazolyl, triazolopyridinyl, purinyl, quinolinyl, tetrahydroquinolinyl, isoquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, quinoxalinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, 1,5-naphthyridinyl, 1,6-naphthyridinyl, 1,7-naphthyridinyl, 1,8-naphthyridinyl, và pteridinyl.

Thuật ngữ "heterocyclic-aryl có 9-10 cạnh" chỉ nhóm hoặc gốc hai vòng cụ thể bao gồm gốc phenyl được dung hợp với gốc dị vòng no hoặc no từng phần có 5-6 cạnh. Các ví dụ về các nhóm "heterocyclic-aryl có 9-10 cạnh" bao gồm 2,3-dihydrobenzofuryl (dihydrobenzofuranyl), 2,3-dihydrobenzothienyl, 1,3-benzodioxolyl, dihydrobenzodioxinyl (dihydro-1,4-benzodioxinyl), dihydroindolyl, tetrahydroquinolinyl, và tetrahydroisoquinolinyl.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "heteroaryl có 5-6 cạnh" chỉ nhóm thơm đơn vòng chứa 5 hoặc 6 nguyên tử tạo vòng, bao gồm ít nhất một nguyên tử cacbon và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Các nhóm heteroaryl 5 cạnh được chọn chứa một nguyên tử khác loại tạo vòng là nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh, và tùy ý chứa thêm 1, 2, hoặc 3 nguyên tử tạo vòng là nitơ. Các nhóm heteroaryl có 6 cạnh được chọn chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại tạo vòng là nitơ. Các ví dụ về các nhóm heteroaryl có 5 cạnh bao gồm furyl (furanyl), thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, oxo-

oxadiazolyl. Các nhóm heteroaryl có 6 cạnh được chọn bao gồm pyridinyl, oxo-pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyltriazinyl.

Các nhóm heteroaryl hai vòng bao gồm các nhóm 6,5-heteroaryl dung hợp ngưng tụ (heteroaryl có 9 cạnh) và 6,6-heteroaryl dung hợp (heteroaryl có 10 cạnh). Các ví dụ về các nhóm 6,5-heteroaryl dung hợp (heteroaryl có 9 cạnh) bao gồm benzothienyl, benzofuranyl, indolyl, indolinyl, isoindolyl, isoindolinyl, indazolyl, indoliziny, isobenzofuryl, 2,3-dihydrobenzofuryl, benzo-1,3-dioxyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzoxadiazolyl, benzothiadiazolyl, benzotriazolyl, purinylimidazopyridinyl.

Trừ khi có quy định khác, tất cả các hệ thống vòng hai vòng đều có thể được gắn vào vị trí phù hợp bất kỳ trên cả 2 vòng.

Các thuật ngữ "halogen" và "halo" chỉ các phần tử thế clo, flo, brom, hoặc iot. "Oxo" là gốc oxy liên kết đôi; ví dụ, nếu được gắn trực tiếp vào nguyên tử cacbon tạo thành gốc carbonyl ($C=O$). "Hydroxy" hoặc "hydroxyl" được dùng để chỉ gốc $-OH$. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "xyano" chỉ nhóm $-CN$.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "tùy ý được thế" có nghĩa là nhóm (như nhóm alkyl, xycloalkyl, alkoxy, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl) hoặc vòng hoặc gốc (như gốc hoặc vòng carboxylic hoặc dị vòng) có thể không được thế, hoặc nhóm, vòng hoặc gốc có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa. Trong trường hợp trong đó các nhóm có thể được chọn từ một số nhóm thay thế, các nhóm được chọn có thể là giống hoặc khác nhau.

Thuật ngữ "độc lập" có nghĩa là khi nhiều hơn một nhóm thế được lựa chọn từ các phần tử thế có thể, các phần tử thế này có thể là giống hoặc khác nhau.

Thuật ngữ "dược dụng" chỉ các hợp chất, vật liệu, dược phẩm và các dạng liều mà trong phạm vi đánh giá y tế hợp lý, là phù hợp để sử dụng tiếp xúc với các mô của người và động vật mà không gây độc tính, kích ứng đáng kể hoặc vấn đề hay biến chứng khác, cân đối với tỷ lệ rủi ro/lợi ích hợp lý.

Các hợp chất theo sáng chế chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng (còn gọi là tâm bất đối), như cacbon bất đối, hoặc gốc —SO— bất đối. Hóa lập thể của tâm cacbon bất đối có trong các hợp chất theo sáng chế thường được thể hiện trong các tên hợp chất và/hoặc trong các cấu trúc hóa học được minh họa trong bản mô tả này. Các hợp chất theo sáng chế chứa một hoặc nhiều tâm bất đối có thể ở dạng các hỗn hợp triệt quang, các hỗn hợp phi đối hình, các hỗn hợp được làm giàu chất đồng phân đối hình, các hỗn hợp được làm giàu chất đồng phân phi đối hình, hoặc ở dạng chất đồng phân lập thể riêng rẽ tinh khiết đối hình hoặc phi đối hình.

Trong trường hợp mà hóa lập thể của tâm cacbon bất đối có trong các hợp chất theo sáng chế không được thể hiện trong tên hợp chất hoặc trong cấu trúc hóa học kèm theo, có thể hiểu rằng hợp chất là ở dạng hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình hoặc các chất đồng phân phi đối hình. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng có thể thu được chất đồng phân (R) hoặc chất đồng phân (S) của hỗn hợp hợp chất đồng phân lập thể bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này bằng cách sử dụng các kỹ thuật phân giải được mô tả trong bản mô tả này hoặc sử dụng các kỹ thuật phân giải thông thường khác.

Các chất đồng phân lập thể riêng rẽ của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được phân giải (hoặc các hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể có thể được làm giàu) bằng cách sử dụng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Ví dụ, cách phân giải như vậy có thể được thực hiện (1) bằng cách tạo thành các muối đồng phân phi đối hình, các phức hợp hoặc các dẫn xuất khác; (2) bằng phản ứng chọn lọc với thuốc thử đặc hiệu đồng phân lập thể, ví dụ bằng phản ứng khử hoặc oxy hóa bằng enzym; hoặc (3) sắc ký lỏng hoặc sắc ký khí trong môi trường bất đối, ví dụ trên chất mang bất đối như silica với phối tử bất đối liên kết hoặc trong sự có mặt của dung môi bất đối. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ đánh giá được khi nào chất đồng phân lập thể mong muốn được chuyển hóa thành phân tử hóa học khác bằng một trong các quy trình phân tách được mô tả ở trên, một bước nữa là cần thiết để giải phóng dạng mong muốn. Ngoài ra, các chất đồng phân lập thể cụ thể có thể được tổng hợp bằng các

phương pháp tổng hợp bất đối sử dụng các thuốc thử, chất nền, chất xúc tác hoặc dung môi hoạt tính quang, hoặc bằng cách chuyển hóa một chất đồng phân đối hình thành chất khác bằng phép biến đổi bất đối xứng.

Các định nghĩa khác cho các nhóm và các nhóm thế khác nhau của các công thức (I), (II), và/hoặc (III) được đề cập trong toàn bộ bản mô tả này được dự định để mô tả cụ thể từng loại hợp chất được bộc lộ trong sáng chế một cách riêng rẽ, cũng như các nhóm của một hoặc nhiều loại hợp chất. Phạm vi của sáng chế bao gồm tổ hợp bất kỳ của các định nghĩa về các nhóm và nhóm thế này. Các hợp chất theo sáng chế chỉ là những hợp chất được xem là "ổn định hóa học" khi được đánh giá bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ "(các) hợp chất theo sáng chế" hoặc "(các) hợp chất theo sáng chế" có nghĩa là hợp chất có (các) công thức (I), (II), và/hoặc (III), như được định nghĩa trong bản mô tả này, ở dạng bất kỳ, tức là, dạng muối hoặc không phải muối bất kỳ (ví dụ, ở dạng bazơ hoặc axit tự do, hoặc muối, cụ thể là muối được dùng của nó) và dạng vật lý bất kỳ của nó (ví dụ, bao gồm các dạng không rắn (ví dụ, các dạng lỏng hoặc bán rắn), và các dạng rắn (ví dụ, các dạng tinh thể hoặc vô định hình, các dạng đa hình cụ thể, các dạng solvat, bao gồm các dạng hydrat (ví dụ các mono-, di-hemi- hydrat)), và các hỗn hợp của các dạng khác nhau.

Theo đó, sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), như được định nghĩa trong bản mô tả này, ở dạng muối hoặc không phải muối bất kỳ và dạng vật lý bất kỳ của nó, và các hỗn hợp của các dạng khác nhau. Mặc dù những hợp chất này được bao gồm trong sáng chế, cần phải hiểu rằng các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), như được định nghĩa trong bản mô tả này, ở dạng muối hoặc không phải muối, và ở dạng vật lý bất kỳ của nó, có thể có các mức độ hoạt tính thay đổi, sinh khả dụng khác nhau và các tính chất xử lý khác nhau cho các mục đích bào chế.

Theo các phương án của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), R¹ là (C₁-C₄)alkoxy-CH₂-, phenyl(C₁-C₄)alkoxy-CH₂-, hoặc nhóm (C₂C₆)alkyl,

(C₂-C₄)alkynyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, (C₃-C₆)xycloalkyl-(C₁-C₄)alkyl- được thể hoặc không được thể, hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thể hoặc không được thể tùy ý được thể thêm bằng halogen hoặc (C₁-C₄)alkyl,

trong đó nhóm (C₂-C₆)alkyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, (C₃-C₆)xycloalkyl-alkyl-, hoặc heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thể nêu trên được thể bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ hydroxyl, (benzyloxy)carbonyl)amino, xyano, halogen, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl-CO-, xyano(C₁-C₄)alkyl-CO-, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl-CO-, (C₁-C₄)alkoxy-CO-, (C₁-C₄)alkylNHCO-, ((C₁-C₄)alkyl)((C₁-C₄)alkyl)NCO-, halo(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thể, (C₃-C₆)xycloalkyl-CO- tùy ý được thể,

(C₃-C₆)xycloalkyl-(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thể, phenyl-CO- tùy ý được thể, phenyl-SO₂- tùy ý được thể, phenyl(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thể, heteroaryl-CO- có 5-6 cạnh tùy ý được thể, và heteroaryl-CO- có 9-10 cạnh tùy ý được thể,

trong đó (C₃-C₆)xycloalkyl-CO- tùy ý được thể, (C₃-C₆)xycloalkyl-(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thể, phenyl-CO- tùy ý được thể, phenyl-SO₂- tùy ý được thể, phenyl(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thể, heteroaryl-CO- có 5-6 cạnh tùy ý được thể, hoặc heteroaryl-CO- có 9-10 cạnh tùy ý được thể nêu trên tùy ý được thể bằng 1 hoặc 2 phần tử thể độc lập được chọn từ halogen, xyano, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, (C₃-C₆)xycloalkyl và heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh; hoặc

nhóm (C₂-C₄)alkynyl, (C₄-C₆)xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thể nêu trên được thể bằng nhóm phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh tùy ý được thể, trong đó nhóm phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh nêu trên tùy ý được thể bằng 1 hoặc 2 phần tử thể độc lập được chọn từ halogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl, và halo(C₁-C₄)alkyl-CO-.

Theo các phương án của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), R¹ là (C₁-C₄)alkoxy-CH₂-, phenyl(C₁-C₄)alkoxy-CH₂-, hoặc nhóm (C₂-C₆)alkyl, (C₂-C₄)alkynyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, (C₃-C₆)xycloalkyl-(C₁-C₄)alkyl- được thể hoặc

không được thế, hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế tùy ý được thế thêm bằng halogen hoặc (C₁-C₄)alkyl,

trong đó nhóm (C₂-C₆)alkyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, hoặc (C₃-C₆)xycloalkyl-alkyl- được thế nêu trên được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxyl, (benzyloxy)carbonyl)amino, xyano, halogen, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, và (C₁-C₄)alkoxy; hoặc

trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thế nêu trên được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxyl, (benzyloxy)carbonyl)amino, xyano, halogen, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl-CO-, xyano(C₁-C₄)alkyl-CO-, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl-CO-, (C₁-C₄)alkoxy-CO-, (C₁-C₄)alkylNHCO-, ((C₁-C₄)alkyl)((C₁-C₄)alkyl)NCO-, halo(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thế, (C₃-C₆)xycloalkyl-CO- tùy ý được thế, (C₃-C₆)xycloalkyl-(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-SO₂- tùy ý được thế, phenyl(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thế, heteroaryl-CO- có 5-6 cạnh tùy ý được thế, và heteroaryl-CO- 9-10 cạnh tùy ý được thế,

trong đó (C₃-C₆)xycloalkyl-CO- tùy ý được thế, (C₃-C₆)xycloalkyl-(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-SO₂- tùy ý được thế, phenyl(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thế, heteroaryl-CO- có 5-6 cạnh tùy ý được thế, hoặc heteroaryl-CO- có 9-10 cạnh tùy ý được thế nêu trên tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, (C₃-C₆)xycloalkyl và heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh, và trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thế nêu trên tùy ý được thế thêm bằng halogen hoặc (C₁-C₄)alkyl; hoặc

nhóm (C₂-C₄)alkynyl, hoặc heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thế nêu trên được thế bằng nhóm phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh tùy ý được thế, trong đó nhóm phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen,

(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl, và halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, và trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thể nêu trên tùy ý được thể thêm bằng halogen hoặc (C₁-C₄)alkyl.

Theo một phương án khác, R¹ là nhóm (C₂-C₆)alkyl, (C₄-C₆)xycloalkyl, (C₄-C₆)xycloalkyl-alkyl-, hoặc heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thể hoặc không được thể,

trong đó nhóm (C₂-C₆)alkyl, (C₄-C₆)xycloalkyl, (C₄-C₆)xycloalkyl-alkyl-, hoặc heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thể nêu trên được thể bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ hydroxyl, (benzyloxy)carbonyl)amino, halogen, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, và heteroaryl-CO- có 5-6 cạnh tùy ý được thể, trong đó heteroaryl có 5-6 cạnh-CO- tùy ý được thể nêu trên tùy ý được thể bằng 1 hoặc 2 phần tử thể độc lập được chọn từ (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl, và halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, hoặc

nhóm (C₄-C₆)xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thể nêu trên tùy ý được thể bằng phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh tùy ý được thể bằng 1 hoặc 2 phần tử thể độc lập được chọn từ halogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl, và halo(C₁-C₄)alkyl-CO-.

Theo một phương án của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), R¹ là (C₁-C₄)alkoxy-CH₂-, phenyl(C₁-C₄)alkoxy-CH₂-. Theo các phương án cụ thể, R¹ là metoxymetyl- hoặc benzyloxymetyl-.

Theo một phương án của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), R¹ là nhóm (C₃-C₆)alkyl không được thể. Theo các phương án cụ thể, R¹ là *isopropyl*, *tert*-butyl, 2-metyl-butan-1-yl, hoặc 2,3-dimetyl-butan-1-yl. Theo các phương án lựa chọn, R¹ là *tert*-butyl.

Theo các phương án khác của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), R¹ là nhóm (C₂-C₆)alkyl được thể, được thể bằng nhóm xyano, hydroxyl, (C₁-C₄)alkoxy, hoặc (benzyloxy)carbonyl)amino. Theo các phương án khác, R¹ là nhóm (C₂-C₅)alkyl, được thể bằng nhóm xyano, hydroxyl, (C₁-C₄)alkoxy, hoặc (benzyloxy)carbonyl)amino. Theo các phương án cụ thể, R¹ là 1-xyano-1-metyletyl,

1-metoxyl-1-metyletyl, ((benzyloxy)carbonyl)amino-etyl- hoặc 3-hydroxy-2-metyl-propan-2-yl.

Theo các phương án khác của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), R^1 là nhóm (C_2-C_6) alkyl được thế, được thế bằng nhóm hydroxyl hoặc (benzyloxy)carbonyl)amino. Theo các phương án khác, R^1 là nhóm (C_2-C_5) alkyl, được thế bằng nhóm hydroxyl hoặc (benzyloxy)carbonyl)amino. Theo các phương án cụ thể, R^1 là ((benzyloxy)carbonyl)amino-etyl- hoặc 3-hydroxy-2-metyl-propan-2-yl.

Theo một phương án của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), R^1 là (C_2-C_4) alkynyl được thế, được thế bằng phenyl. Theo một phương án cụ thể, R^1 là phenylethynyl-.

Theo các phương án khác, R^1 là nhóm (C_4-C_6) cycloalkyl hoặc (C_4-C_6) cycloalkyl-alkyl- được thế hoặc không được thế. Theo các phương án cụ thể, R^1 là nhóm (C_4-C_6) cycloalkyl hoặc (C_4-C_6) cycloalkyl-alkyl- không được thế. Theo các phương án cụ thể hơn, R^1 là cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl hoặc cyclopentylmetyl-.

Theo các phương án khác, R^1 là nhóm (C_3-C_6) cycloalkyl hoặc (C_3-C_6) cycloalkyl-alkyl- được thế, được thế bằng (C_1-C_4) alkyl, halo(C_1-C_4)alkyl, hoặc xyano. Theo các phương án cụ thể, R^1 là 1-(metyl)cycloprop-1-yl, 1-(triflometyl)cycloprop-1-yl, 1-(xyano)cycloprop-1-yl hoặc 1-(xyano)cyclopent-1-yl.

Vẫn theo các phương án khác, R^1 là nhóm heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế. Vẫn theo các phương án khác, R^1 là nhóm heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế tùy ý được thế bằng halogen hoặc (C_1-C_4) alkyl.

Theo một phương án của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), R^1 là nhóm heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh tùy ý được thế, trong đó nhóm heteroxycloalkyl chứa một nguyên tử oxy. Theo một phương án cụ thể, R^1 là tetrahydropyranyl hoặc

tetrahydrofuranyl không được thế. Cụ thể hơn, R^1 là tetrahydropyran-3-yl (tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl), hoặc tetrahydropyran-4-yl (tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl).

Theo một phương án khác, R^1 là nhóm heteroxycloalkyl có 6 cạnh được thế, trong đó nhóm heteroxycloalkyl chứa một nguyên tử nitơ. Trong phương án này, R^1 là nhóm piperidinyl được thế. Theo một phương án khác, R^1 là nhóm piperidinyl được thế tùy ý được thế thêm bằng halogen hoặc (C_1-C_4) alkyl.

Theo một phương án khác, khi R^1 là nhóm heteroxycloalkyl 6 cạnh được thế chứa một nguyên tử nitơ (nhóm piperidinyl được thế), nhóm heteroxycloalkyl được thế bằng phần tử thế được chọn từ (C_1-C_4) alkyl-CO-, halo (C_1-C_4) alkyl-CO-, xyano (C_1-C_4) alkyl-CO-, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl-CO-, (C_1-C_4) alkylNHCO- tùy ý được thế, (C_3-C_6) xycloalkyl-CO- tùy ý được thế, (C_3-C_6) xycloalkyl- (C_1-C_4) alkyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-SO₂- tùy ý được thế, phenyl (C_1-C_4) alkyl-CO- tùy ý được thế, heteroaryl-CO- 5-6 cạnh tùy ý được thế, và heteroaryl-CO- 9-10 cạnh tùy ý được thế, trong đó (C_3-C_6) xycloalkyl-CO- tùy ý được thế, (C_3-C_6) xycloalkyl- (C_1-C_4) alkyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-SO₂- tùy ý được thế, phenyl (C_1-C_4) alkyl-CO- tùy ý được thế, heteroaryl-CO- có 5-6 cạnh tùy ý được thế, hoặc heteroaryl-CO- có 9-10 cạnh tùy ý được thế nêu trên, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, (C_1-C_4) alkyl-CO-, halo (C_1-C_4) alkyl, halo (C_1-C_4) alkyl-CO-, (C_3-C_6) xycloalkylheteroxycloalkyl có 5-6 cạnh.

Theo một phương án khác, khi R^1 là nhóm heteroxycloalkyl có 6 cạnh được thế chứa một nguyên tử nitơ (nhóm piperidinyl được thế) được thế thêm bằng halogen hoặc (C_1-C_4) alkyl, trong đó nhóm heteroxycloalkyl được thế bằng phần tử thế được chọn từ (C_1-C_4) alkyl-CO-, halo (C_1-C_4) alkyl-CO-, xyano (C_1-C_4) alkyl-CO-, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl-CO-, (C_1-C_4) alkylNHCO- tùy ý được thế, (C_3-C_6) xycloalkyl-CO- tùy ý được thế, (C_3-C_6) xycloalkyl- (C_1-C_4) alkyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-SO₂- tùy ý được thế, phenyl (C_1-C_4) alkyl-CO- tùy ý được thế, heteroaryl-CO- 5-6 cạnh tùy ý được thế, và heteroaryl-CO- 9-10 cạnh tùy ý được thế, trong đó (C_3-C_6) xycloalkyl-CO- tùy ý

được thế, (C₃-C₆)xycloalkyl-(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-SO₂- tùy ý được thế, phenyl(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thế, heteroaryl-CO- có 5-6 cạnh tùy ý được thế, hoặc heteroaryl-CO- có 9-10 cạnh tùy ý được thế nêu trên tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, (C₃-C₆)xycloalkylheteroxycloalkyl có 5-6 cạnh.

Theo một phương án khác, khi R¹ là nhóm heteroxycloalkyl có 6 cạnh được thế chứa một nguyên tử nitơ (nhóm piperidinyl được thế), nhóm heteroxycloalkyl được thế bằng phần tử thế được chọn từ (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, và heteroaryl-CO- có 5 cạnh được thế, trong đó heteroaryl-CO- có 5 cạnh được thế được thế bằng (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-CO-, hoặc halo(C₁-C₂)alkyl-CO-.

Theo một phương án khác, R¹ là nhóm heteroxycloalkyl có 6 cạnh được thế chứa một nguyên tử nitơ (nhóm piperidinyl được thế), trong đó nhóm heteroxycloalkyl được thế bằng phần tử thế được chọn từ (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, xyano(C₁-C₄)alkyl-CO-, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl-CO-, (C₁-C₄)alkylNHCO-, (C₃-C₆)xycloalkyl-CO-, (C₃-C₆)xycloalkyl-(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-CO-, phenyl-SO₂- tùy ý được thế, phenyl(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thế, heteroaryl-CO- 5-6 cạnh tùy ý được thế, và heteroaryl có 9 cạnh CO- tùy ý được thế, trong đó phenyl-CO- tùy ý được thế hoặc heteroaryl-CO- có 5-6 cạnh tùy ý được thế nêu trên tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, (C₃-C₆)xycloalkylheteroxycloalkyl có 5-6 cạnh.

Theo một phương án khác, R¹ là nhóm heteroxycloalkyl được thế có 6 cạnh chứa một nguyên tử nitơ (nhóm piperidinyl được thế) được thế thêm bằng halogen hoặc (C₁-C₄)alkyl, trong đó nhóm heteroxycloalkyl được thế bằng phần tử thế được chọn từ (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, xyano(C₁-C₄)alkyl-CO-, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl-CO-, (C₁-C₄)alkylNHCO-, (C₃-C₆)xycloalkyl-CO-, (C₃-C₆)xycloalkyl-(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-CO-, phenyl-SO₂- tùy

ý được thế, phenyl(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thế, heteroaryl-CO- 5-6 cạnh tùy ý được thế, và heteroaryl-CO- tùy ý được thế, trong đó nêu trên phenyl-CO- tùy ý được thế hoặc heteroaryl-CO- có 5-6 cạnh tùy ý được thế nêu trên tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, (C₃-C₆)xycloalkylheteroxycloalkyl có 5-6 cạnh.

Theo một phương án khác, R¹ là nhóm heteroxycloalkyl có 6 cạnh được thế chứa một nguyên tử nitơ (nhóm piperidinyl được thế), trong đó nhóm heteroxycloalkyl được thế bằng phần tử thế được chọn từ (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, và heteroaryl-CO- có 5 cạnh được thế, và trong đó heteroaryl-CO- có 5 cạnh được thế được thế bằng (C₁-C₄)alkyl.

Theo các phương án cụ thể, R¹ là nhóm piperidin-4-yl được thế. Trong phương án này, R¹ là piperidin-4-yl được thế được thế bằng phần tử thế được chọn từ (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, xyano(C₁-C₄)alkyl-CO-, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl-CO-, (C₁-C₄)alkylNHCO-, (C₃-C₆)xycloalkyl-CO-, (C₃-C₆)xycloalkyl-(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-SO₂- tùy ý được thế, phenyl(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thế, heteroaryl-CO- 5-6 cạnh tùy ý được thế, và heteroaryl -CO- có 9 cạnh tùy ý được thế, trong đó phenyl-CO- tùy ý được thế hoặc heteroaryl-CO- có 5-6 cạnh tùy ý được thế nêu trên tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, (C₃-C₆)xycloalkyl và heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh.

Theo các phương án cụ thể, R¹ là nhóm piperidin-4-yl được thế được thế thêm bằng halogen hoặc (C₁-C₄)alkyl. Trong phương án này, R¹ là piperidin-4-yl được thế được thế bằng phần tử thế được chọn từ (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, xyano(C₁-C₄)alkyl-CO-, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl-CO-, (C₁-C₄)alkylNHCO-, (C₃-C₆)xycloalkyl-CO-, (C₃-C₆)xycloalkyl-(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-SO₂- tùy ý được thế, phenyl(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thế, heteroaryl-CO- 5-6 cạnh tùy ý được thế,

và heteroaryl-CO- có 9 cạnh tùy ý được thế, trong đó phenyl-CO- tùy ý được thế hoặc heteroaryl-CO- có 5-6 cạnh tùy ý được thế nêu trên tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, (C₃-C₆)xycloalkylheteroxycloalkyl có 5-6 cạnh,

trong đó nhóm piperidin-4-yl được thế được thế thêm bằng halogen hoặc (C₁-C₄)alkyl.

Theo các phương án cụ thể, R¹ là nhóm piperidin-4-yl được thế. Trong phương án này, R¹ là piperidin-4-yl được thế được thế bằng phần tử thế được chọn từ (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, và heteroaryl-CO- được thế, trong đó heteroaryl-CO- có 5 cạnh được thế nêu trên được thế bằng (C₁-C₄)alkyl.

Theo một phương án khác của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), R¹ là nhóm piperidin-4-yl được thế được thế bằng CH₃CO-, CH₃CH₂CO-, CH₃CH₂CH₂CO-, (CH₃)₂CHCO-, -COCH₂CN, CH₃OCH₂CO-, CF₃CO-, CH₃CH₂NHCO-, xyclopropyl-CO-, xyclobutyl-CO-, xyclopentyl-CO-, xyclohexyl-CO-, xyclohexyl-CH₂CO-, pyridin-2-yl-CO-, pyridin-3-yl-CO-, pyridin-4-yl-CO-, 5-clo-pyridin-2-yl-CO-, 5-flo-pyridin-2-yl-CO-, 6-clo-pyridin-2-yl-CO-, 6-clo-pyridin-3-yl-CO-, 4-metyl-pyridin-2-yl-CO-, 6-metyl-pyridin-2-yl-CO-, pyrimidin-2-yl, phenyl-CO-, phenyl-SO₂-, 4-clophenyl-CO-, 4-flophenyl-CO-, 4-metoxyphephenyl-CO-, 4-xyanophenyl-CO-, 2,4-diflophenyl-CO-, 3,5-diflophenyl-CO-, benzyl-CO-, thiazol-2-yl-CO-, thiazol-4-yl-CO-, thiazol-5-yl-CO-, isothiazol-3-yl-CO-, isothiazol-4-yl-CO-, isothiazol-5-yl-CO-, oxazol-2-yl-CO-, oxazol-4-yl-CO-, oxazol-5-yl-CO-, isoxazol-5-yl-CO-, 1-metyl-1H-imidazol-2-yl-CO-, 1-metyl-1H-pyrrol-2-yl-CO-, 1-metyl-1H-pyrazol-3-yl-CO-, 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl-CO-, 1-metyl-1H-pyrazol-5-yl-CO-, 3-metyl-1H-pyrazol-5-yl-CO-, 2-metyloxazol-4-yl-CO-, 2-metyloxazol-5-yl-CO-, 5-methyisoxazol-3-yl-CO-, 5-methyisoxazol-4-yl-CO-, 5-metylthien-2-yl-CO- (5-metyl-thiophen-2-yl-CO-), 1-metyl-1H-imidazol-4-yl-CO-, 2-metylthiazol-4-yl-CO-, 2-metylthiazol-5-yl-CO-, 4-metylthiazol-2-yl-CO-, 5-metylthiazol-2-yl-CO-, 2,4-dimetylthiazol-5-

yl-CO-, 1H-pyrazol-4-yl-CO-, 1H-pyrazol-3-yl-CO-, 1H-1,2,3-triazol-4-yl-CO-, 1H-1,2,5-thiadiazol-3-yl-CO-, 1H-1,2,3-thiadiazol-5-yl-CO-, benzo[d]thiazol-2-yl-CO-, benzo[d]isoxazol-3-yl-CO-, benzo[d][1,2,3]triazol-6-yl-CO-, 1H-indol-2-yl-CO-, 1H-indol-3-yl-CO-, 1H-indazol-6-yl-CO-1H-indazol-6-yl-CO-, imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl-CO-, 5-xyclopropylisoxazol-3-yl hoặc 4-morpholinophenyl.

Cụ thể, R^1 là piperidin-4-yl, được thế trên N bằng các phần tử thế được nêu ở trên.

Theo một phương án khác của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), R^1 là nhóm piperidin-4-yl được thế được thế bằng CH_3CO- , CF_3CO- , hoặc 1-metyl-1H-pyrrol-2-yl-CO-. Cụ thể, R^1 là piperidin-4-yl, được thế trên N bằng CH_3CO- , CF_3CO- , hoặc 1-metyl-1H-pyrrol-2-yl-CO-. Theo một phương án khác của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), R^1 là nhóm piperidin-4-yl được thế bằng CH_3CO- . Theo đó, theo các phương án cụ thể, R^1 là 1-(axetyl)piperidin-4-yl-, 1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-4-yl- hoặc 1-(1-metyl-1H-pyrrolyl-2-carbonyl)piperidin-4-yl-. Theo các phương án cụ thể khác, R^1 là 1-(axetyl)piperidin-4-yl-. Theo một phương án khác của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), R^1 là nhóm piperidin-4-yl được thế bằng metyl hoặc flo và được thế thêm bằng CH_3CO- hoặc phenyl-CO-.

Theo một phương án khác của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), khi R^1 là nhóm heteroxycloalkyl có 6 cạnh được thế chứa một nguyên tử nitơ (nhóm piperidinyl được thế), heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng các phần tử thế halogen hoặc $(C_1-C_4)alkyl$ được thế thêm bằng phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh tùy ý được thế, trong đó nhóm phenyl, có heteroaryl 6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh tùy ý được thế là tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, $(C_1-C_4)alkyl$, $(C_1-C_4)alkyl-CO-$, halo(C_1-C_3)alkyl, và halo(C_1-C_3)alkyl-CO-.

Theo một phương án khác của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), khi R^1 là nhóm heteroxycloalkyl có 6 cạnh chứa một nguyên tử nitơ được thế (nhóm piperidinyl được thế), heteroxycloalkyl (nhóm piperidinyl được thế) được thế bằng phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh tùy ý được thế, trong đó

nhóm phenyl, có 6 cạnh heteroaryl hoặc heteroaryl có 9 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₃)alkyl, và halo(C₁-C₃)alkyl-CO-.

Theo một phương án khác của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), R¹ là nhóm heteroxycloalkyl có 6 cạnh được thế chứa một nguyên tử nitơ (nhóm piperidinyl được thế), trong đó nhóm heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng các phần tử thế halogen hoặc (C₁-C₄)alkyl và được thế thêm bằng nhóm phenyl, heteroaryl có 6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh tùy ý được thế, trong đó nhóm phenyl, có 6 cạnh heteroaryl hoặc heteroaryl có 9 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng halogen, (C₁-C₄)alkyl, hoặc halo(C₁-C₄)alkyl.

Theo một phương án khác của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), R¹ là nhóm heteroxycloalkyl có 6 cạnh được thế chứa một nguyên tử nitơ (nhóm piperidinyl được thế), trong đó nhóm heteroxycloalkyl được thế bằng nhóm phenyl, heteroaryl có 6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh tùy ý được thế, trong đó nhóm phenyl, heteroaryl có 6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng halogen, (C₁-C₄)alkyl, hoặc halo(C₁-C₄)alkyl.

Theo một phương án khác của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), R¹ là nhóm heteroxycloalkyl có 6 cạnh được thế chứa một nguyên tử nitơ (nhóm piperidinyl được thế), trong đó nhóm heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng các phần tử thế halogen hoặc (C₁-C₄)alkyl được thế thêm bằng phenyl không được thế, heteroaryl có 6 cạnh được thế hoặc không được thế chứa một hoặc hai nguyên tử nitơ, hoặc heteroaryl có 9 cạnh không được thế, trong đó có nhóm heteroaryl 6 cạnh được thế này được thế bằng halogen, (C₁-C₄)alkyl, hoặc halo(C₁-C₄)alkyl.

Theo một phương án khác của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), R¹ là nhóm heteroxycloalkyl có 6 cạnh được thế chứa một nguyên tử nitơ (nhóm piperidinyl được thế), trong đó nhóm heteroxycloalkyl được thế bằng phenyl không được thế, heteroaryl có 6 cạnh được thế hoặc không được thế chứa một hoặc hai nguyên tử nitơ, hoặc heteroaryl có 9 cạnh không được thế, trong đó nhóm heteroaryl có 6 cạnh được thế này được thế bằng halogen, (C₁-C₄)alkyl, hoặc halo(C₁-C₄)alkyl.

Theo một phương án khác của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), R^1 là piperidin-4-yl được thế, được thế bằng nhóm halogen hoặc (C_1-C_4) alkyl và được thế thêm bằng phenyl không được thế, heteroaryl có 6 cạnh được thế hoặc không được thế chứa một hoặc hai nguyên tử nitơ, hoặc heteroaryl có 9 cạnh không được thế, trong đó nhóm heteroaryl có 6 cạnh được thế này được thế bằng halogen, (C_1-C_4) alkyl, hoặc halo(C_1-C_4)alkyl.

Theo một phương án khác của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), R^1 là piperidin-4-yl được thế, được thế bằng phenyl không được thế, heteroaryl có 6 cạnh được thế hoặc không được thế chứa một hoặc hai nguyên tử nitơ, hoặc heteroaryl có 9 cạnh không được thế, trong đó nhóm heteroaryl có 6 cạnh được thế này được thế bằng halogen, (C_1-C_4) alkyl, hoặc halo(C_1-C_4)alkyl.

Theo một phương án khác, R^1 là piperidin-4-yl được thế, được thế bằng phenyl hoặc heteroaryl có 9 cạnh không được thế.

Theo một phương án khác, R^1 là piperidin-4-yl được thế, được thế bằng nhóm halogen hoặc (C_1-C_4) alkyl và được thế thêm bằng heteroaryl có 6 cạnh được thế hoặc không được thế chứa một hoặc hai nguyên tử nitơ, trong đó heteroaryl có 6 cạnh được thế nêu trên được thế bằng halogen, (C_1-C_4) alkyl, hoặc halo(C_1-C_4)alkyl.

Theo một phương án khác, R^1 là piperidin-4-yl được thế, được thế bằng heteroaryl có 6 cạnh được thế hoặc không được thế chứa một hoặc hai nguyên tử nitơ, trong đó heteroaryl có 6 cạnh được thế nêu trên được thế bằng halogen, (C_1-C_4) alkyl, hoặc halo(C_1-C_4)alkyl.

Theo một phương án của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), R^1 là nhóm piperidin-4-yl được thế được thế bằng nhóm halogen hoặc (C_1-C_4) alkyl và được thế thêm bằng phenyl không được thế hoặc benzoxazolyl, hoặc pyridyl tùy ý được thế hoặc pyrimidinyl tùy ý được thế, tùy ý được thế bằng halogen, (C_1-C_4) alkyl, hoặc halo(C_1-C_4)alkyl, cụ thể là flo, metyl hoặc triflometyl

Theo một phương án của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), R^1 là nhóm piperidin-4-yl được thế được thế bằng phenyl không được thế hoặc benzoxazolyl, hoặc pyridyl tùy ý được thế hoặc pyrimidinyl tùy ý được thế, tùy ý

được thế bằng halogen, (C₁-C₄)alkyl, hoặc halo(C₁-C₄)alkyl, cụ thể là flo, metyl hoặc triflometyl.

Theo các phương án cụ thể hơn, R¹ là 1-(5-metylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl, 1-(5-flopyridin-2-yl)piperidin-4-yl, 1-(5-metylpyridin-2-yl)piperidin-4-yl, 1-(5-flopyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl, 4-flo-1-(5-flopyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl, 4-metyl-1-(5-flopyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl (hoặc 1-(5-flopyrimidin-2-yl)-4-metyl-piperidin-4-yl), 1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl, 4-metyl-1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl, 1-(phenyl)piperidin-4-yl, 1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl, 1-(thiazol-2-yl)piperidin-4-yl, 1-(benzo[d]oxazol-2-yl)piperidin-4-yl, hoặc 5-(triflometyl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl

Theo các phương án cụ thể hơn, R¹ là 1-(5-metylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl, 1-(5-flopyridin-2-yl)piperidin-4-yl, 1-(5-metylpyridin-2-yl)piperidin-4-yl, 1-(5-flopyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl, 1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl, 1-(phenyl)piperidin-4-yl, 1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl, 1-(benzo[d]oxazol-2-yl)piperidin-4-yl, hoặc 5-(triflometyl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl

Theo một phương án của các hợp chất của công thức (III), R¹ là indoyl không được thế; cụ thể, R¹ là indoyl-2-yl.

Theo một phương án khác của các hợp chất của công thức (III), R¹ là phenyl không được thế. Theo các phương án khác của các hợp chất của công thức (III), R¹ là phenyl được thế, trong đó trong phenyl được thế bằng nhóm (C₁-C₄)alkyl; cụ thể, R¹ là 3-metyl-phenyl (*m*-tolyl) hoặc 4-metyl-phenyl (*p*-tolyl).

Theo các phương án khác của các hợp chất của công thức (III), R¹ là heteroaryl có 5 cạnh được thế, được thế bằng nhóm (C₁-C₄)alkyl. Theo một phương án khác của các hợp chất của công thức (III), R¹ là heteroaryl có 5 cạnh không được thế, cụ thể, R¹ là thien-2-yl.

Theo một phương án của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), R² là nhóm phenyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, heteroxycloalkyl chứa oxy có 5-6 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroaryl có 9 cạnh, carboxylic-aryl có 9-10 cạnh, hoặc heteroxyclic-aryl có 9-10 cạnh được thế hoặc không được thế,

trong đó nhóm phenyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroaryl có 9 cạnh, carboxylic-aryl có 9-10 cạnh, hoặc heterocyclic-aryl có 9-10 cạnh được thể nêu trên được thể bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ halogen, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, halo(C₁-C₄)alkoxy, và xyano.

Theo một phương án khác, R² là nhóm phenyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, heteroxycloalkyl chứa oxy có 5-6 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh được thể hoặc không được thể,

trong đó nhóm phenyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 5 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh được thể nêu trên được thể bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, và xyano.

Theo một phương án khác của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), R² là nhóm phenyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, heteroxycloalkyl chứa oxy có 5 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh được thể hoặc không được thể,

trong đó nhóm phenyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, heteroxycloalkyl chứa oxy có 5 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh được thể nêu trên được thể bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, và xyano.

Theo một phương án khác, R² là nhóm phenyl, (C₅-C₆)xycloalkyl, heteroxycloalkyl chứa oxy có 5-6 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroaryl có 9 cạnh, carboxylic-aryl có 9-10 cạnh, hoặc heterocyclic-aryl có 9-10 cạnh không được thể, hoặc phenyl hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh được thể, trong đó phenyl, hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh được thể nêu trên được thể bằng 1 hoặc 2 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, halo(C₁-C₄)alkoxy, và xyano.

Theo một phương án khác, R² là nhóm phenyl, (C₅-C₆)xycloalkyl, heteroxycloalkyl chứa oxy có 5 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh không được thể; hoặc phenyl hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh được thể, trong đó

phenyl, hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh được thế nêu trên được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, và xyano.

Theo một phương án khác, R² là nhóm phenyl, (C₅-C₆)xycloalkyl, heteroxycloalkyl chứa oxy có 5-6 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, heteroaryl có 9 cạnh, carboxycyclic-aryl có 9-10 cạnh, hoặc heteroxycyclic-aryl có 9-10 cạnh không được thế, hoặc phenyl hoặc heteroaryl có 6 cạnh được thế, trong đó phenyl hoặc heteroaryl có 6 cạnh được thế này được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, halo(C₁-C₄)alkoxy, và xyano.

Theo một phương án khác, R² là nhóm phenyl, (C₅-C₆)xycloalkyl, heteroxycloalkyl chứa oxy có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh không được thế, hoặc phenyl hoặc heteroaryl có 6 cạnh được thế, trong đó phenyl hoặc heteroaryl có 6 cạnh này được thế này được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, và xyano.

Theo các phương án cụ thể, khi R² là heteroaryl có 6 cạnh được thế hoặc không được thế, heteroaryl có 6 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử nitơ.

Theo một phương án của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), R² là phenyl không được thế.

Theo một phương án khác, R² là phenyl được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, halo(C₁-C₄)alkoxy, và xyano. Theo các phương án được lựa chọn, R² là phenyl được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ clo, flo, metyl, triflometyl, metoxy, diflometoxy, và xyano.

Theo một phương án khác, R² là phenyl được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, và xyano. Theo các phương án được lựa chọn, R² là phenyl được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ clo, flo, metyl, triflometyl, metoxy, và xyano. Theo các phương án được lựa chọn, R² là phenyl được thế, trong đó phenyl được thế này được

thể bằng 1 hoặc 2 phần tử thể halo, cụ thể 1 hoặc 2 nhóm fluoro. Theo các phương án cụ thể R^2 là phenyl, 2 phần tử thể fluoro được thể.

Theo các phương án cụ thể, R^2 là 3-clophenyl, 4-clophenyl, 2-flophenyl, 3-flophenyl, 4-flophenyl, 3,4-diclophenyl, 3,5-diflophenyl, 2-metylphenyl, 4-metylphenyl, 4-triflometylphenyl, 4-metoxyphephenyl, 4-diflometoxyphephenyl, 3-xyanophenyl, 4-xyanophenyl, 2-flo-5-metylphenyl, 2-flo-4-metylphenyl, 3-flo-5-metylphenyl, 3-flo-4-metylphenyl, hoặc 4-clo-3-flophenyl.

Theo các phương án cụ thể, R^2 là 3-clophenyl, 4-clophenyl, 3-flophenyl, 3,4-diclophenyl, 2-metylphenyl, 4-metylphenyl, 4-triflometylphenyl, 4-metoxyphephenyl, 3-xyanophenyl, 4-xyanophenyl, 2-flo-5-metylphenyl, 2-flo-4-metylphenyl, 3-flo-5-metylphenyl, hoặc 3-flo-4-metylphenyl. Theo các phương án cụ thể khác, R^2 là 3,5-diflophenyl.

Theo một phương án của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), R^2 là (C_5 - C_6)xycloalkyl không được thể, cụ thể, xyclopentyl hoặc xyclohexyl.

Theo một phương án của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), R^2 là heteroxycloalkyl chứa oxy có 5-6 cạnh không được thể, cụ thể, R^2 là heteroxycloalkyl chứa oxy có 6 cạnh không được thể, cụ thể, tetrahydropyran-2-yl (tetrahydro-2H-pyran-2-yl).

Theo một phương án khác, R^2 là heteroaryl có 5 cạnh không được thể. Theo một phương án cụ thể, R^2 là oxazolyl không được thể, cụ thể, oxazol-4-yl.

Theo một phương án khác của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), R^2 là heteroaryl chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại nitơ có 6 cạnh tùy ý được thể, trong đó heteroaryl này tùy ý được thể bằng 1 hoặc 2 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, (C_1 - C_4)alkyl, halo(C_1 - C_4)alkyl, và (C_1 - C_4)alkoxy.

Theo một phương án khác, R^2 là pyridinyl tùy ý được thể hoặc pyrazinyl tùy ý được thể, bằng 1 hoặc 2 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, (C_1 - C_4)alkyl, halo(C_1 - C_4)alkyl, và (C_1 - C_4)alkoxy. Theo một phương án khác, R^2 là pyridinyl tùy ý được thể, tùy ý được thể bằng 1 hoặc 2 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, (C_1 - C_4)alkyl, halo(C_1 - C_4)alkyl, và (C_1 - C_4)alkoxy.

Theo một phương án khác, R^2 là pyridinyl tùy ý được thế hoặc pyrazinyl tùy ý được thế, bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ clo, flo, metyl, và metoxy. Theo một phương án khác, R^2 là pyridinyl tùy ý được thế, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ clo, flo, metylmetoxy.

Theo các phương án cụ thể, R^2 là pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, 5-methylpyridin-2-yl, 5-flo-6-methylpyridin-2-yl, 5-flopyridin-3-yl, 5-clopyridin-3-yl, 5-methylpyridin-3-yl, 6-methylpyridin-3-yl, 6-metoxypyridin-3-yl, hoặc 5-methylpyrazin-2-yl.

Theo các phương án được lựa chọn R^2 là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc pyridyl được thế hoặc không được thế, trong đó phenyl được thế hoặc pyridyl được thế này được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, (C_1-C_4) alkyl, halo (C_1-C_4) alkyl, và (C_1-C_4) alkoxy, cụ thể là clo, flo, metylmetoxy.

Theo một phương án khác của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), R^2 là nhóm heteroaryl có 9 cạnh tùy ý được thế, cụ thể, indolyl (1*H*indolyl) không được thế. Theo các phương án cụ thể, R^2 là indol-4-yl, indol-5-yl, hoặc indol-6-yl.

Theo một phương án khác của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), R^2 là nhóm carboxylic-aryl có 9-10 cạnh tùy ý được thế, cụ thể, indanyl (2,3-dihydroindenyl) không được thế. Theo các phương án cụ thể, R^2 là 2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl.

Theo một phương án khác của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), R^2 là nhóm heterocyclic-aryl có 9-10 cạnh tùy ý được thế, cụ thể, dihydrobenzofuranyl, benzo-1,3-dioxolyl hoặc dihydrobenzo[1,4]dioxinyl không được thế. Theo các phương án cụ thể, R^2 là 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl, benzo[d][1,3]dioxol-5-yl hoặc 2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl.

Theo các phương án được lựa chọn của các hợp chất của công thức (III), R^3 là H. Theo các phương án khác của các hợp chất của công thức (III), R^3 là metyl. Theo các phương án khác của các hợp chất của công thức (III), R^3 là halogen, cụ thể là brom.

Theo một phương án nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), trong đó R^1 là nhóm (C₃-C₆)alkyl không được thế; R^2 là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc pyridyl được thế hoặc không được thế, trong đó phenyl được thế hoặc pyridyl được thế này được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, và (C₁-C₄)alkoxy; R^3 là H; hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của nó. Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), trong đó R^1 là *tert*-butyl; R^2 là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc pyridyl được thế hoặc không được thế, trong đó phenyl được thế hoặc pyridyl được thế này được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, và (C₁-C₄)alkoxy; R^3 là H; hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của nó.

Theo một phương án nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), trong đó R^1 là nhóm (C₂-C₅)alkyl được thế, trong đó (C₂-C₅)alkyl được thế nêu trên được thế bằng nhóm hydroxyl hoặc (benzyloxy)carbonyl)amino; R^2 là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc pyridyl được thế hoặc không được thế, trong đó phenyl được thế hoặc pyridyl được thế này được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, và (C₁-C₄)alkoxy; R^3 là H; hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của nó.

Theo một phương án nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), trong đó R^1 là tetrahydropyranyl hoặc tetrahydrofuranyl không được thế; R^2 là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc pyridyl được thế hoặc không được thế, trong đó phenyl được thế hoặc pyridyl được thế này được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, và (C₁-C₄)alkoxy; R^3 là H; hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của nó.

Theo một phương án nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), trong đó R^1 là piperidin-4-yl được thế được thế bằng nhóm phần tử thế được chọn từ (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, và 5-membered heteroaryl-CO- có 5 cạnh được thế, trong đó heteroaryl-CO- có 5 cạnh được thế nêu trên được thế bằng (C₁-C₄)alkyl; R^2 là phenyl được thế hoặc không được thế

hoặc pyridyl được thế hoặc không được thế, trong đó phenyl được thế hoặc pyridyl được thế này được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, và (C₁-C₄)alkoxy; R³ là H; hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của nó. Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), trong đó R¹ là piperidin-4-yl được thế được thế bằng (C₁-C₄)alkyl-CO-; R² là phenyl được thế hoặc không được thế, trong đó phenyl được thế này được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, và (C₁-C₄)alkoxy; R³ là H; hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của nó.

Theo một phương án nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), trong đó R¹ là nhóm piperidin-4-yl được thế được thế bằng phenyl không được thế hoặc benzoxazolyl, hoặc pyridyl tùy ý được thế hoặc pyrimidinyl tùy ý được thế, bằng halogen, (C₁-C₄)alkyl, hoặc halo(C₁-C₄)alkyl; R² là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc pyridyl được thế hoặc không được thế, trong đó phenyl được thế hoặc pyridyl được thế được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, và (C₁-C₄)alkoxy; R³ là H; hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của nó.

Cần hiểu rằng sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), ở dạng bazơ tự do và ở dạng các muối của nó, ví dụ muối được dụng của nó. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), ở dạng bazơ tự do. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), ở dạng muối, cụ thể là muối được dụng. Cần phải hiểu thêm rằng, theo một phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất của các ví dụ ở dạng bazơ tự do. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất của các ví dụ ở dạng muối, cụ thể là muối được dụng.

Các hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này như sau:

(5-(5-flopyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(5-metylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon,

(1-(5-flopyridin-2-yl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 (1-(5-metylpyridin-2-yl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 (1-(5-metylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 (1-(5-flopyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 (5-(5-flopyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(5-flopyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon,
 (5-(5-flopyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon,
 (S)-2,2-dimetyl-1-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on,
 1-(5-(5-flopyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on,
 (S)-1-(5-(5-flopyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on,
 (5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-phenylpiperidin-4-yl)metanon,
 (1-phenylpiperidin-4-yl)(5-(pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 xyclohexyl(5-(pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 xyclopentyl(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 (5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon,
 2-xyclopentyl-1-(5-(5-flopyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)etanon,
 1-(5-(5-flopyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-1-on,
 xyclohexyl(5-(5-flopyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 1-(5-(5-flopyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,3-dimetylbutan-1-on,
 (5-(pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon,
 (S)-(5-(pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon,
 2-metyl-1-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on,

xyclobutyl(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 (5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metanon,
 2-metyl-1-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)butan-1-on,
 2-xyclopentyl-1-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)etanon,
 2,3-dimetyl-1-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)butan-1-on,
 1-(5-(3,4-diclophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on,
 (S)-1-(5-(3,4-diclophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on,
 2,2-dimetyl-1-(5-(pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on,
 (S)-2,2-dimetyl-1-(5-(pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on,
 1-(5-(3-clophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on,
 (S)-1-(5-(3-clophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on,
 1-(5-(6-metoxypyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on,
 2,2-dimetyl-1-(5-(5-metylpyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on,
 2,2-dimetyl-1-(5-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on,
 (S)-2,2-dimetyl-1-(5-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on,
 2,2-dimetyl-1-(5-(6-metylpyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on,
 (S)-2,2-dimetyl-1-(5-(6-metylpyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on,
 1-(5-(2-flo-4-metylphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on,
 1-(5-(3-flo-4-metylphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on,
 1-(5-xyclohexyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on,
 (S)-1-(5-xyclohexyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on,
 1-(5-xyclopentyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on,
 2,2-dimetyl-1-(5-(p-tolyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on,
 2,2-dimetyl-1-(5-(oxazol-4-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on,
 2,2-dimetyl-1-(5-(o-tolyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on,
 2,2-dimetyl-1-(5-(4-(triflometyl)phenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on,

(S)-2,2-dimethyl-1-(5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-ol,
 1-(5-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-ol,
 1-(5-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-ol,
 (S)-1-(5-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-ol,
 1-(5-(3-fluorophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-ol,
 (S)-1-(5-(3-fluorophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-ol,
 (1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)(5-(pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)methanone,
 2,2-dimethyl-1-(5-(5-methylpyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-ol,
 2,2-dimethyl-1-(5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-ol,
 2,2-dimethyl-1-(5-(5-methylpyrazin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-ol,
 1-(5-(5-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-ol,
 1-(5-(5-chloropyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-ol,
 1-(5-(3-fluoro-5-methylphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-ol,
 1-(5-(2-fluoro-5-methylphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-ol,
 4-(1-pivaloyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)benzonitrile,
 3-(1-pivaloyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)benzonitrile,
 1-(5-(1H-indol-6-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-ol,
 1-(5-(1H-indol-5-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-ol,
 (S)-1-(5-(1H-indol-5-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-ol,
 1-(5-(1H-indol-4-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-ol,
 (S)-1-(5-(1H-indol-4-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-ol,
 (1-(benzo[d]oxazol-2-yl)piperidin-4-yl)(5-(pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)methanone,
 benzyl ((2R)-1-oxo-1-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)carbamate,

(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon,
 (S)-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon,

3-hydroxy-2,2-dimetyl-1-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on,
 (1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon,

(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon,
 2,2,2-triflo-1-(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon,

(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon,

(1-(benzo[d]oxazol-2-yl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,

1-(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon,

ở dạng bazơ tự do, hoặc ở dạng muối, cụ thể là muối được dùng của nó.

Các hợp chất đại diện của sáng chế còn bao gồm các hợp chất sau:

(S)-(1-(5-flopyridin-2-yl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,

(1-(5-flopyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-3-(triflometyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,

(S)-(5-(5-flopyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(5-flopyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon,

1-(4-(5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon,

(S)-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-phenylpiperidin-4-yl)metanon,

(S)-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon,

(5-(6-metylpyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon,

(5-(6-methylpyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon,
 (S)-(1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)(5-(pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 (S)-4-(1-pivaloyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril,
 (5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(triflometyl)xylopropyl)metanon,
 2,2-dimethyl-3-oxo-3-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propanonitrile,
 2-methoxy-2-methyl-1-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on,
 1-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)cyclopentanecarbonitrile,
 (3-methyl-5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon,
 (1-(5-flopyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)(3-methyl-5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 (5-(5-methylpyrazin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon,
 (4-methyl-1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)(5-(5-methylpyrazin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 (1-(cyclohexanecarbonyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 (1-(cyclobutanecarbonyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 1-(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)propan-1-on,
 2-methyl-1-(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)propan-1-on,
 (5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-picolinoylpiperidin-4-yl)metanon,
 (5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(pyrimidine-2-carbonyl)piperidin-4-yl)metanon,
 (1-(4-morpholinobenzoyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,

(1-(5-clopicolinoyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 (1-isonicotinoylpiperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 (1-(6-methylpicolinoyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 (1-(6-clopicolinoyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 (1-(6-clonicotinoyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 (1-nicotinoylpiperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 (1-(5-flopicolinoyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 (1-(4-clobenzoyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 2-phenyl-1-(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon,
 (1-(4-metoxibenzoyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 (5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(thiazol-2-carbonyl)piperidin-4-yl)metanon,
 (5-xyclopropylisoxazol-3-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon,
 oxazol-4-yl(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon,
 (1-methyl-1H-imidazol-2-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon,
 (1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon,
 (1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon,

(2-metyloxazol-4-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon,
 (1-metyl-1H-imidazol-4-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon,
 (2-metylthiazol-4-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon,
 (1-(4-metylpicolinoyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 (5-metylthiophen-2-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon,
 (1-(1H-pyrazol-4-carbonyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 (2-metylthiazol-5-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon,
 isothiazol-5-yl(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon,
 (2-metyloxazol-5-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon,
 (1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon,
 (5-metylisoxazol-3-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon,
 2-(benzyloxy)-1-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)etanon,
 (1-(4-flobenzoyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 (1-(2,4-diflobenzoyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 4-(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidine-1-carbonyl)benzonitril,

(1-(1H-pyrazol-3-carbonyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 3-oxo-3-(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)propannitrile,
 (2,4-dimethylthiazol-5-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon,
 (1-(3,5-diflobenzoyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 (1-(1H-1,2,3-triazol-4-carbonyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 (1-(1,2,3-thiadiazol-5-carbonyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 benzo[d]thiazol-2-yl(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon,
 (1-(1H-indazol-3-carbonyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 (1-phenyl-1H-imidazol-4-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon,
 (1-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-carbonyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 (1-(1H-indazol-6-carbonyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon,
 3-phenyl-1-(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)prop-2-yn-1-on,
 benzo[d]isoxazol-3-yl(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon,

oxazol-5-yl(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon,
 oxazol-2-yl(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon,
 (3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon,
 (5-metylthiazol-2-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon,
 isoxazol-5-yl(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon,
 (5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(thiazol-5-carbonyl)piperidin-4-yl)metanon,
 isoxazol-3-yl(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon,
 (5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(thiazol-4-carbonyl)piperidin-4-yl)metanon,
 (1-(1,2,5-thiadiazol-3-carbonyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 isothiazol-4-yl(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon,
 (4-metylthiazol-2-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon,
 (5-metyloxazol-4-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon,
 (1-(xyclopropancarboxyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 (5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(phenylsulfonyl)piperidin-4-yl)metanon,
 2-metoxi-1-(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon,

yl)etanon,

(1-(xyclopentancarbonyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,

1-(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)butan-1-on,

(1-benzoylpiperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,

2-xyclohexyl-1-(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon,

(1-benzoyl-4-metylpiperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,

1-(4-metyl-4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon,

(1-(1H-indol-2-carbonyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,

(1-(1H-indol-3-carbonyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,

1-(4-(5-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon,

1-(4-(5-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon,

(5-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(5-flopyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon,

(5-(4-(diflometoxy)phenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(5-flopyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon,

(5-(6-metylpyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(oxazol-5-carbonyl)piperidin-4-yl)metanon,

(1-(5-flopyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)(5-(6-metylpyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,

4-(1-(1-(5-flopyrimidin-2-yl)piperidine-4-carbonyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril,

(4-flo-1-(5-flopyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 (1-(5-flopyrimidin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
N-etyl-4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidine-1-carboxamide,
 1-(3-brom-5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on,
 1-(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon,
 1-(4-(5-(4-(diflometoxy)phenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon,
 1-(4-(5-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon,
 (S)-1-(4-(5-(3-flophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon,
 1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon,
 (S)-1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon,
 1-(4-(5-(2-flophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon,
 (S)-1-(4-(5-(2-flophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon,
 1-(4-(5-(4-flophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon,
 (S)-1-(4-(5-(4-flophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon,
 ((1-metylxcyclopropyl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon,
 1-(4-(5-(4-clophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon,
 (1-(4-(5-(4-clo-3-flophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon,
 1-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)xcyclopropancarbonitril,
 (5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(thiazol-2-yl)piperidin-4-yl)metanon,

ở dạng bazơ tự do, hoặc ở dạng muối, cụ thể là muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến (*S*)-1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon, hoặc muối được dụng của nó. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến (*S*)-1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon. Vẫn theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là dạng tinh thể của (*S*)-1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon được đặc trưng bởi mẫu PXRD của Fig. 5.

Sáng chế cũng bao gồm các dạng đơteri hóa của các hợp chất có công thức (I), (II), và/hoặc (III). Mỗi nguyên tử hydro có mặt được gắn vào nguyên tử cacbon có thể độc lập được thay thế bằng nguyên tử đơteri. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ biết cách tổng hợp các dạng đơteri hóa của các hợp chất có công thức (I), (II), và/hoặc (III). Ví dụ, các chất ban đầu có bán trên thị trường có thể được sử dụng trong việc điều chế các chất tương tự được đơteri hóa của các hợp chất có công thức (I), (II), và/hoặc (III) hoặc chúng có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường sử dụng các thuốc thử đơteri hóa (ví dụ bằng cách khử sử dụng lithi nhôm đơterua hoặc natri borodơterua hoặc bằng cách trao đổi kim loại – halogen sau đó làm dừng bằng D₂O hoặc metanol-*d*₃).

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực cần phải hiểu rằng các solvat (cụ thể là các hydrat) của hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), bao gồm các solvat của các muối của hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), có thể được tạo thành khi các phân tử dung môi được đưa vào mạng tinh thể trong quá trình kết tinh. Sáng chế bao gồm trong phạm vi của nó tất cả các dạng hydrat và/hoặc muối hợp thức và không hợp thức.

Khi hợp chất hoặc muối của nó được bộc lộ được đặt tên hoặc được mô tả bằng cấu trúc, cần hiểu rằng hợp chất hoặc muối, bao gồm các solvat (cụ thể là các hydrat) của nó, có thể tồn tại ở các dạng tinh thể, các dạng phi tinh thể hoặc hỗn hợp của nó. Hợp chất hoặc muối, hoặc các solvat (cụ thể là các hydrat) của chúng, cũng có thể có dạng đa hình (tức là, khả năng xuất hiện ở các dạng tinh thể khác nhau).

Các dạng tinh thể khác nhau này thường được gọi là “các chất đa hình”. Cần phải hiểu rằng khi được đặt tên hoặc được mô tả bằng cấu trúc, các hợp chất, hoặc các solvat (cụ thể là các hydrat) của nó được bọc lộ cũng bao gồm tất cả các chất đa hình của nó. Các chất đa hình có thành phần hóa học giống nhau nhưng khác nhau về cách bố trí, sắp xếp hình học, và các đặc tính mô tả khác của trạng thái tinh thể rắn. Các chất đa hình, vì vậy, có thể có các đặc tính vật lý khác nhau như các đặc tính hình dạng, mật độ, độ cứng, độ biến dạng, độ ổn định và độ tan. Các chất đa hình thường có điểm nóng chảy, phổ hồng ngoại và mẫu nhiễu xạ bột tia X khác nhau, mà có thể được sử dụng để nhận dạng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng các chất đa hình khác nhau có thể được điều chế, ví dụ bằng cách thay đổi hoặc điều chỉnh các điều kiện được sử dụng trong quá trình kết tinh/kết tinh lại hợp chất. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết và hiểu rõ rằng các thiết bị được sử dụng, độ ẩm, nhiệt độ, hướng của các tinh thể bột, và các thông số khác liên quan đến việc thu mẫu nhiễu xạ bột tia X (PXRD) có thể dẫn đến một số thay đổi về hình dạng, cường độ và các vị trí của các đường trong mẫu nhiễu xạ. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có khả năng xác định được mẫu của hợp chất kết tinh có cùng dạng hoặc khác dạng với dạng đã biết hay không bằng cách so sánh các mẫu PXRD của chúng. Ví dụ, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể phủ chồng mẫu PXRD của mẫu thử nghiệm của một dạng tinh thể với mẫu PXRD của dạng đã biết và sử dụng chuyên môn và kiến thức trong lĩnh vực, dễ dàng xác định được mẫu PXRD của mẫu thử nghiệm này có phù hợp đáng kể với mẫu PXRD của dạng đã biết hay không. Nếu mẫu PXRD này phù hợp đáng kể với dạng đã biết, dạng mẫu có thể được nhận dạng một cách dễ dàng và chính xác là có dạng giống như dạng tinh thể đã biết. Tương tự như vậy, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể xác định được liệu góc nhiễu xạ nhất định (tính theo $^{\circ}2\theta$) thu được từ mẫu PXRD có ở cùng vị trí với giá trị đã được mô tả hay không.

Ví dụ, mẫu PXRD có thể giống với mẫu PXRD của Fig. 5, hoặc có khả năng hơn là nó có thể hơi khác. Mẫu PXRD như vậy có thể không nhất thiết phải hiển thị

từng đường của các mẫu nhiễu xạ được trình bày ở đây, và/hoặc có thể có sự thay đổi nhỏ về hình dạng, cường độ hoặc sự dịch chuyển vị trí của các đường này do sự khác biệt về các điều kiện liên quan đến việc thu thập dữ liệu. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể phủ chồng mẫu PXRD của mẫu của dạng tinh thể của (*S*)-1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon bằng mẫu PXRD như ở Fig.5, và sử dụng kiến thức và chuyên môn trong lĩnh vực này, dễ dàng xác định được mẫu PXRD của mẫu này có phù hợp đáng kể với mẫu PXRD như ở Fig.5 hay không. Nếu mẫu PXRD này phù hợp đáng kể với Fig.5, dạng mẫu có thể được nhận dạng dễ dàng và chính xác là có dạng giống với dạng tinh thể của (*S*)-1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon được mô tả trong bản mô tả này. Tương tự như vậy, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể xác định được liệu góc nhiễu xạ đã cho (được tính theo $^{\circ}2\theta$) thu được từ mẫu PXRD có ở vị trí giống như giá trị đã được mô tả hay không.

Một phương án của sáng chế đề cập đến dạng tinh thể của (*S*)-1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon mà có mẫu PXRD phù hợp đáng kể với Fig.5.

Do có khả năng sử dụng trong y học, các muối của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III) tốt hơn là các muối được dụng. Các muối được dụng thích hợp có thể bao gồm các muối cộng axit hoặc bazơ.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “được dụng” có nghĩa là hợp chất mà thích hợp để sử dụng trong ngành dược. Các muối và các solvat (ví dụ các hydrat và các hydrat của các muối) của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III) mà thích hợp để sử dụng trong y học là những muối và solvat trong đó ion trao đổi hoặc dung môi liên kết là được dụng.

Các muối và các solvat có các ion trao đổi hoặc các dung môi liên kết không được dụng là thuộc phạm vi của sáng chế, ví dụ, để sử dụng làm các chất trung gian trong điều chế các hợp chất khác có các công thức (I), (II), và (III) và các muối và các solvat của chúng.

Các muối có thể được điều chế tại chỗ trong quá trình phân tách và tinh chế cuối cùng hợp chất có các công thức (I), (II), và (III). Nếu hợp chất bazơ có công thức (I), (II), hoặc (III) được phân tách dưới dạng muối, dạng bazơ tự do tương ứng của hợp chất đó có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này, bao gồm việc xử lý muối bằng bazơ hữu cơ hoặc bazơ vô cơ, tốt hơn là bazơ hữu cơ hoặc vô cơ có pK_a cao hơn dạng bazơ tự do của hợp chất này. Tương tự như vậy, nếu hợp chất được bộc lộ chứa axit carboxylic hoặc nhóm chức axit khác được phân tách ở dạng muối, dạng axit tự do tương ứng của hợp chất này có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này, bao gồm việc xử lý muối này bằng axit hữu cơ hoặc vô cơ, tốt hơn là axit hữu cơ hoặc vô cơ có pK_a thấp hơn dạng axit tự do của hợp chất này. Sáng chế còn đề xuất việc chuyển hóa một muối của hợp chất theo sáng chế, ví dụ, muối hydroclorua, thành muối khác của hợp chất theo sáng chế, ví dụ, muối sulfat.

Các muối của các hợp chất có công thức (I), (II), và (III) chứa amin bazơ hoặc nhóm chức bazơ khác có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này, như xử lý bazơ tự do bằng axit. Các ví dụ về các muối được dụng được tạo thành bao gồm axetat, adipat, ascorbat, aspartat, benzensulfonat, benzoat, camphorat, camphor-sulfonat (camsylat), caprat (decanoat), caproat (hexanoat), caprylat (octanoat), carbonat, bicarbonat, xinnamat, xitrat, xyclamat, dodexylsulfat (estolat), etan-1,2-disulfonat (edisylat), etansulfonat (esylat), format, fumarat, galactarat (mucat), gentisat (2,5-dihydroxybenzoat), glucoheptonat (gluxeptat), gluconat, glucuronat, glutamat, glutarat, glyxerophosphorat, glycolat, hippurat, hydrobromua, hydroclorua, hydroiotdua, isobutytrat, lactat, lactobionat, laurat, maleat, malat, malonat, mandelat, metansulfonat (mesylat), naphthalene-1,5-disulfonat (napadisylat), naphthalene-sulfonat (napsylat), nicotinat, nitrat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat, proprionat, pyroglutamat, salixylat, sebacat, stearat, succinat, sulfat, tartrat, thioxyanat, *p*-toluensulfonat (tosylat), undexylenat, 1-hydroxy-2-naphthoat, 2-hydroxyetansulfonat (isethionat), 2-oxoglutarat, 4-axetamidobenzoat, và 4-aminosalixylat.

Các muối của các hợp chất được bộc lộ chứa axit carboxylic hoặc nhóm chức axit khác có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng với bazơ thích hợp. Muối được dụng như vậy có thể được tạo thành với bazơ mà tạo ra cation được dụng, mà bao gồm các muối kim loại kiềm (cụ thể là natri và kali), các muối kim loại kiềm thổ (cụ thể là canxi và ma giê), các muối nhôm và các muối amoni, cũng như các muối được tạo thành từ các bazơ hữu cơ được dụng như trimetylamin, trietylamin, morpholin, pyridin, piperidin, picolin, dicyclohexylamin, *N,N'*-dibenzyletylendiamin, 2-hydroxyetylamin, *bis*-(2-hydroxyetyl)amin, tri-(2-hydroxyetyl)amin, procain, dibenzylpiperidin, dehydroabietylamin, *N,N'*-bisdehydroabietylamin, glucamin, *N*-metylglucamin, collidin, cholin, quinin, quinolin, và các axit amino có tính kiềm như lysinarginin.

Cần phải hiểu rằng khi hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III) chứa 2 hoặc nhiều gốc bazơ, thì hóa học lượng pháp tạo muối có thể bao gồm 1, 2 hoặc nhiều đương lượng axit. Các muối này có thể chứa 1, 2 hoặc nhiều ion đối, ví dụ muối dihydroclorua hoặc diacetat.

Vì các hợp chất có công thức (I), (II), và (III), hoặc muối được dụng của nó, được dự định để sử dụng trong các dược phẩm, dễ dàng hiểu rằng từng hợp chất tốt hơn là được tạo ra ở dạng hầu như tinh khiết, ví dụ tinh khiết ít nhất là 60%, tốt hơn nếu tinh khiết ít nhất là 75% và tốt hơn nữa nếu tinh khiết ít nhất là 85% và đặc biệt tốt hơn là tinh khiết 98% (% là theo trọng lượng đối với trọng lượng cơ sở). Các chế phẩm không tinh khiết của các hợp chất có thể được sử dụng để điều chế các dạng tinh khiết hơn được sử dụng trong các dược phẩm.

Các hợp chất theo sáng chế có thể đặc biệt hữu ích để điều trị các bệnh hoặc các rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza. Các bệnh hoặc các rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza là các rối loạn hoặc các bệnh mà được trung gian bởi sự hoạt hóa RIP1 kinaza, và như vậy, là các rối loạn hoặc các bệnh mà sự chế RIP1 kinaza có thể mang lại lợi ích.

Theo sáng chế, các rối loạn hoặc các bệnh qua trung gian RIP1 kinaza là các rối loạn hoặc các bệnh mà được trung gian bởi sự hoạt hóa của RIP1 kinaza, và như

vậy, là các rối loạn hoặc các bệnh mà sự ức chế RIP1 kinaza có thể mang lại lợi ích. Các rối loạn hoặc các bệnh qua trung gian RIP1 kinaza này là các bệnh/các rối loạn mà có khả năng được điều hòa một phần bằng quá trình chết theo chương trình, hoại tử được lập trình hoặc sản sinh xytokin gây viêm, cụ thể là viêm ruột (bao gồm bệnh Crohn và viêm loét đại tràng), vẩy nến, bong vồng mạc (và thoái hoá), viêm vồng mạc sắc tố, thoái hóa điểm vàng, viêm tụy, viêm da dị ứng, viêm khớp (bao gồm viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống, bệnh gút, viêm khớp tự phát ở thiếu niên (viêm khớp tự phát ở thiếu niên thể hệ thống (SoJIA), viêm khớp vẩy nến), lupus ban đỏ hệ thống (SLE), hội chứng Sjogren, xơ cứng bì hệ thống, hội chứng kháng phospholipid (APS), viêm mạch, viêm xương khớp, các bệnh/thương tổn gan (viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, viêm gan nhiễm mỡ do rượu, viêm gan tự miễn, các bệnh gan-mật tự miễn, viêm xơ chai đường mật nguyên phát (PSC), độc tính acetaminophen, tính độc hại gan), tổn thương/hư hại thận (viêm thận, ghép thận, phẫu thuật, sử dụng các thuốc hại thận, ví dụ xisplatin, tổn thương thận cấp tính (AKI)), bệnh Celiac, xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát tự miễn (ITP tự miễn), thải ghép (thải ghép các cơ quan, mô và tế bào ghép, chấn thương tái chảy máu do thiếu máu cục bộ của các nội tạng, nhiễm trùng, hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (SIRS), tai biến mạch máu não (CVA, đột quỵ), nhồi máu cơ tim (MI), xơ vữa động mạch, bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), tổn thương não thiếu oxy ở trẻ sơ sinh, tổn thương não do thiếu máu cục bộ, các bệnh dị ứng chấn thương sọ não (bao gồm viêm da dị ứng và hen), bỏng, đa xơ cứng, tiểu đường typ I, bệnh u hạt Wegener, sarcoidosis phổi, bệnh Behcet, hội chứng sốt liên quan đến interleukin-1 vận chuyển enzym (ICE, còn được gọi là caspaza-1), bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), tổn thương do hút thuốc lá gây ra, xơ nang, hội chứng định kỳ liên quan đến thụ thể tác nhân hoại tử khối u (TRAPS), khối u ung thư, bệnh nha chu, các đột biến NEMO (các đột biến của gen điều biến thiết yếu NF-kappa-B (còn được gọi là IKK gamma hoặc IKKG)), đặc biệt, hội chứng thiếu hụt NEMO, thiếu hụt HOIL-1 ((còn được gọi là RBCK1) thiếu hụt heme oxy hóa IRP2 ubiquitin ligaza-1), hội chứng thiếu phức hợp lắp ráp chuỗi ubiquitin thẳng

(LUBAC), ung thư nội tạng và ung thư máu, nhiễm vi khuẩn và nhiễm vi rút (như cúm, khuẩn tụ cầu, vi khuẩn hiếu khí gram dương hình que (lao)), và các bệnh dự trữ Lysosome (cụ thể là bệnh Gaucher, và bao gồm GM2 gangliosidosis, alpha-mannosidosis, bệnh dự trữ cholesteryl este, thiếu hụt hexosaminidaza A mãn tính, loạn dưỡng xistin, bệnh Danon, bệnh Fabry, bệnh Farber, fucosidosis, galactosialidosis, GM1 gangliosidosis, mucopolidosis, bệnh dự trữ axit sialic tự do ở trẻ em, thiếu hụt hexosaminidaza A ở thiếu niên, bệnh Krabbe, thiếu hụt lysosomal axit lipaza, loạn dưỡng chất trắng nhược sắc, các rối loạn mucopolysaccharidoses, thiếu hụt nhiều sulfataza, bệnh Niemann-Pick, ceroid lipofuscinoses thần kinh, bệnh Pompe, pycnodysostosis, bệnh Sandhoff, bệnh Schindler, bệnh dự trữ axit sialic, bệnh Tay-Sachs, và bệnh Wolman), hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì do nhiễm độc, tăng nhãn áp, tổn thương tủy sống, ung thư tuyến tụy, ung thư tế bào gan, u trung biểu mô, u sắc tố, suy gan cấp tính và làm giảm/bảo vệ bức xạ, các rối loạn thính giác như nghe kém do tiếng ồn gây ra và các thuốc liên quan đến độc tính đối với cơ quan thính giác như cisplatin, hoặc để điều trị các tế bào ex vivo để duy trì sức sống và chức năng.

Các hợp chất theo sáng chế, cụ thể là các hợp chất của công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc muối dược dụng của nó, có thể đặc biệt hữu ích để điều trị các rối loạn hoặc các bệnh qua trung gian RIP1 kinase sau đây: bệnh viêm ruột (bao gồm bệnh Crohn và viêm loét đại tràng), vẩy nến, bong vẩy mạc (và thoái hóa), viêm vẩy mạc sắc tố, thoái hóa điểm vàng, viêm tụy, viêm da dị ứng, viêm khớp (bao gồm viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống, bệnh gút, viêm khớp thiếu niên tự phát (viêm khớp thiếu niên tự phát thể hệ thống (SoJIA), viêm khớp vẩy nến), lupus ban đỏ hệ thống (SLE), hội chứng Sjogren, xơ cứng bì hệ thống, hội chứng kháng phospholipid (APS), viêm mạch, viêm xương khớp, các bệnh/thương tổn gan (viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, viêm gan nhiễm mỡ do rượu, viêm gan tự miễn, các bệnh gan-mật tự miễn, viêm xơ chai đường mật nguyên phát (PSC), độc tính acetaminophen, tính độc hại gan), tổn thương/hư hại thận (viêm thận, ghép thận, phẫu thuật, sử dụng các thuốc hại thận, ví dụ cisplatin, tổn thương thận cấp tính (AKI)), bệnh Celiac, xuất

huyết giảm tiểu cầu tự phát tự miễn (ITP tự miễn), thải ghép (thải ghép các cơ quan, mô và tế bào ghép, chấn thương tái chảy máu do thiếu máu cục bộ của các nội tạng, nhiễm trùng, hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (SIRS), tai biến mạch máu não (CVA, đột quỵ nhồi máu cơ tim (MI), xơ vữa động mạch, bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), tổn thương não thiếu oxy ở trẻ sơ sinh, các bệnh dị ứng (bao gồm viêm da dị ứng và hen), bong, đa xơ cứng, tiểu đường typ I, bệnh u hạt Wegener, sarcoidosis phổi, bệnh Behcet, hội chứng sốt liên quan đến interleukin-1 vận chuyển enzym (ICE, còn được gọi là caspaza-1), bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), tổn thương do hút thuốc lá gây ra, xơ nang, hội chứng định kỳ liên quan đến thụ thể tác nhân hoại tử khối u (TRAPS), khối u ung thư, bệnh nha chu, các đột biến NEMO (các đột biến của gen điều biến thiết yếu NF-kappa-B (còn được gọi là IKK gamma hoặc IKKG)), đặc biệt, hội chứng thiếu hụt NEMO, thiếu hụt HOIL-1 ((còn được biến đổi là RBCK1) thiếu hụt heme oxy hóa IRP2 ubiquitin ligaza-1), hội chứng thiếu phức hợp lắp ráp chuỗi ubiquitin thẳng (LUBAC), ung thư nội tạng và ung thư máu, nhiễm vi khuẩn và nhiễm vi rút (như cúm, khuẩn tụ cầu, vi khuẩn hiếu khí gram dương hình que (lao)), và các bệnh dự trữ Lysosome (cụ thể là bệnh Gaucher, và bao gồm GM2 gangliosidosis, alpha-mannosidosis, bệnh dự trữ cholesteryl este, thiếu hụt hexosaminidaza A mãn tính, loạn dưỡng xistin, bệnh Danon, bệnh Fabry, bệnh Farber, fucosidosis, galactosialidosis, GM1 gangliosidosis, mucopolysaccharidosis, bệnh dự trữ axit sialic tự do ở trẻ em, thiếu hụt hexosaminidaza A ở thiếu niên, bệnh Krabbe, thiếu hụt lysosomal axit lipaza, loạn dưỡng chất trắng nhược sắc, các rối loạn mucopolysaccharidoses, thiếu hụt nhiều sulfatase, bệnh Niemann-Pick, ceroid lipofuscinoses thần kinh, bệnh Pompe, pycnodysostosis, bệnh Sandhoff, bệnh Schindler, bệnh dự trữ axit sialic, bệnh Tay-Sachs, và bệnh Wolman), hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì do nhiễm độc, và/hoặc để điều trị các tế bào ex vivo để duy trì sức sống và chức năng.

Các hợp chất theo sáng chế, cụ thể là các hợp chất của công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc muối được dụng của nó, có thể đặc biệt hữu ích để điều trị các rối loạn

hoặc các bệnh qua trung gian RIP1 kinaza sau đây, tức là các bệnh/các rối loạn mà có thể được điều chỉnh ít nhất một phần bởi hoạt tính RIP1 kinaza, cụ thể là bệnh viêm đại tràng (bao gồm bệnh Crohn và viêm loét đại tràng), viêm khớp dạng thấp, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), hen suyễn, tổn thương do hút thuốc lá gây ra, xơ nang, vẩy nến, thoái hóa và bong vồng mạc, viêm vồng mạc sắc tố, thoái hóa điểm vàng, viêm da dị ứng, tổn thương bỏng, viêm nha chu, nhiễm vi khuẩn hoặc vi rút (nhiễm tác nhân gây bệnh bao gồm nhưng không giới hạn cúm, khuẩn tụ cầu, và/hoặc vi khuẩn hiếu khí Gram dương hình que (lao), xơ cứng bì hệ thống (cụ thể là xử lý tại chỗ các vùng da bị cứng và/hoặc bị căng, và/hoặc chấn thương tái tưới máu do thiếu máu cục bộ của thải ghép/cơ quan nội tạng (cụ thể là xử lý tại chỗ cơ quan của người hiến tặng (cụ thể là ghép thận, gan và tim và/hoặc phổi, truyền cho người nhận nội tạng), và xử lý ruột tại chỗ.

Các hợp chất theo sáng chế, cụ thể là các hợp chất của công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc muối được dụng của nó, có thể hữu ích để điều trị tăng nhãn áp.

Các hợp chất theo sáng chế, cụ thể là các hợp chất của công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc muối được dụng của nó, có thể đặc biệt hữu ích để điều trị ung thư tuyến tụy, ung thư tế bào gan, u trung biểu mô, hoặc u sắc tố.

Các hợp chất theo sáng chế, cụ thể là các hợp chất của công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc muối được dụng của nó, có thể đặc biệt hữu ích để điều trị rối loạn hoặc bệnh qua trung gian RIP1 kinaza sau đây: viêm khớp dạng thấp, viêm ruột (bao gồm bệnh Crohn và viêm loét đại tràng), và vẩy nến.

Việc điều trị các rối loạn/các bệnh nêu trên có thể liên quan, cụ thể hơn, đến sự cải thiện các chấn thương hoặc tổn thương cơ quan kéo dài do các rối loạn/các bệnh đã nêu. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể đặc biệt hữu ích để cải thiện chấn thương hoặc tổn thương mô não sau chấn thương não do thiếu máu cục bộ hoặc chấn thương sọ não, hoặc để cải thiện chấn thương hoặc tổn thương mô tim sau nhồi máu cơ tim, hoặc để cải thiện chấn thương hoặc tổn thương mô não liên quan đến bệnh Huntington, bệnh Alzheimer hoặc bệnh Parkinson, hoặc để cải thiện chấn thương hoặc tổn thương mô gan liên quan đến viêm gan nhiễm mỡ không do rượu,

viêm gan nhiễm mỡ do rượu, các bệnh viêm gan tự miễn, hoặc viêm xơ chai đường mật nguyên phát, hoặc quá liều axetaminophen.

Các hợp chất theo sáng chế có thể đặc biệt hữu ích để cải thiện chấn thương hoặc tổn thương cơ quan kéo dài do xạ trị, hoặc cải thiện chấn thương hoặc tổn thương mô xương sống sau tổn thương tủy sống hoặc cải thiện chấn thương hoặc tổn thương mô gan liên quan đến suy gan cấp tính. Các hợp chất theo sáng chế có thể đặc biệt hữu ích để cải thiện các rối loạn thính giác, như nghe kém do tiếng ồn gây ra hoặc các rối loạn thính giác sau khi sử dụng các thuốc hoặc các chất gây độc cơ quan thính giác như xisplatin.

Các hợp chất theo sáng chế có thể đặc biệt hữu ích để cải thiện chấn thương hoặc tổn thương mô cơ quan nội tạng (cụ thể là thận, gan, và tim và/hoặc phổi) sau ghép hoặc sử dụng các thuốc hoặc các chất gây độc cho thận như xisplatin. Cần phải hiểu rằng việc cải thiện tổn thương mô này có thể đạt được khi có thể, bằng cách điều trị trước bằng hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc muối dược dụng của nó; ví dụ, bằng cách điều trị cho bệnh bất đối trước khi sử dụng xisplatin hoặc điều trị trước cho cơ quan hoặc người nhận cơ quan trước phẫu thuật ghép. Việc cải thiện tổn thương mô này có thể đạt được bằng cách điều trị bằng hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc muối dược dụng của nó, trong khi phẫu thuật ghép. Việc cải thiện tổn thương mô này còn có thể đạt được bằng cách điều trị ngắn hạn bệnh bất đối bằng hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc muối dược dụng của nó, sau phẫu thuật ghép.

Theo một phương án, các hợp chất theo sáng chế, cụ thể là các hợp chất của công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc muối dược dụng của nó, có thể hữu ích để điều trị bong vồng mạc, thoái hóa điểm vàng, và viêm vồng mạc sắc tố.

Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế, cụ thể là các hợp chất của công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc muối dược dụng của nó, có thể hữu ích để điều trị đa xơ cứng.

Theo một phương án, các hợp chất theo sáng chế, cụ thể là các hợp chất của công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc muối dược dụng của nó, có thể hữu ích để điều

trị chấn thương sọ não.

Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế, cụ thể là các hợp chất của công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc muối được dụng của nó, có thể hữu ích để điều trị bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, xơ cứng cột bên teo cơ, và bệnh Niemann-Pick.

Cụ thể hơn, việc điều trị bong võng mạc, thoái hóa điểm vàng, viêm võng mạc sắc tố, đa xơ cứng, chấn thương sọ não, bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, xơ cứng cột bên teo cơ, và bệnh Niemann-Pick có thể liên quan đến cải thiện chấn thương hoặc tổn thương cơ quan kéo dài do các rối loạn/các bệnh này. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể đặc biệt hữu ích để cải thiện chấn thương hoặc tổn thương mô não sau chấn thương sọ não, hoặc để cải thiện chấn thương hoặc tổn thương mô não liên quan đến bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, xơ cứng cột bên teo cơ, và bệnh Niemann-Pick.

Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế, cụ thể là các hợp chất của công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc muối được dụng của nó, có thể hữu ích để điều trị bong võng mạc, thoái hóa điểm vàng, và viêm võng mạc sắc tố, và cải thiện hưu hổng hoặc tổn thương mô não do đa xơ cứng, chấn thương sọ não, bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, xơ cứng cột bên teo cơ, và bệnh Niemann-Pick.

Việc điều trị các tình trạng bệnh qua RIP1 trung gian có thể đạt được bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế, cụ thể là hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) hoặc muối được dụng của nó, dưới dạng liệu pháp đơn trị, hoặc trong liệu pháp kết hợp kép hoặc đa kết hợp, cụ thể là điều trị các trường hợp dai dẳng như kết hợp với các tác nhân kháng viêm và/hoặc các tác nhân kháng TNF, mà có thể được sử dụng với lượng hữu hiệu điều trị như đã biết trong lĩnh vực này.

Các hợp chất theo sáng chế, cụ thể là các hợp chất của công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân điều trị khác, ví dụ, các hợp chất hoạt tính được hoặc các sản phẩm sinh học (ví dụ, các kháng thể đơn dòng). Do đó, các liệu pháp kết hợp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng ít nhất một hợp chất theo sáng chế, cụ thể là

hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác. Tốt hơn là, các liệu pháp kết hợp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng ít nhất một hợp chất theo sáng chế, cụ thể là hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác, cụ thể là một hoặc hai tác nhân có hoạt tính trị liệu khác, cụ thể hơn là một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác.

Ví dụ, việc cải thiện tổn thương mô có thể đạt được bằng cách điều trị bằng hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác trong quá trình phẫu thuật ghép. Việc cải thiện tổn thương mô cũng có thể đạt được bằng cách điều trị ngắn hạn bệnh bất đối bằng hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác sau phẫu thuật ghép. Việc cải thiện tổn thương mô ex vivo, tức là bảo quản các mô, các cơ quan và các tế bào ex vivo cũng có thể đạt được bằng cách điều trị ngắn hạn các mô, các cơ quan và các tế bào bằng hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác, trước hoặc trong khi phẫu thuật ghép.

(Các) hợp chất của sáng chế, cụ thể là các hợp chất của công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc các muối được dụng của nó, và (các) tác nhân trị liệu khác có thể được sử dụng cùng nhau trong được phẩm đơn lẻ hoặc riêng biệt và, khi được sử dụng riêng biệt có thể sử dụng đồng thời hoặc lần lượt theo thứ tự bất kỳ. Lượng hợp chất (các) của sáng chế, cụ thể là hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc các muối được dụng của nó, và (các) tác nhân trị liệu khác và các thời điểm sử dụng tương đối sẽ được lựa chọn để đạt được hiệu quả trị liệu kết hợp mong muốn. Như vậy theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến tổ hợp bao gồm hợp chất theo sáng chế, cụ thể là hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc muối được dụng của nó, với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu khác, cụ thể là một hoặc hai tác nhân có hoạt tính trị liệu khác, cụ thể hơn là một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác. Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến kết hợp bao gồm (S)-1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon, hoặc muối được dụng

của nó, với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu khác, cụ thể hơn là một hoặc hai tác nhân có hoạt tính trị liệu khác, cụ thể hơn là một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác.

Như vậy, theo một khía cạnh của sáng chế, hợp chất theo sáng chế, cụ thể là hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm bao gồm hợp chất theo sáng chế, cụ thể là hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc muối dược dụng của nó, có thể được sử dụng kết hợp với hoặc bao gồm một hoặc nhiều tác nhân trị liệu khác, ví dụ tác nhân kháng viêm và/hoặc tác nhân kháng TNF.

Các dược phẩm của sáng chế thường chứa một hợp chất theo sáng chế. Tuy nhiên, trong một số phương án, các dược phẩm của sáng chế chứa nhiều hơn một hợp chất theo sáng chế. Theo các phương án khác, các dược phẩm của sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung, cụ thể là một hoặc hai tác nhân có hoạt tính trị liệu khác, cụ thể hơn là một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác.

Hợp chất mà ức chế RIP1 kinaza, cụ thể là hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, có thể được sử dụng kết hợp với các tác nhân kháng viêm khác đối với chỉ định bất kỳ nào trong số các chỉ định nêu trên, bao gồm các corticosteroid, các tác nhân kháng TNF, các chế phẩm mesalamin và axit 5-aminosalicylic, hydroxycloquin, các thiopurin, metotrexat, cyclophosphamid, cyclosporin, các chất ức chế canxineurin, axit myxophenolic, các chất ức chế mTOR, các chất ức chế JAK, các chất ức chế Syk, các tác nhân sinh học kháng viêm, bao gồm sinh hóa tố kháng IL6, các tác nhân kháng IL1, sinh hóa tố kháng IL17, các tác nhân kháng CD22, kháng integrin, sinh hóa tố kháng IFN α , kháng CD20 hoặc CD4 và các chất ức chế cytokin khác hoặc sinh hóa tố tới các thụ thể tế bào T hoặc tế bào B hoặc các interleukin đường uống hoặc sử dụng cục bộ.

Trong điều trị CVA, hợp chất mà ức chế RIP1 kinaza, cụ thể là hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, có thể được sử dụng kết hợp với chất tan huyết khối (như chất hoạt hóa plasminogen (TPA®), Activase®, Lanoteplase®, Reteplase®, Staphylokinase®, Streptokinase®, Tenecteplase®, Urokinase®), chất chống đông (như heparin, coumadin, clopidogrel (Plavix®)), và chất ức chế ngưng

tụ tiểu cầu (như dipyridamol (Persantine®), ticlopidin HCL (Ticlid®), eptifibatit (Integrillin®), và/hoặc aspirin).

Trong điều trị SIRS, hợp chất mà ức chế RIP1 kinaza, cụ thể là hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng kết hợp với kháng sinh phổ rộng (như vaxomyxin) hoặc các liệu pháp kháng MRSA khác (cefepim (Maxipime®), piperaxillin/tazobactam (Zosyn®), carbapenem (imipenem, meropenem, doripenem), các quinolon (xiprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin, moxifloxacin, v.v), và các steroid liều thấp như các hydrocortison.

Trong điều trị bệnh viêm đại tràng (cụ thể là, bệnh Crohn và/hoặc viêm loét đại tràng), hợp chất mà ức chế RIP1 kinaza, cụ thể là hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng kết hợp với vedolizumab (Entyvio®), alicaforsen, hoặc remestemcel-L (Prochymal®).

Trong điều trị vẩy nến, hợp chất mà ức chế RIP1 kinaza, cụ thể là hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng kết hợp với ixekizumab, tildrakizumab (MK-3222), hoặc secukinumab (AIN457).

Trong điều trị viêm nha chu, hợp chất mà ức chế RIP1 kinaza, cụ thể là hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng kết hợp với tác nhân kháng khuẩn, (như chlorhexidin (Peridex®, PerioChip®, PerioGard®, v.v.)) hoặc thuốc kháng sinh (như doxyxycilin (Vibrox®, Periostat®, Monodox®, Oracea®, Doryx®, v.v.) hoặc minoxycilin (Dynaxin®, Minoxin®, Arestin®, Dynaxin®, v.v)).

Trong điều trị hen suyễn, hợp chất mà ức chế RIP1 kinaza, cụ thể là hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng kết hợp với corticosteroid dạng hít (ICS) như flutixason proprionat (Flovent®), flutixason furoat (Veramyst®/Avamys®), beclometason dipropionat (QVAR®), budesonit (Pulmicort), trimxinolon axetonit (Azmecort®), flunisolit (Aerobid®), mometason fuorat (Asmanex® Twisthaler®), hoặc Xiclesonit (Alvesco®), chất chủ vận beta tác dụng kéo dài (LABA) như formoterol fumarat (Foradil®), salmeterol xinafoat (Serevent®), indacatrol (Arcapta®/Neohaler®); kết hợp ICS/LABA (như flutixason furoat/vilanterol (Breo Ellipta®/Relvar Ellipta®), thuốc hít formoterol/budesonit

(Symbicort®), mometason furoat/ formoterol fumarat dihydrat (Dulera®), beclometason dipropionat/formoterol (Inuvair®), flutixason propionat/eformoterol fumarat dehydrat (Flutiform®), và flutixason propionat/salmeterol (Advair®), chất chủ vận beta tác dụng ngắn ((SABA) như thuốc hít bột khô salbutamol, albuterol sulfat (ProAir®, Proventil HFA®, Ventolin HFA®, AccuNeb® Inhalation Solution), levalbuterol tartrat (Xopenex® HFA), tác nhân kháng muscarinic như ipratropium bromua (Atrovent® HFA); tác nhân kháng antimuscarinic kết hợp với chất chủ vận beta như ipratropi bromua/albuterol (Combivent® Respimat®); chất đối kháng muscarinic tác dụng kéo dài ((LAMA) như umeclidini bromua (Incruse®) hoặc tiotropi bromua (Spiriva®HandiHaler; kết hợp LAMA và LABA, như umeclidini bromua và vilanterol (Anoro®) chất điều chỉnh leukotrien (như montelukast natri (Singulair®), zafirlukast (Accolat®), or zileuton (Zyflo®), và kháng IgE (như omalizumab (Xolair®)), thuốc giãn phế quản methylxanthin (như theophyllin (Accurbron®, Aerolat®, Aquaphyllin®, Asbron®, Bronkodyl®, Duraphyl®, Elixicon®, Elixomin®, Elixophyllin®, Labid®, Lanophyllin®, Quibron-T®, Slo-Bid®, Slo-Phyllin®, Somophyllin®, Sustaire®, Synophylat®, T-Phyll®, Theo-24®, Theo-Dur®, Theobid®, Theochron®, Theoclear®, Theolair®, Theolixir®, Theophyl®, Theovent®, Uni-dur®, Uniphyl®), chất ức chế dưỡng bào (như cromulyn natri (Nasalcrom®) và nedocromil natri (Tilade®)).

Các tác nhân khác mà thích hợp để sử dụng điều trị kết hợp trong điều trị hen suyễn bao gồm chất ức chế protein tyrosin kinaza (masitinib), tác nhân đối kháng thụ thể CRTH2/D-prostanoit (AMG 853), bình hít epinephrin (E004), , reslizumab, Vectura's VR506, lebrikizumab (RG3637), kết hợp phosphodiesteraza (PDE)-3 và chất ức chế (PDE)-4 (RPL554).

Trong điều trị COPD, hợp chất mà ức chế RIP1 kinaza, cụ thể là hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng kết hợp với LABA (như salmeterol xinafoat (Serevent), aformoterol tartrat (Brovana®), bột hít formoterol fumarat (Foradil®), indacaterol maleat (Arcapta® Neohaler®), thuốc kháng cholinergic dạng hít tác dụng kéo dài (hoặc tác nhân đối kháng muscarinic,

như umeclidini (Incruse Ellipta®), tiotropi bromua (Spiriva®), và aclidini bromua (Tudorza® Pressair®), chất ức chế phosphodiesteraza (PDE-r) (như roflumilast, Daliresp®), ICS/LABA kết hợp (như flutixason furoat và vilanterol (Breo Ellipta®/Relvar Ellipta®), flutixason propionat/salmeterol (Advair®), budesonit/formoterol (Symbicort®), mometason/formoterol (Dulera®), hoặc flutixason propionat/eformoterol fumarat dehydrat (Flutiform®); chất kháng muscarinic như ipratropi bromua (Atrovent®);); chất kháng muscarinic kết hợp với chất chủ vận beta như ipratropi bromua/albuterol (Combivent® Respimat®); chất kháng muscarinic tác dụng kéo dài như umeclidini bromua (Incruse®) hoặc tiotropi bromua (Spiriva®); umeclidini/vilanterol (Anoro Ellipta®); kết hợp LAMA và LABA, như umeclidini bromua và vilanterol (Anoro®) .

Các tác nhân mà có thể thích hợp để điều trị kết hợp trong điều trị COPD bao gồm SCH527123 (chất đối kháng CXCR2), glycoproni bromua ((NVA237) Seebri® Breezhaler®), glycopyroni bromua và indacaterol maleat ((QVA149) Ultibro® Breezhaler®), glycopyrolat formoterol fumarat (PT003), indacaterol maleat (QVA149), olodaterol (Striverdi® Respimat®), tiotropi (Spiriva®)/olodaterol (Striverdi® Respimat®), và thuốc hít aclidini/formoterol.

Trong điều trị nhiễm vi khuẩn hiếu khí Gram dương hình que (lao), hợp chất mà ức chế RIP1 kinaza, cụ thể là hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng kết hợp với tác nhân kháng mycobacterial (như isoniazid (INH), ehambutol (Myambutol®), rifampin (Rifadin®), và pyrazinamit (PZA)) kháng sinh diệt khuẩn (như rifabutin (Mycobutin®) hoặc rifapentin (Priftin®)), aminoglycosit (Capreomycin®), fluorquinolon (levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin), thioamit (ehionamit), xyclosporin (Sandimmun®), axit para-aminosalicylic (Paser®), xycloserin (Seromyxin®), kanamycin (Kantrex®), streptomycin, viomycin, capreomycin (Capastat®)), bedaquilin fumarat (Sirturo®), oxazolidinon (Sutezolid®), hoặc delamanid (OPC-67683).

Trong điều trị xơ cứng bì hệ thống, hợp chất mà ức chế RIP1 kinaza, cụ thể là hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng kết hợp

với corticosteroid đường uống (như prednisolon (Delatson®, Orapred, Millipred, Omnipred, Econopred, Flo-Pred), tác nhân ức chế miễn dịch (như metotrexat (Rhuematrex®, Trexall®), cyclosporin (Sandimmun®), globulin kháng thymoxyl (Atgam®), mycophenolat mofetil (CellCept®), cyclophosphamid (Xytosan®), FK506 (tacrolimus), thalidomid (Thalomid®), chlorambuxil (Leukeran®), azathioprin (Imuran®, Azasan®)), thuốc chẹn kênh canxi (như nifedipin (Procardia®, Adalat®) hoặc nicardipin (Carden®), thuốc bôi làm mềm da (thuốc mỡ nitroglycerin), chất ức chế ACE (như lisinopril (Zestril®, Prinivil®), diltiazem (Cardizem®, Cardizem SR®, Cardizem CD®, Cardia®, Dilacor®, Tiazac®)), chất ức chế tái hấp thu serotonin (như fluoxetin (Prozac®)), chất ức chế thụ thể endothelin-1 (như bosentan (Tracleer®) hoặc epoprostenol (Flolan®, Veletri®, Prostacyclin®)), tác nhân chống xơ hóa (như colchicin (Colcrys®), axit para-aminobenzoic (PABA), dimethyl sulfoxid (KMSO), và D-penicillamin (Cuprimin®, Depen®), interferon alpha và interferon gamma (INF-g)), chất ức chế bơm proton (như omeprazol (Prilosec®), metoclopramid (Reglan®), lansoprazol (Prevacid®), esomeprazol (Nexium®), pantoprazol (Protonix®), rabeprazol (Aciphex®)) hoặc imatinib (Gleevec®) ARG201 (arGentis Pharmaceutical), belimumab (Benlysta®), tosilizumab (Actema®).

Trong điều trị xơ nang, hợp chất mà ức chế RIP1 kinaza, cụ thể là hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó, có thể được sử dụng kết hợp với chất có khả năng điều hòa vận chuyển màng xơ nang (CFTR) (ivacftor (Kalydeco®)), tác nhân phân giải chất nhầy (như dornaza alpha (Pulmozym®)), các enzym pancreatic (như Pancrelipaza (Creon®, Pancreaze®, Ultresa®, Zenpep®)), thuốc giãn phế quản (như albuterol (AccuNeb®, ProAir®, Proventil HFA®, VoSpire ER®, Ventolin HFA®)), thuốc kháng sinh (bao gồm đường hít, uống hoặc tiêm, như dung dịch tobramycin để hít (TOBI®, Bethkis®, TOBI Podhaler®), aztreonam hít (Azactam®, Cayston®), colistimetat natri (Coly-Myxin®), cephalosporins (cefadroxil monohydrat (Duricef®), cefazolin (Kefzol®), cephalixin (Keflex®), cefazolin (Ancef®, v.v), floquinolon (moxifloxacin, levofloxacin, gemifloxacin, v.v),

azithromyxin (Zithromax®), gentamixin (Garamyxin®), piperaxilin/tazobacam (Zosyn®), xephalexin (Keflex), xeftazidim (Fortaz, Tazicef), xiprofloxin (Cipro XR, Proquin XR), trimethoprim/sulfamethoxazol (Bactrim DS, Septra DS), chloramphenicol)), hoặc ivacftor (Kalydeco®)/lumacaftor (VX-809), ataluren (Translarna®), hoặc với tioprop bromua (Spiriva® Handihaler®) khi bổ sung vào trị liệu tiêu chuẩn.

Trong điều trị viêm võng mạc sắc tố, hợp chất mà ức chế RIP1 kinaza, cụ thể là hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng kết hợp với yếu tố tăng trưởng thần kinh trung ương thể mi (NT-501-CNTF) hoặc tác nhân vận chuyển gen, UshStat®.

Trong điều trị thoái hóa điểm vàng, hợp chất mà ức chế RIP1 kinaza, cụ thể là hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng kết hợp với các thuốc tiêm intravitreal mắt (afibercept (Eylea®)) hoặc với các chất ức chế kháng yếu tố tăng trưởng mạch máu nội mô (VEGF) (như ranibizumab (Lucentis®) hoặc pegaptanib natri (Macugen®)), tác nhân yếu tố tăng trưởng thần kinh trung ương thể mi (NT501), iSONEP®, hoặc bevacizumab (Avastin®).

Trong điều trị cúm, hợp chất mà ức chế RIP1 kinaza, cụ thể là hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng kết hợp với vaccin cúm ba thành phần (IIV3) bất hoạt (như Afluria®, Fluarix®, Flucelvax®, FluLaval®, Fluvirin®, Fluzone®), vaccin cúm 4 thành phần (IIV4) bất hoạt a quadrivalent (như Fluarix® 4 thành phần, Flulaval® 4 thành phần, Fluzone® 4 thành phần), vaccin cúm 3 thành phần tái tổ hợp (như FluBlok®), vaccin cúm sống giảm độc lực 4 thành phần (như FluMist® 4 thành phần), tác nhân kháng vi rút (như oseltamivir (Tamiflu®), zanamivir (Relenza®), rimantadin (Flumadine®), hoặc amantadin (Symmetrel®)), hoặc Fluad®, Fludase, FluNhance®, Preflucel, hoặc VaxiGrip®

Trong điều trị nhiễm khuẩn tụ cầu, hợp chất mà ức chế RIP1 kinaza, cụ thể là hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng kết hợp với thuốc kháng sinh (như a β -Lactam xephalosporin (Duricef®, Kefzol®, Ancef®, Biocef®, v.v), nafxilin (Unipen®), a sulfonamiy (sulfametoxazol và trimetoprim

(Bacrim®, Septra®,) sulfasalazin (Azulfidin®), axetyl sulfisoxazol (Gantrisin®), v.v), hoặc vancomyxin (Vancocin®)).

Trong điều trị thải ghép, hợp chất mà ức chế RIP1 kinaza, cụ thể là hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng kết hợp với corticosteroid liều cao (như prednison (Deltasone®), methylprednisolon (SoluMedrol®) v.v) chất ức chế calcineurin (như cyclosporin (Sandimmune®, Neoral®, Gengraf®), tacrolimus (Prograf®, Astragraf XL®)), chất ức chế mTor (như sirolimus (Rapamune®) hoặc everolimus (Afinitor®)), chất chống tăng sinh (như azathioprin (Imuran®, Azasan®), mycophenolat mofetil (CellCept®), hoặc mycophenolat natri (Myfortic®)), kháng thể đơn dòng (như muromonab-CD3 (Orthoclon OKT3®)), chất đối kháng thụ thể interleukine-2 ((Basiliximab®, Simulect®), daclizumab (Zenapax®), hoặc rituximab (Rituxan®)), kháng thể đa dòng kháng tế bào T (như globulin-equin gamma kháng thymoxyl (Atgam®), hoặc globulin thỏ kháng thymoxyl (Thymoglobulin®)) chất đối kháng kháng CD40 (ASKP-1240), chất ức chế JAK (ASP015K), hoặc murin mAb kháng TCR (TOL101).

Trong điều trị viêm da dị ứng, hợp chất mà ức chế RIP1 kinaza, cụ thể là hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng kết hợp với chất ức chế calcineurin hoặc thuốc điều biến miễn dịch tại chỗ (như pimecrolimus (Elidel®) hoặc thuốc mỡ tacrolimus (Protopic®)), corticosteroid tại chỗ (như hydrocortison (Synacort®, Westcort®), betametason (Diprolene®), flurandrenolide (Cordan®), fluticason (Cutivate®), triamxinolon (Kenalog®), fluoxinonide (Lidex®), và clobetasol (Temovate®)), corticosteroid dạng uống (như hydrocortison (Cortef®), methylprednisolon (Medrol®), hoặc prednisolon (Pediapred®, Prelone®), thuốc ức chế miễn dịch (như cyclosporin (Neoral®) hoặc interferon gamma (Alferon N®, Infergen®, Intron A, Roferon-A®)), thuốc kháng histamin (đối với chứng ngứa như Atarax®, Vistaril®, Benadryl®), thuốc kháng sinh (như các dẫn xuất penicilin flucloxacilin (Floxapen®) hoặc dicloxacilin (Dynapen®), erythromyxin (Eryc®, T-Stat®, Erythra-Derm®, v.v)), tác nhân ức chế miễn dịch anion-steroid (như

azathioprin (Imuran®, Azasan®), metotrexat (Rhuematrex®, Trexall®), xyclosporin (Sandimmune®), hoặc mycophenolat mofetil (CellCept®)).

Theo một phương án của sáng chế, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác được lựa chọn từ tác nhân chống đông máu, chất hoạt hóa plasminogen, chất chống đông máu, và chất ức chế tổng hợp tiểu cầu. Theo một phương án khác, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác được lựa chọn từ heparin, coumadin, clopidrogel, dipyridamol, ticlopidin HCL, eptifibatit, và aspirin. Theo một phương án, bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza được điều trị bằng các tác nhân này là tai biến mạch máu não.

Theo một phương án của sáng chế, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác được lựa chọn từ kháng sinh phổ rộng, điều trị chống MRSA và steroid liều thấp. Theo một phương án khác, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác được lựa chọn từ vaxomyxin, cefepim, kết hợp piperaxilin và tazobactam, imipenem, meropenem, doripenem, ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin, moxifloxacin, và hydrocortison. Theo một phương án, bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza được điều trị bằng các tác nhân này là hội chứng đáp ứng viêm hệ thống.

Theo một phương án của sáng chế, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu là alixaforsa hoặc remestemcel-L. Theo một phương án, bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza được điều trị bằng các tác nhân này là bệnh Crohn hoặc viêm loét đại tràng.

Theo một phương án của sáng chế, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu là ixekizumab, hoặc tildrakizumab. Theo một phương án, bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza được điều trị bằng các tác nhân này là vẩy nến.

Theo một phương án của sáng chế, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác là tác nhân kháng khuẩn hoặc thuốc kháng sinh. Theo một phương án khác, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác được lựa chọn từ chlorhexidin, doxyxycilin và minoxycilin. Theo một phương án, bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza được điều trị bằng các tác nhân này là bệnh viêm nha chu.

Theo một phương án của sáng chế, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác được lựa chọn từ corticosteroid dạng hít, chất chủ vận beta tác dụng kéo dài, tổ hợp corticosteroid hít và chất chủ vận beta tác dụng kéo dài, chất chủ vận beta tác động ngắn, chất điều chỉnh leukotrien, chất kháng IgE, thuốc giãn phế quản methylxantin, chất ức chế tế bào mast, và chất đối kháng muscarinic tác dụng kéo dài. Theo một phương án khác, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác được lựa chọn từ fluticason propionat, beclometason dipropionat, budesonit, trimxinolon axetonit, flunisolide, mometason furoat, hoặc xiclesonit, formoterol fumarat, salmeterol xinafoat, tổ hợp flutixason furoat và vilanterol, tổ hợp formoterol và thuốc hít budesonide, tổ hợp beclometason dipropionat và formoterol, tổ hợp flutixason propionat và salmeterol, albuterol sulfat, levalbuterol tartrat, tổ hợp ipratropi bromua và albuterol, ipratropi bromua, montelukast natri, zafirlukast, zileuton, omalizumab theophylin, cromolyn natri, nedocromil natri, và tổ hợp mometason furoat và formoterol fumarate dihydrat. Theo một phương án khác, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác được lựa chọn từ chất ức chế protein tyrosin kinaza, chất đối kháng thụ thể CRTH2/D-prostanoit, bình hít epinephrin, và tổ hợp chất ức chế phosphodiesteraza-3 và chất ức chế phosphodiesteraza-4. Theo một phương án khác, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác được lựa chọn từ masitinib, AMG 853, indacaterol, E004, tổ hợp fluticason furoat và fluticason propionat, tổ hợp vianterol fluticason furoat, tổ hợp fluticason propionat và eformoterol fumarat dehydrat, reslizumab, salbutamol, tiotropi bromua, tổ hợp formoterol và budesonit, fluticason furoat, VR506, lebrikizumab, và RPL554. Theo một phương án, bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza được điều trị bằng các tác nhân này là bệnh hen suyễn.

Theo một phương án của sáng chế, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác được lựa chọn từ chất chủ vận beta tác dụng kéo dài, thuốc kháng cholinergic hít tác dụng kéo dài hoặc chất đối kháng muscarinic, chất ức chế phosphodiesteraza, tổ hợp chất chủ vận beta tác dụng kéo dài corticosteroid hít, chất chủ vận beta tác động ngắn và corticosteroid hít. Theo một phương án khác, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác được lựa chọn từ salmeterol xinafoat, tổ hợp umeclidini và

vilanterol, umeclidini, aformoterol tartrat, formoterol fumarat, indacaterol maleat, tổ hợp fluticason propionat và eformoterol fumarat dehydrat, tiotropi bromua, aclidini bromua, roflumilast, tổ hợp fluticason furoat và vilanterol, tổ hợp fluticason propionat và salmeterol, tổ hợp budesonit và formoterol, tổ hợp mometason và formoterol, tổ hợp ipratropi bromua và albuterol sulfat, tổ hợp albuterol và ipratropi, ipratropi bromua, albuterol sulfat, budesonit, fluticason propionat, và beclometason dipropionat. Theo một phương án khác, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác được lựa chọn từ SCH527123, glycopyrroni bromua, tổ hợp glycopyrroni bromua và indacaterol maleat, tổ hợp glycopyrrolat và formoterol fumarat, indacaterol maleat, olodaterol, tiotropi, olodaterol, và tổ hợp aclidini và formoterol. Theo một phương án, bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza được điều trị bằng các tác nhân này là COPD.

Theo một phương án của sáng chế, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác là tác nhân kháng khuẩn hoặc kháng sinh diệt khuẩn. Theo một phương án khác, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác được lựa chọn từ isoniazid, ehambutol, rifampin, pyrazinamid, rifabutin, rifapentin, capreomycin, levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin, ehionamid, xycloserin, kanamycin, streptomycin, viomycin, bedaquilin fumarat, PNU-100480, và delamanid. Theo một phương án, bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza được điều trị bằng các tác nhân này là nhiễm vi khuẩn hiếu khí Gram dương hình que.

Theo một phương án của sáng chế, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác được lựa chọn từ corticosteroid đường uống, globulin kháng thymoxyl, thalidomit, chlorambuxil, chất chặn kênh canxi, chất làm mềm tại chỗ, chất ức chế ACE, chất ức chế tái hấp thu serotonin, chất ức chế thụ thể endothelin-1, tác nhân chống xơ hóa, chất ức chế bơm proton hoặc imatinib, ARG201, và toxilizumab. Theo một phương án khác, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác được lựa chọn từ prednisolon, globulin kháng thymoxyl, FK506 (tacrolimus), thalidomit, chlorambuxil, nifedipin, nicardipin, thuốc mỡ nitroglycerin, lisinopril, diltiazem, fluoxetin, bosentan, epoprostenol, colchicin, axit para-aminobenzoic, dimethyl

sulfoxit, D-penixilamin, interferon alpha, interferon gamma (INF-g)), omeprazol, metoclopramit, lansoprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, imatinib, ARG201, và tocilizumab. Theo một phương án, bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza được điều trị bằng các tác nhân này là xơ cứng bì hệ thống.

Theo một phương án của sáng chế, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác được lựa chọn từ chất có khả năng điều hòa độ dẫn xuyên màng xơ mang, tác nhân tiêu nhày, các enzym pancreatic, thuốc giãn phế quản, thuốc kháng sinh, hoặc ivacftor/lumacaftor, ataluren, và tiopropi bromua. Theo một phương án khác, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác được lựa chọn từ ivacftor, dornaza alpha, pancrelipaza, albuterol, tobramycin, aztreonam, colistimetat natri, cefadroxil monohydrat, cefazolin, cephalixin, cefazolin, moxifloxacin, levofloxacin, gemifloxacin, azithromycin, gentamixin, piperacillin/tazobacam, ceftazidim, ciprofloxin, trimethoprim/sulfametoxazol, chloramphenicol, hoặc ivacftor/lumacaftor, ataluren, và tiopropi bromua. Theo một phương án, bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza được điều trị bằng các tác nhân này là xơ nang.

Theo một phương án của sáng chế, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác là yếu tố dinh dưỡng tế bào thần kinh thể mi hoặc tác nhân vận chuyển gen. Theo một phương án khác, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu là NT-501-CNTF hoặc tác nhân vận chuyển gen mã hóa myosin VIIA (MY07A). Theo một phương án, bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza được điều trị bằng các tác nhân này là viêm vồng mạc sắc tố.

Theo một phương án của sáng chế, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác được lựa chọn từ các thuốc tiêm trong mắt, chất ức chế kháng yếu tố tăng trưởng mạch máu nội mô, và tác nhân yếu tố dinh dưỡng tế bào thần kinh thể mi. Theo một phương án khác, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác được lựa chọn từ afibercept, ranibizumab, pegaptanib natri, NT501, sphingomab được bất đối hóa, và bevacizumab. Theo một phương án, bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza được điều trị bằng các tác nhân này là thoái hóa đốm vàng.

Theo một phương án của sáng chế, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác được lựa chọn từ vacxin cúm 3 thành phần (IIV3) bất hoạt, vacxin cúm 4 thành phần (IIV4) bất hoạt, vacxin cúm 3 thành phần tái tổ hợp, vacxin cúm 4 thành phần sống giảm độc lực, tác nhân kháng vi rút, hoặc vacxin cúm bất hoạt. Theo một phương án khác, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác được lựa chọn từ oseltamivir, zanamivir, rimantadin, hoặc amantadin. Theo một phương án, bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza được điều trị bằng các tác nhân này là bệnh cúm.

Theo một phương án của sáng chế, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác được lựa chọn từ α - β -Lactam, nafcillin, sulfametoxazolm, trimethoprim, sulfasalazin, axetyl sulfisoxazol, và vancomyxin. Theo một phương án, bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza được điều trị bằng các tác nhân này là nhiễm khuẩn tụ cầu.

Theo một phương án của sáng chế, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác được lựa chọn từ kháng thể đơn dòng, kháng thể kháng tế bào T đa dòng, kháng thể globulin ngựa kháng thymoxyt gamma, kháng thể globulin thỏ kháng thymoxyt, chất đối kháng kháng CD40, chất ức chế JAK, mAb chuột kháng TCR. Theo một phương án khác, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác được lựa chọn từ muromonab-CD3, ASKP-1240, ASP015K, và TOL101. Theo một phương án, bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza được điều trị bằng các tác nhân này là thải ghép.

Theo một phương án của sáng chế, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác được lựa chọn từ chất điều hòa miễn dịch hoặc chất ức chế canxineurin tại chỗ, corticosteroid tại chỗ, corticosteroid uống, interferon gamma, kháng histamin, hoặc kháng sinh. Theo một phương án khác, ít nhất một tác nhân có hoạt tính trị liệu khác được lựa chọn từ pimecrolimus, tacrolimus, hydrocortison, betametason, flurandrenolit, fluticason, triamxinolon, fluoxinonit, clobetasol, hydrocortison, methylprednisolon, prednisolon, protein interferon alpha, interferon typ 2 tái tổ hợp tổng hợp, interferon alpha-2a, interferon alpha-2b, hydroxyzin, diphenhydramin,

flucloxacilin, dicloxacilin, và erythromyxin. Theo một phương án, bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza được điều trị bằng các tác nhân này là viêm da dị ứng.

Một ví dụ là phương pháp ức chế RIP1 kinaza bao gồm cho tế bào tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế. Một ví dụ khác là phương pháp ức chế RIP1 kinaza bao gồm cho tế bào tiếp xúc với hợp chất có công thức (II) hoặc công thức (III) hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của nó. Một ví dụ cụ thể là phương pháp ức chế RIP1 kinaza bao gồm cho tế bào tiếp xúc với hợp chất có công thức (II) hoặc (III), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của nó.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza (ví dụ bệnh hoặc rối loạn được nêu trong bản mô tả này) bao gồm cho bệnh bắt đầu cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của nó. Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza (ví dụ bệnh hoặc rối loạn được nêu trong bản mô tả này) bao gồm cho bệnh bắt đầu sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất được bộ lộ trong bản mô tả này, hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của nó. Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza (cụ thể, bệnh hoặc rối loạn được nêu trong bản mô tả này) bao gồm cho bệnh bắt đầu sử dụng lượng hữu hiệu điều trị (S)-1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon, hoặc muối được dụng của nó. Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza (cụ thể, bệnh hoặc rối loạn được nêu trong bản mô tả này) bao gồm cho bệnh bắt đầu cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị (S)-1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh. Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza (ví dụ, bệnh hoặc rối loạn được nêu trong bản mô tả này). Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất được mô tả trong bản

mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến (*S*)-1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến (*S*)-1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon để sử dụng trong điều trị bệnh.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza, cụ thể, bệnh hoặc rối loạn được nêu trong bản mô tả này. Sáng chế đề cập đến hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza, cụ thể, bệnh hoặc rối loạn được nêu trong bản mô tả này. Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến (*S*)-1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza, cụ thể, bệnh hoặc rối loạn được nêu trong bản mô tả này. Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến (*S*)-1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza, cụ thể, bệnh hoặc rối loạn được nêu trong bản mô tả này.

Cụ thể, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối được dụng của nó làm chất điều trị hoạt tính. Cụ thể hơn, sáng chế mô tả việc sử dụng các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này để điều trị bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza, cụ thể, bệnh hoặc rối loạn được nêu trong bản mô tả này. Theo đó, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), (II) hoặc (III), là chất điều trị hoạt tính trong điều trị bệnh bất đối bị bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza, cụ thể, bệnh hoặc rối loạn được nêu trong bản mô tả này. Theo một ví dụ, sáng chế mô tả việc sử dụng (*S*)-1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon, hoặc muối được dụng của nó, là chất điều trị hoạt tính trong điều trị bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza, cụ thể, bệnh hoặc rối loạn được nêu trong bản mô tả này. Trong ví dụ cụ thể

hơn, sáng chế mô tả việc sử dụng (*S*)-1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon là chất điều trị hoạt tính trong điều trị bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza, cụ thể, bệnh hoặc rối loạn được nêu trong bản mô tả này.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của nó trong sản xuất thuốc để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza, ví dụ các bệnh và các rối loạn được nêu trong bản mô tả này. Cụ thể, sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, trong sản xuất thuốc để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza, ví dụ các bệnh và các rối loạn được nêu trong bản mô tả này. Theo một ví dụ, sáng chế mô tả việc sử dụng (*S*)-1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon, hoặc muối được dụng của nó, trong sản xuất thuốc để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza, ví dụ các bệnh và các rối loạn được nêu trong bản mô tả này. Theo một ví dụ khác, sáng chế mô tả việc sử dụng (*S*)-1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon trong sản xuất thuốc để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza, ví dụ các bệnh và các rối loạn được nêu trong bản mô tả này.

“Lượng hữu hiệu” điều trị được dùng để chỉ lượng hợp chất mà khi cho bệnh bắt đầu cần điều trị các bệnh này sử dụng là đủ để việc điều trị có hiệu quả, như được định nghĩa trong bản mô tả này. Do đó, ví dụ, lượng hữu hiệu điều trị hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc muối được dụng của nó, là lượng chất theo sáng chế mà khi được sử dụng cho người cần điều trị, là đủ để điều chỉnh và/hoặc ức chế hoạt tính của RIP1 kinaza để làm giảm bớt, thuyên giảm hoặc phòng ngừa tình trạng bệnh do các hoạt tính trung gian. Lượng hợp chất cụ thể tương ứng với lượng hữu hiệu trị liệu sẽ thay đổi tùy theo các yếu tố như hợp chất cụ thể (ví dụ, tính hiệu lực (pIC_{50}), tính hiệu quả (EC_{50}) và thời gian bán thải sinh học của hợp chất cụ thể), tình trạng bệnh và độ nghiêm trọng của nó, đặc điểm nhận dạng (ví dụ, tuổi, số đo và

trọng lượng) của bệnh bất đối cần điều trị, tuy nhiên vẫn có thể được xác định một cách thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Tương tự như vậy, thời gian điều trị và khoảng thời gian sử dụng (khoảng thời gian giữa các liều và thời gian định liều, ví dụ trước/cùng/sau bữa ăn) của hợp chất sẽ thay đổi theo đặc tính nhận dạng của động vật có vú cần điều trị (ví dụ, trọng lượng), hợp chất cụ thể và các đặc tính của nó (ví dụ các đặc tính dược), bệnh hoặc rối loạn và độ nghiêm trọng của nó và thành phần cụ thể và phương pháp được sử dụng, tuy nhiên vẫn có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

“Điều trị” hoặc “việc điều trị” được dùng để chỉ ít nhất là việc giảm thiểu bệnh hoặc rối loạn ở bệnh bất đối. Các phương pháp điều trị để giảm thiểu bệnh hoặc rối loạn bao gồm sử dụng các hợp chất theo sáng chế theo cách thông thường bất kì chấp nhận được, ví dụ để phòng ngừa, làm chậm lại, dự phòng, điều trị hoặc chữa bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinase, như được mô tả trong bản mô tả này.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng bằng đường sử dụng thích hợp bất kì, bao gồm cả sử dụng hệ thống và sử dụng cục bộ. Sử dụng hệ thống bao gồm đường uống, ngoài đường tiêu hóa, qua da, qua trực tràng và sử dụng bằng cách hít. Sử dụng ngoài đường tiêu hóa chỉ các đường sử dụng khác ngoài đường ruột, thẩm thấu qua da, hoặc bằng cách hít và thông thường bằng cách cách tiêm hoặc truyền. Sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm dưới da hoặc truyền. Đường hít chỉ cách sử dụng qua phổi của bệnh bất đối bằng cách hít bằng miệng hoặc pha đường mũi. Sử dụng cục bộ bao gồm bôi da.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một lần hoặc theo phác đồ điều trị trong đó số lượng liều được sử dụng ở các thời điểm khác nhau trong khoảng thời gian xác định. Ví dụ, các liều có thể được sử dụng một, hai, ba, hoặc bốn lần mỗi ngày. Các liều có thể được sử dụng cho đến khi đạt được hiệu quả điều trị mong muốn hoặc vô thời hạn để duy trì hiệu quả điều trị mong muốn. Các phác đồ điều trị thích hợp đối với hợp chất theo sáng chế phụ thuộc vào các đặc tính dược động học của hợp chất đó, như sự hấp thụ, phân phối và thời gian bán thải, những đặc tính này có thể được xác định bởi người giàu kinh nghiệm. Ngoài ra, các phác đồ điều trị

thích hợp, bao gồm khoảng thời gian sử dụng phác đồ đó, đối với hợp chất theo sáng chế dựa vào bệnh hoặc rối loạn được điều trị, mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc rối loạn được điều trị, tuổi và tình trạng thể chất của bệnh bắt đầu được điều trị, lịch sử dịch tễ của bệnh bắt đầu được điều trị, tính chất điều trị đồng thời, hiệu quả điều trị mong muốn và các tác nhân tương tự trong kiến thức và chuyên môn của người giàu kinh nghiệm. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này còn hiểu rằng cần điều chỉnh phác đồ điều trị liều theo phản ứng của từng bệnh bắt đầu đối với phác đồ điều trị liều hoặc cần điều chỉnh theo thời gian khi nhu cầu của từng bệnh bắt đầu thay đổi. Tổng liều hàng ngày dao động trong khoảng từ 1mg đến 2000mg.

Để sử dụng trong điều trị, các hợp chất theo sáng chế thông thường sẽ, nhưng không nhất thiết, được bào chế thành dược phẩm trước khi cho bệnh bắt đầu sử dụng. Theo đó, sáng chế cũng đề cập đến các dược phẩm chứa hợp chất của sáng chế và một hoặc nhiều tá dược được dụng. Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều tá dược được dụng. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa (S)-1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon, hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều tá dược được dụng. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa (S)-1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon, và một hoặc nhiều tá dược được dụng. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa tinh thể (S)-1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon có mẫu PXRD của Fig. 5 và một hoặc nhiều tá dược được dụng.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều tá dược được dụng và ít nhất một tác nhân hoạt tính điều trị khác, cụ thể là một hoặc hai tác nhân hoạt tính điều trị, cụ thể hơn là một tác nhân hoạt tính điều trị khác. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa (S)-1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon, hoặc muối được dụng của nó, một hoặc nhiều tá

được được dụng, và ít nhất một tác nhân hoạt tính điều trị khác, cụ thể là một hoặc hai tác nhân hoạt tính điều trị, cụ thể hơn là một tác nhân hoạt tính điều trị khác. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa (S)-1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon, một hoặc nhiều tá được được dụng, và ít nhất một tác nhân hoạt tính điều trị khác, cụ thể là một hoặc hai tác nhân hoạt tính điều trị, cụ thể hơn là một tác nhân hoạt tính điều trị khác. Theo một phương án nữa, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa (S)-1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon tinh thể có mẫu PXRD như ở Fig.5, một hoặc nhiều tá được được dụng, và ít nhất một tác nhân hoạt tính điều trị khác, cụ thể là một hoặc hai tác nhân hoạt tính điều trị, cụ thể hơn là một tác nhân hoạt tính điều trị khác.

Các được phẩm của sáng chế có thể được bào chế và đóng gói ở dạng khối trong đó lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế có thể được chiết ra và sau đó cho bệnh bất đối sử dụng như các bột, các siro, các dung dịch để tiêm. Ngoài ra, các được phẩm của sáng chế có thể được bào chế và đóng gói ở dạng đơn vị liều. Liều được phẩm chứa ít nhất lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế (tức là, hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc muối được dụng, của nó). Khi được điều chế ở dạng liều đơn vị, được phẩm có thể chứa từ 1mg đến 1000mg hợp chất của sáng chế này.

Như được đề cập trong bản mô tả này, các dạng liều đơn vị (các được phẩm) chứa từ 1mg đến 1000mg hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một, hai, ba hoặc bốn lần mỗi ngày, tốt hơn là một, hai hoặc ba lần mỗi ngày, và tốt hơn nữa là một hoặc hai lần mỗi ngày, để điều trị hiệu quả bệnh hoặc rối loạn qua trung gian RIP1 kinaza.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "tá được được dụng" có nghĩa là vật liệu, thành phần, hoặc tá được tham gia vào việc định hình hoặc hợp nhất các thành phần. Mỗi tá được phải thích hợp với các thành phần khác của được phẩm khi được trộn lẫn để tránh những tương tác mà làm giảm một cách đáng kể hiệu quả của hợp chất theo sáng chế khi cho bệnh bất đối sử dụng và những tương tác mà dẫn đến các

dược phẩm không phải là dược phẩm được dụng. Ngoài ra, mỗi tá dược tất nhiên phải có độ tinh khiết cao đủ để làm cho nó là tá dược được dụng.

Các hợp chất theo sáng chế và tá dược được dụng hoặc các tá dược thông thường sẽ được bào chế thành dạng bào chế thích hợp để sử dụng cho bệnh bất đối theo đường sử dụng mong muốn. Các dạng bào chế thông thường để sử dụng với các hợp chất theo sáng chế bao gồm các dạng bào chế thích hợp cho (1) sử dụng đường uống như các viên nén, viên nang, hạt nhỏ, viên ngậm, bột, siro, cốm ngọt, hỗn dịch, dung dịch, nhũ tương, gói bột và viên nhộng; (2) ngoài đường tiêu hóa như dung dịch vô trùng, hỗn dịch, bột pha; (3) đường áp da như miếng dán; (4) đường trực tràng như thuốc đạn; (5) đường hít như thuốc xịt và dung dịch; (6) đường sử dụng cục bộ như kem, thuốc mỡ, thuốc xức, dung dịch, bột nhào, thuốc xịt, bột và gel.

Các tá dược được dụng thích hợp sẽ thay đổi tùy theo dạng bào chế cụ thể được chọn. Ngoài ra, các tá dược được dụng có thể được lựa chọn theo chức năng cụ thể của chúng trong dược phẩm. Ví dụ, một số tá dược được dụng có thể được chọn vì khả năng tạo thuận lợi cho việc sản xuất các dạng bào chế thống nhất của chúng. Một số tá dược được dụng có thể được chọn vì khả năng tạo thuận lợi để sản xuất các dạng bào chế ổn định của chúng. Một số tá dược được dụng có thể được chọn vì khả năng tạo thuận lợi để mang hoặc vận chuyển hợp chất hoặc các hợp chất theo sáng chế khi bệnh bất đối sử dụng từ một bộ phận hoặc một phần cơ thể, đến bộ phận hoặc cơ quan khác của cơ thể. Một số tá dược được dụng có thể được chọn vì khả năng giúp tăng cường tính tuân thủ của bệnh bất đối.

Các tá dược được dụng thích hợp bao gồm các loại tá dược sau đây: các chất pha loãng, chất đệm, chất phân rã, chất bôi trơn, chất chảy, tác nhân tạo hạt, tác nhân phủ, tác nhân làm ướt, dung môi, dung môi kết hợp, tác nhân tạo huyền phù, chất tạo nhũ tương, chất làm ngọt, tác nhân tạo hương vị, tác nhân tạo vỏ hương vị, tác nhân tạo màu, tác nhân chống đông cứng, chất giữ ẩm, tác nhân tạo cang, chất làm dẻo, chất làm tăng độ nhớt, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, chất ổn định, chất hoạt động bề mặt và chất đệm. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh

vực này cần phải hiểu rằng một số tác nhân được dụng có thể có nhiều hơn một chức năng và có các chức năng khác phụ thuộc vào việc có bao nhiêu tá dược trong chế phẩm và các tá dược khác có trong chế phẩm là tá dược gì.

Kiến thức và kỹ năng của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể cho phép họ lựa chọn các tá dược được dụng thích hợp với lượng thích hợp để sử dụng trong sáng chế. Ngoài ra, một số nguồn mô tả các tá dược được dụng và có thể hữu ích trong việc lựa chọn các tá dược được dụng thích hợp là sẵn có cho những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các ví dụ bao gồm có Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) và The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association và the Pharmaceutical Press).

Các dược phẩm của sáng chế được điều chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật và các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Một số phương pháp thường được sử dụng trong lĩnh vực này được mô tả trong tài liệu Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company). Theo đó, phương án khác của sáng chế là phương pháp bào chế dược phẩm bao gồm bước trộn hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc muối được dụng của nó, với một hoặc nhiều tá dược được dụng. Phương án khác của sáng chế là bào chế dược phẩm bao gồm bước trộn (S)-1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon tinh thể có mẫu PXRD của Fig. 5 với một hoặc nhiều tá dược được dụng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến dạng liều cục bộ như kem, thuốc mỡ, thuốc xức, thuốc dán hoặc gel chứa lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều tá dược được dụng. Các chế phẩm ưa chất béo, như các kem và thuốc mỡ khan, thường có bazơ dẫn xuất từ các rượu béo, và các polyetylen glyxol. Các chất phụ gia khác bao gồm các rượu, các chất hoạt động bề mặt không mang điện tích, và các chất chống oxy hóa. Với các thuốc mỡ, bazơ thông thường sẽ là dầu hoặc hỗn hợp của dầu và sáp, ví dụ, dầu hỏa. Cũng như vậy, chất chống oxy hóa thông

thường sẽ được bao gồm ở lượng rất nhỏ. Do các chế phẩm được sử dụng cục bộ và liều hiệu quả có thể được kiểm soát bằng tổng chế phẩm được sử dụng, tỷ lệ phần trăm các thành phần hoạt tính trong chế phẩm có thể khác nhau rất nhiều. Các nồng độ thuận tiện dao động từ 0,5% đến 20%.

Các gel bôi cục bộ cũng có thể là gel huyền phù có thể tạo bột chứa hợp chất theo sáng chế, là tác nhân hoạt tính, một hoặc nhiều tác nhân làm đặc, và tùy ý, tác nhân làm ướt/phân tán, tác nhân điều chỉnh độ pH, chất hoạt động bề mặt, chất đẩy, chất chống oxy hóa, tác nhân tạo bọt bổ sung, tác nhân tạo cặn/càng hóa, dung môi, chất tạo mùi, tác nhân tạo màu, chất bảo quản, trong đó gel là dạng nước và tạo thành bột đồng nhất.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến dạng liều cục bộ mà có thể được sử dụng bằng cách hít, tức là bằng cách hít qua đường miệng và mũi. Các liều thích hợp với đường sử dụng này, như chế phẩm sol khí hoặc bình xịt định liều, có thể được bào chế theo các kỹ thuật thông thường. Các thuốc xịt mũi có thể được bào chế với các chất dẫn thuốc dạng nước hoặc không phải dạng nước với các tác nhân bổ sung như các tác nhân làm đặc, các muối đệm hoặc axit hoặc kiềm để điều chỉnh độ pH, các tác nhân điều chỉnh đẳng trương hoặc các chất chống oxy hóa. Các dung dịch để hít bằng khí dung có thể được bào chế với các chất dẫn thuốc dạng nước với các tác nhân bổ sung như axit hoặc kiềm, các muối đệm, các tác nhân điều chỉnh đẳng trương hoặc các chất kháng khuẩn.

Các chế phẩm để sử dụng bằng cách hít hoặc gel có khả năng tạo bột thường yêu cầu sử dụng chất đẩy thích hợp. Các viên nang và các hộp, ví dụ gelatin để sử dụng trong ống hít hoặc khí cụ bơm có thể được bào chế sử dụng nền bột thích hợp như lactoza hoặc tinh bột.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dạng liều uống rắn như viên nén hoặc viên nang chứa lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế và chất pha loãng hoặc chất độn. Các chất pha loãng và chất độn thích hợp bao gồm lactoza, sucroza, dextroza, mannitol, sorbitol, tinh bột (ví dụ tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, và tinh bột tiền gelatin hóa), xenluloza và các dẫn xuất của nó (ví dụ xenluloza vi tinh thể),

canxi sunfat, và dibazơ canxi phosphat. Dạng liều uống rắn có thể chứa thêm chất kết dính. Các chất kết dính thích hợp bao gồm tinh bột (ví dụ tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, và tinh bột tiền gelatin hóa), gelatin, acacia, natri alginat, axit alginic, nhựa tragacanth, gôm guar, povidon, và xenluloza và các dẫn xuất của nó (ví dụ xenluloza vi tinh thể). Dạng liều uống rắn có thể chứa thêm chất gây rã. Các chất gây rã thích hợp bao gồm croscopovidon, natri tinh bột glycolat, croscarmelloza, axit alginic, và natri carboxymetyl xenluloza. Dạng liều uống rắn có thể chứa thêm chất làm trơn. Các chất làm trơn thích hợp bao gồm axit stearic, magie stearat, canxi stearat và bột đá tan.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây minh họa sáng chế. Các ví dụ này không nhằm hạn chế phạm vi của sáng chế mà để cung cấp hướng dẫn cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này để điều chế và sử dụng các hợp chất, các dược phẩm và các phương pháp của sáng chế. Mặc dù các phương án cụ thể của sáng chế được mô tả, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng có thể có các thay đổi và cải biến mà không nằm ngoài tinh thần và phạm vi của sáng chế.

Các phản ứng được mô tả ở đây có khả năng áp dụng để điều chế các hợp chất có công thức (I), (II), và (III) có nhiều nhóm thế khác nhau (ví dụ, R^1 , R^2 , v.v), như được định nghĩa trong bản mô tả này. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng nếu nhóm thế cụ thể không tương thích với các phương pháp tổng hợp được mô tả trong bản mô tả này, thì nhóm thế đó có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ thích hợp mà bền vững với các điều kiện phản ứng. Nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ ở thời điểm thích hợp trong trình tự phản ứng để thu được chất trung gian hoặc hợp chất đích mong muốn. Các nhóm bảo vệ thích hợp và các phương pháp bảo vệ và khử bảo vệ các nhóm thế khác nhau sử dụng các nhóm bảo vệ thích hợp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ; các ví dụ về chúng có thể tìm thấy trong tài liệu T. GreeneP. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999).

Tên của các chất trung gian và các hợp chất cuối cùng được mô tả trong bản mô tả này được xác định bằng cách sử dụng chương trình phần mềm đặt tên ACD/Name Pro V6,02 của Advanced Chemistry Development, Inc., 110 Yonge Street, 14th Floor, Toronto, Ontario, Canada, M5C 1T4 (<http://www.acdlabs.com/>) hoặc chương trình đặt tên trong ChemDraw, Struct=Name Pro 12,0, một phần của ChemBioDraw Ultra, sẵn có tại CambridgeSoft. 100 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140 USA (www.cambridgesoft.com). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng trong một số trường hợp các chương trình này có thể đặt tên hợp chất được mô tả cấu trúc ở dạng chất hỗn biến của hợp chất đó. Cần phải hiểu rằng việc đề cập đến hợp chất được đặt tên hoặc hợp chất được mô tả cấu trúc bất kì nào cũng bao gồm tất cả các chất hỗn biến của các hợp chất đó và hỗn hợp bất kì của các chất hỗn biến của nó.

Phổ ^1H NMR được ghi trong CDCl_3 hoặc $\text{DMSO}-d_6$ hoặc trên thiết bị phổ kế Bruker DPX 400, Bruker Avance DRX, Varian Unity 400 hoặc JEOL Delta, tất cả đều ở 400 MHz. Các chất nội chuẩn được sử dụng là tetrametylsilan hoặc dung môi proton hóa cận ở 7.25 ppm đối với CDCl_3 hoặc 2.50 ppm đối với $\text{DMSO}-d_6$.

Khối phổ được ghi trên khối phổ kế Waters ZQ sử dụng ion hóa quét điện tử chế độ quét thay thế dương và âm. Điện áp hình nón: 20 hoặc 5V.

LC/MS Phương pháp 1: HPLC được thực hiện trong cột X-Select CSH C18 XP (2,5 μm 30 x 4,6 mm id) rửa giải bằng axit formic 0,1% trong nước (dung môi A) và axit formic 0,1% trong axetonitril (dung môi B), sử dụng gradient rửa giải sau 0-3 phút: 5% đến 100% B, 3-4 phút . 100% B, ở tốc độ dòng 1,8 ml/phút ở nhiệt độ 40°C.

LC/MS Phương pháp 2: Phân tích UPLC được thực hiện trong cột Acquity UPLC CSH C18 (50mm x 2,1mm, đường kính trong 1,7 μm đường kính đóng gói) ở nhiệt độ 40°C rửa giải bằng axit formic 0,1% trong nước (dung môi A) và axit formic 0,1% trong axetonitril (dung môi B), sử dụng gradient rửa giải sau: 0 phút : 97%/3% (A/B), 1,5 phút . 5%/95% (A/B), 1,9 phút . 5%/95% (A/B), 2 phút . 97%/3% (A/B), với tốc độ dòng 1 ml/phút. Với dò tia UV tín hiệu tổng hợp từ chiều dài bước sóng

210nm đến 350nm.

LC/MS Phương pháp 3: UPLC được thực hiện trong cột Acquity UPLC BEH C₁₈ (50mm x 2,1mm ID, 1,7mm) rửa giải bằng axit formic 0,1% trong nước (dung môi A) và axit formic 0,1% trong axetonitril (dung môi B), sử dụng gradient rửa giải sau 0-3,8 phút: 3% đến 98% B, 3,8-4,5 phút 97% B với tốc độ dòng trong khoảng từ 0,6 đến 1ml/phút. ở nhiệt độ 35 hoặc 40°C với khoảng dò tia UV: 210 đến 350nm.

LC/MS Phương pháp 4: HPLC được thực hiện trong X-Bridge C-18(150X4,6mm, 3,5µm) rửa giải bằng pha động: A:10mM Amoni Axetat, và B:100% axetonitril, sử dụng gradient rửa giải sau- thời gian/%B: 0/5, 1,5/5, 3/15, 7/55, 10/95, 15/95, 17/5, 20/5, ở tốc độ dòng 1,0 ml/phút ở nhiệt độ 40°C. Chất pha loãng 70:30 (axetonitril:H₂O).

LC/MS Phương pháp 5: HPLC phân tích được thực hiện trong cột X-Select CSH C18 XP (2,5µm 30 x 4,6 mm id) rửa giải bằng axit formic 0,1% trong nước (dung môi A) và axit formic 0,1% trong axetonitril (dung môi B), sử dụng gradient rửa giải sau 0-4 phút: 0% đến 50% B ở tốc độ dòng 1,8 ml/phút ở nhiệt độ 40°C.

Phân tích SFC bất đối được thực hiện trong Chiralpak IC (4,6 X 250mm) 5µ CO₂ rửa giải bằng 40% chất điều chỉnh 0,5% DEA trong metanol, với tốc độ dòng 3 ml/phút ở nhiệt độ 30°C và áp suất 100 bar.

Phân tích HPLC bất đối phương pháp 1: trên AD-H được sử dụng cột 4,6x150mm, 50:50 EtOH:Heptan với isopropylamin 0,1% ở 254nm, ở tốc độ dòng 1ml/phút. Phân tích HPLC bất đối phương pháp 2: CHIRALPAK IE 250x4,6 5µm, C7/EtOH 70/30+0,1%TFA+0.3%TEA, 1,5 ml/phút, 40 °C.

Trong các mô tả ví dụ sau đây, các chữ viết tắt sau đây có thể được sử dụng:

Chữ viết tắt	Nghĩa
2-MeTHF	2-metyltetrahydrofuran
aq	Chứa nước
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtalen

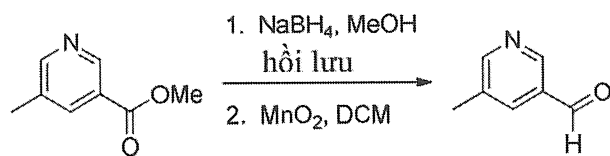
BOC, tBOC,Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
br	Rộng
Nước muối	Nước natri clorua bão hòa
CH ₂ Cl ₂ hoặc DCM	metylen clorua hoặc 1,2-diclorometan
CH ₃ CN hoặc MeCN	axetonitril
CPME	<i>cyclo</i> -pentyl metyl ete
CH ₃ NH ₂	metylamin
Cs ₂ CO ₃	xesi carbonat
Cy hoặc CyH	xyclohexan
d	ngày
DCE	1,2-dicloetan
DIBAL hoặc DIBAL-H	diisobutylalumini hydrua
DIEA hoặc DIPEA	diisopropyl etylamin
DMAP	4-dimetylaminopyidin
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamit
DMSO	dimetylsulfoxit
EDC	1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl) carbodiimit
equiv	Đương lượng
Et	Etyl
Et ₃ N hoặc TEA	trietylamin
Et ₂ O	dietyl ete
EtOH	etanol

EtOAc	etyl axetat
h, hr	giờ
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametylyroni hexaflophosphat
HCl	Axit clohydric
<i>i</i> -Pr ₂ NEt	<i>N',N'</i> -diisopropyletylamin
KOH	kali hydroxit
KOt-Bu	kali <i>tert</i> -butoxit
LCMS	Sắc ký lỏng khối phổ
LiHDMS	lithi hexametyldisilazit
LiOH	lithi hydroxit
Me	metyl
MeOH hoặc CH ₃ OH	metanol
MgSO ₄	Magie sunfat
min	phút
MnO ₂	mangan dioxit
MS	Khối phổ
μw	Sóng vi ba
NaBH ₄	natri borohydrua
Na ₂ CO ₃	natri carbonat
NaH	natri hydrua
NaHCO ₃	natri bicarbonat
NaOH	natri hydroxit
Na ₂ SO ₄	natri sulfat
N ₂ H ₂	hydrazin
NH ₄ Cl	amoni clorua
NH ₄ OH	amoni hydroxit

NiCl ₂ •6H ₂ O	nickel (II) clorua hexahydrat
NMP	<i>N</i> -metyl-2-pyrolidon
o.n.	qua đêm
PCC	pyridini clochromat
PdOAc ₂	chì axetat
Ph	phenyl
PPh ₃	triphenyl phospin
POCl ₃	phosphoryl clorua
Pr	propyl
PyBROP	Bromotripyrolidinophosphoni hexaflophosphat
rbf	Bình thót cổ đáy tròn
Hỗn hợp rm hoặc rxn	Hỗn hợp phản ứng
rt	Nhiệt độ trong phòng
satd.	Bão hòa
sm hoặc SM	Chất ban đầu
SOCl ₂	thionyl clorua
T3P	propylphosphonic anhydrit
TBAF	tetra n-butyl amoni flourua
t-BuOH	<i>tert</i> -butanol
TEA	trietylamin
TFA	Axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
TLC	Sắc ký lớp mỏng
<i>t</i> _R hoặc R _f	Thời gian lưu
UPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
UV	Tia cực tím

Quy trình điều chế 1

5-metylnicotinaldehyt

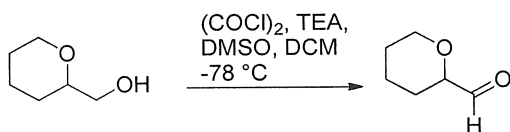


Bước 1: NaBH₄ (3,31g, 87,5mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa metyl 5-metylnicotinat (2,37g, 15,7mmol) trong MeOH (50ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ sau đó được gia nhiệt qua đêm ở nhiệt độ hồi lưu. Phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng sau đó được làm dừng bằng cách bổ sung từ từ Na₂SO₄·10H₂O. Huyền phù này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho vào CH₂Cl₂, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 1,85g (97%) chất thô (5-methylpyridin-3-yl)metanol, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 124 (M+H⁺).

Bước 2: MnO₂ (46,2g, 531mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (5-methylpyridin-3-yl)metanol đã được khuấy trong DCM khan (75ml). Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp này được lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 1,91g (60%) 5-methylpyridin-3-carbaldehyt. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 122 (M+H⁺).

Quy trình điều chế 2

tetrahydro-2H-pyran-2-carbaldehyt

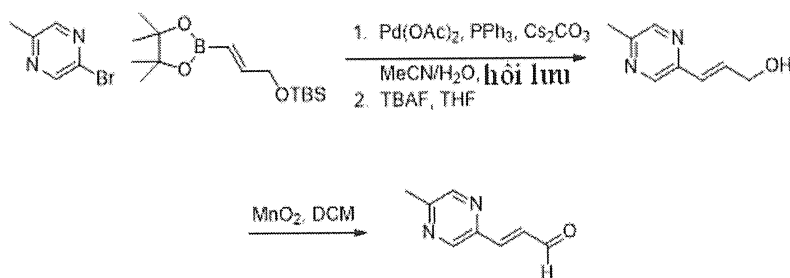


DMSO (690μl, 9,71mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa oxalyl clorua (410μl, 4,85mmol) lạnh (-78°C) trong CH₂Cl₂ (22ml) khô, trong môi trường trơ. Sau

khi khuấy 5 phút, tetrahydropyran-2-metanol (500 μ l, 4,42mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ -78°C . Et_3N (3,1ml, 22,3mmol) được bổ sung nhỏ giọt và phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi tiêu thụ hoàn toàn rượu theo quan sát bằng TLC, phản ứng này được làm dừng bằng NH_4Cl (dung dịch) bão hòa, được khuấy trong 5 phút và được chiết bằng CH_2Cl_2 . Các phân chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 và được lọc. Dung dịch chứa oxan-2-carbaldehyt thô không được cô dưới áp suất giảm để tránh hao hụt do tính dễ bay hơi nghi ngờ của sản phẩm và được sử dụng làm dung dịch trong bước tiếp theo.

Quy trình điều chế 3

(E)-3-(5-metylpiazin-2-yl)prop-2-en-1-ol



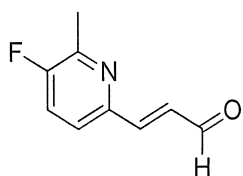
Bước 1: Bổ sung tert-butyldimetyl{[(2E)-3-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)prop-2-en-1-yl]oxy}silan (3,98ml, 12,1mmol), Cs_2CO_3 (7,53g, 23,1mmol), PPh_3 (0,76g, 2,9mmol và $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,13g, 0,58mmol) vào 2-brom-5-metylpiazin (2g, 11,6mmol) trong $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 4/1 (40ml) và phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu ($\sim 100^{\circ}\text{C}$ nhiệt độ bên ngoài) trong 1,5 giờ. Dung môi hữu cơ được loại bỏ trong chân không và hỗn hợp hữu cơ này được phân bố giữa nước và EtOAc . Pha chứa nước được chiết lại bằng EtOAc và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất dầu thô màu nâu thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (Silica, hộp Snap 340, từ Cy 100% đến Cy/ EtOAc 60/40) tạo thành hợp chất nêu ở đề mục (2,57g, 84%). MS (m/z) 265 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Bước 2: TBAF 1,0M trong THF (12ml, 12mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa 2-[(1E)-3-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]prop-1-en-1-yl]-5-

methylpyrazin (2,57g, 9,72mmol) trong THF khan (24ml). Sau 1 giờ khuấy ở nhiệt độ 0°C phản ứng này được làm dừng bằng cách bổ sung 2,63g NaHCO₃ rắn và huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Huyền phù này được lọc và được cô dưới áp suất giảm để thu được 7,99g sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel silica (Biotage SP, hộp 100g, EtOAc /MeOH 100:0 đến 90:10) để thu được 1,40g (96%) hợp chất (2E)-3-(5-methylpyrazin-2-yl)prop-2-en-1-ol. MS (m/z) 151 (M+H⁺).

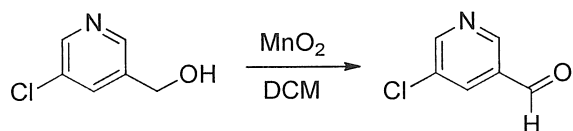
Bước 3: MnO₂ (20,5g, 236mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa (2E)-3-(5-methylpyrazin-2-yl)prop-2-en-1-ol trong DCM khan (35ml). Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp này được lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 740mg (54%) (2E)-3-(5-methylpyrazin-2-yl)prop-2-enal. Sản phẩm thô này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 149 (M+H⁺).

Chất trung gian sau đây được sử dụng để điều chế các hợp chất ví dụ nêu ở đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả ở trên.



Quy trình điều chế 4

5-clonicotinaldehyt

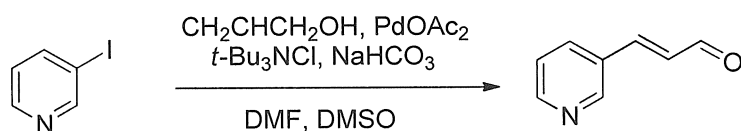


Dung dịch chứa (5-clopyridin-3-yl)metanol (292mg, 2,03mmol) trong DCM khan (10ml) được bổ sung MnO₂ (3,54g, 40,6mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng o.n. Chất rắn được lọc (rửa bằng DCM) và dung dịch này được

làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (128mg, 0,9mmol, độ tinh khiết: 85% theo NMR, độ thu hồi: 44%). MS (m/z) 142, 144 (M+H⁺).

Quy trình điều chế 5

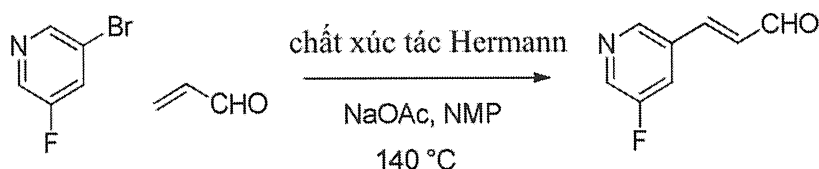
(E)-3-(pyridin-3-yl)acrylaldehyt



Dung dịch đã được khuấy chứa 3-iodopyridin (5g, 24,39mmol) trong DMF (25ml) và DMSO (25ml) được bổ sung rượu allyl (1,91ml, 29,3mmol), PdOAc₂ (1,095g, 4,88mmol), tetrabutylamoni clorua (7,22g, 24,39mmol) và NaHCO₃ (5,12g, 61,0mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ trong môi trường oxy. TLC cho thấy phản ứng này hoàn thành, và hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua Xelit rửa bằng EtOAc (100ml). Chất lọc được pha loãng bằng nước (150ml) và EtOAc (100ml) và các lớp được phân tách. Lớp chứa nước được chiết bằng EtOAc (100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1g, độ tinh khiết 73%, hiệu suất 22%). MS (m/z) 134 (M+H⁺).

Quy trình điều chế 6

(E)-3-(5-fluopyridin-3-yl)acrylaldehyt

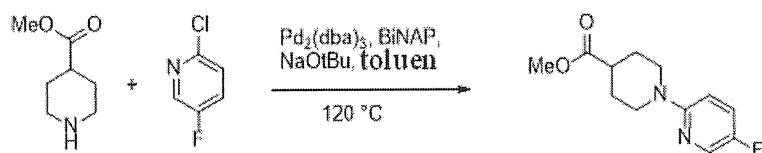


Dung dịch chứa 3-brom-5-fluopyridin (5,0g, 28,4mmol), chất xúc tác Hermann (0,533g, 0,568mmol) và natri axetat (2,56g, 31,3mmol) trong NMP (60ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong ống được bịt

kín, sau khi khử khí bằng nitơ trong 10 phút được bổ sung acrylaldehyt (1,752g, 31,3mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 140°C trong 2 giờ. TLC cho thấy, SM đã hoàn thành, sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được bổ sung nước (200ml), được chiết bằng DCM (100ml) và lớp hữu cơ được cô để thu được sản phẩm thô. Hợp chất thô được tinh chế bằng cột silicagel sử dụng EtOAc 10-30% trong hexan để thu được (E)-3-(5-flopyridin-3-yl)acrylaldehyt (2,0g, 12,67mmol, hiệu suất 44,6%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt, sản phẩm này được xác nhận bằng phép phân tích phổ. MS (m/z) 152 (M+H⁺).

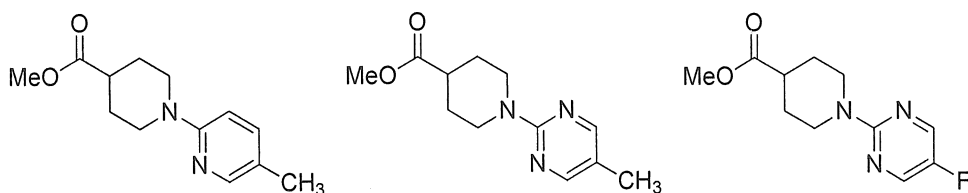
Quy trình điều chế 7

metyl 1-(5-flopyridin-2-yl)piperidin-4-carboxylat



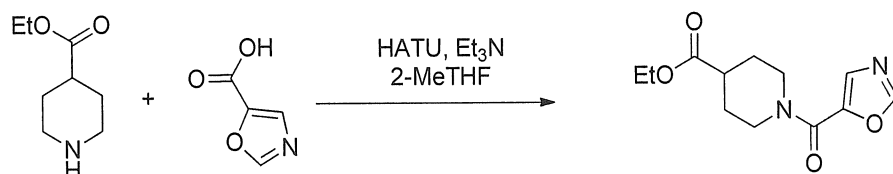
Dung dịch chứa metyl piperidin-4-carboxylat (4,6ml, 34,22mmol) và 2-clo-5-flopyridin (1,5g, 11,4mmol) trong toluen khô (25ml) được bổ sung natri tert-butoxit (1,37g, 14,25mmol), BINAP (212mg, 0,34mmol), và tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (104mg, 0,114mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 120°C và được khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được bổ sung nước (30ml) và EtOAc (20ml). Các pha được phân tách, và lớp chứa nước được chiết (2 lần) bằng EtOAc. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄ và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (Silica, Cy/EtOAc từ 1/0 đến 8/2) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,8g, 7,6mmol, độ tinh khiết: 97% theo UV a/a, độ thu hồi: 66%). MS (m/z) 239 (M+H⁺).

Các chất trung gian sau đây được sử dụng để điều chế các hợp chất ví dụ nêu ở đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả ở trên.



Quy trình điều chế 8

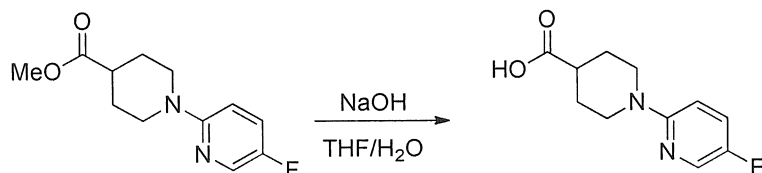
methyl 1-(oxazol-5-carbonyl)piperidin-4-carboxylat



Dung dịch chứa etyl piperidin-4-carboxylat (15,3g, 97mmol) trên 2-MeTHF (300ml) ở nhiệt độ trong phòng, được bổ sung axit oxazol-5-carboxylic (11,00g, 97mmol), HATU (38,9g, 102mmol) và Et_3N (14,92ml, 107mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Nước (500ml) được bổ sung và được chiết bằng EtOAc (2 lần, mỗi lần 300ml). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký [silica, CyH/(EtOAc-EtOH 3:1) 100/0 đến 75/25] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (23,6g, độ tinh khiết: >95% bằng LCMS, độ thu hồi: 96%) ở dạng chất dầu màu vàng. LCMS (m/z) 253 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, thời gian lưu: 1,68 phút, phương pháp 1 20V.

Quy trình điều chế 9

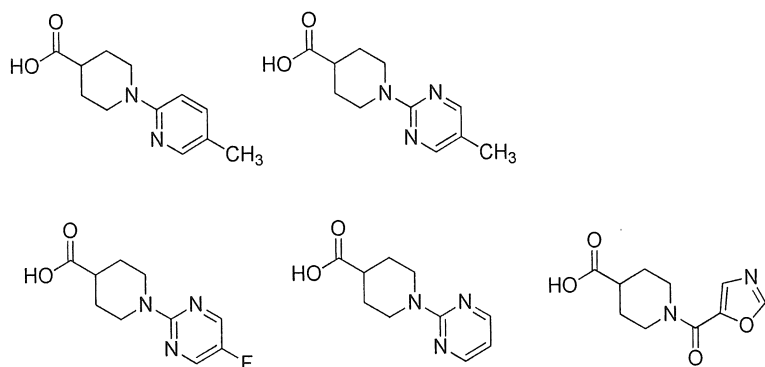
Axit 1-(5-flopyridin-2-yl)piperidin-4-carboxylic



NaOH 2M trong nước (9,5ml, 19mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa methyl 1-(5-flopyridin-2-yl)piperidin-4-carboxylat (1,8g, 7,6mmol) trong THF (19ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ sau

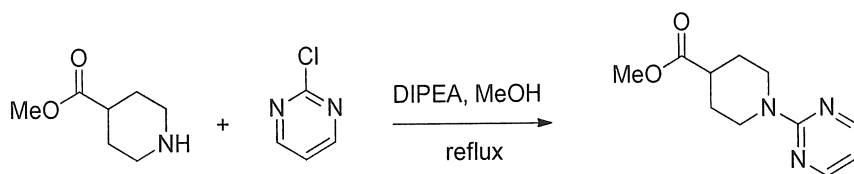
đó được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch 4M chứa HCl trong 1,4-dioxan (4,75ml, 19mmol). Dung môi được làm bay hơi và chất thô thu được được hòa tan trong DCM/MeOH (9/1, 15ml) và được để khuấy trong 1 giờ. Chất rắn được lọc và chất lọc được làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,1g, 4,78mmol, độ tinh khiết: 100% theo UV a/a, độ thu hồi: 64%) ở dạng chất bột màu vàng trắng. MS (m/z) 225 ($M+H^+$).

Các chất trung gian sau đây được sử dụng để điều chế các hợp chất ví dụ nêu ở đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả ở trên.



Quy trình điều chế 10

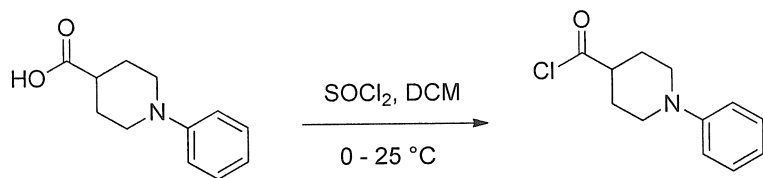
Metyl 1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-carboxylat



Dung dịch chứa metyl piperidin-4-carboxylat (0,8g, 5,59mmol) trong MeOH khô (20ml) được bổ sung 2-clopyrimidin (0,7g, 6,14mmol) và DIPEA (2ml, 11,18mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu và được khuấy ở nhiệt độ này qua đêm. Các dung môi được làm bay hơi và hỗn hợp thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (Silica, Cy/EtOAc từ 1/0 đến 0/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,25g, 1,13mmol, độ tinh khiết > 97% theo UV a/a, độ thu hồi: 20%). MS (m/z) 222 ($M+H^+$).

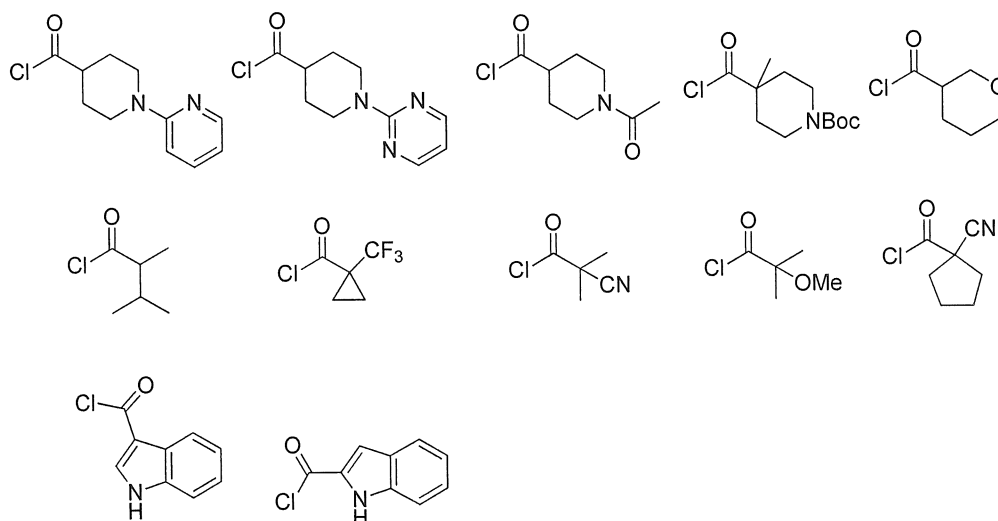
Quy trình điều chế 11

1-phenylpiperidin-4-carbonyl clorua



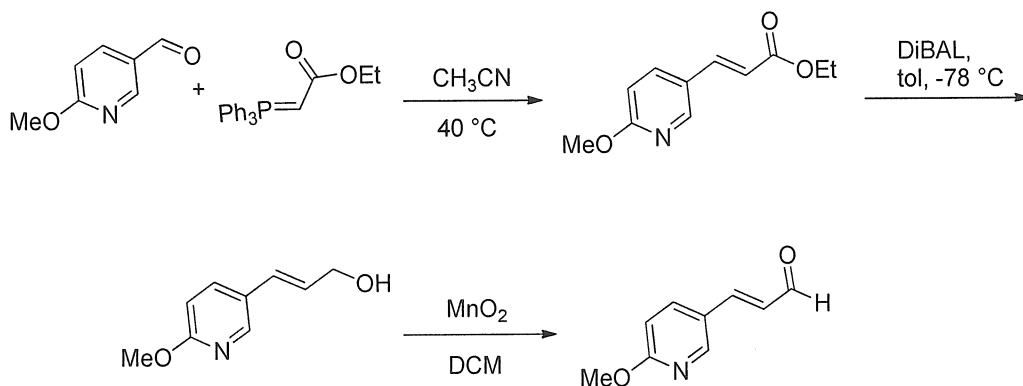
Dung dịch chứa axit 1-phenylpiperidin-4-carboxylic (500mg, 2,436mmol) trong DCM (10ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ 0°C được bổ sung SOCl₂ (0,889ml, 12,18mmol) nhỏ giọt trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0 - 25°C trong 16 giờ. TLC cho thấy chất ban đầu được tiêu thụ hết, và hỗn hợp này được cô trong chân không (trong môi trường nitơ) để thu được 1-phenylpiperidin-4-carbonyl clorua (520mg, 2,325mmol, hiệu suất 95%), sản phẩm này được xác nhận bằng TLC và được sử dụng trong bước tiếp theo.

Chất trung gian sau đây được sử dụng để điều chế các hợp chất ví dụ nêu ở đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả ở trên. Thionyl clorua có thể được thay thế cho oxalyl clorua hoặc thuốc thử Ghosez.



Quy trình điều chế 12

(E)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)acrylaldehyt



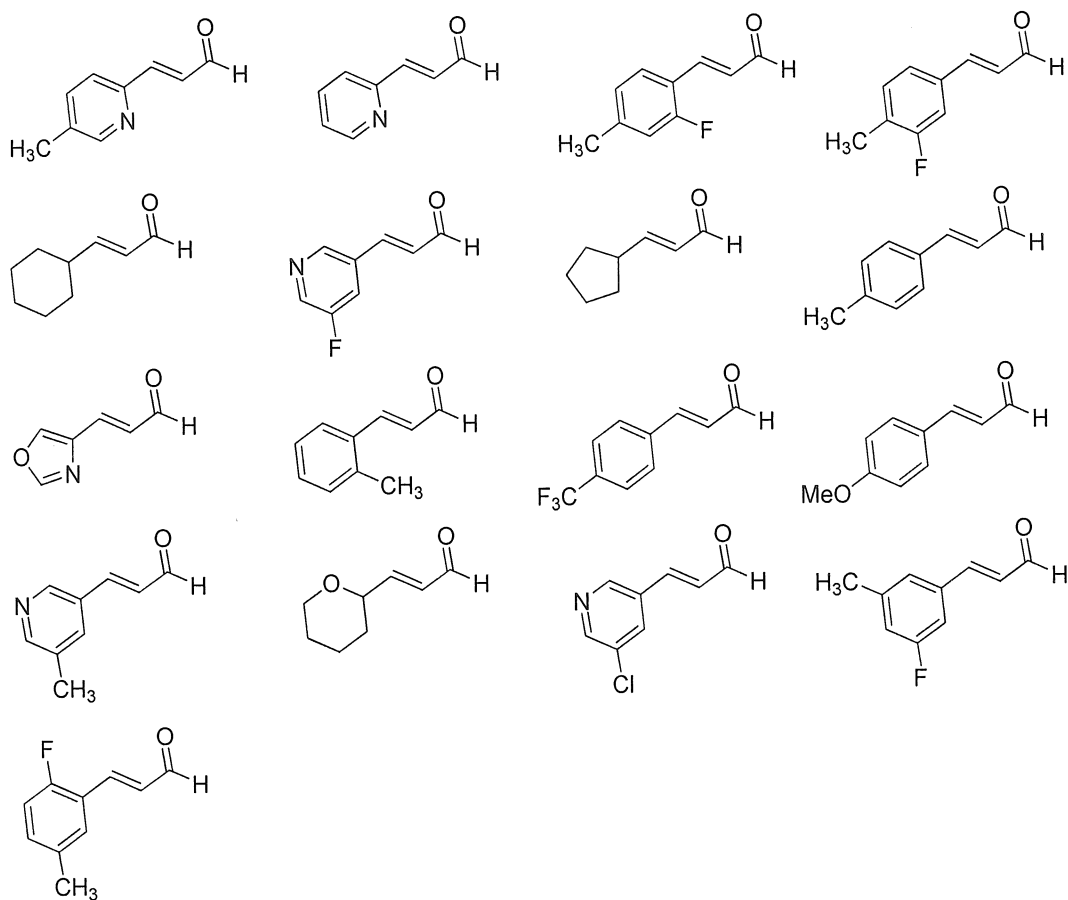
Bước 1: Dung dịch chứa 6-metoxypyridin-3-carbaldehyt (2g, 14,6mmol) trong CH₃CN khô (20ml) được bổ sung (carbetoxymetylen)triphenylphosphoran (5,59g, 16,06mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C o.n. Dung môi được làm bay hơi và sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (Silica Cy/EtOAc từ 9/1 đến 0/1) để thu được hợp chất mong muốn (3,01g, 14,5mmol, độ tinh khiết: 100% theo UV a/a, độ thu hồi: 99%). MS (m/z) 208 (M+H⁺).

Bước 2: Dung dịch chứa (E)-etyl 3-(6-metoxypyridin-3-yl)acrylat (3,01g, 14,5mmol) trong toluen khô (30ml) ở nhiệt độ -78°C được bổ sung từng giọt dung dịch 1M DIBAL trong toluen (31,9ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 3 giờ. Na₂SO₄·10H₂O được bổ sung từng phần ở nhiệt độ -78°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút sau đó được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chất rắn được lọc (rửa bằng DCM) và dung dịch này được cô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (Silica, Cy/EtOAc từ 8/2 đến 4/6) để thu được (E)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)prop-2-en-1-ol (2,09g, 12,65mmol, độ tinh khiết > 99% theo UV a/a, độ thu hồi: 87%). MS (m/z) 166 (M+H⁺).

Bước 3: Dung dịch chứa (E)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)prop-2-en-1-ol (2,09g, 12,7mmol) trong DCM khan (25ml) được bổ sung MnO₂ (16,55g, 190,5mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Chất rắn được

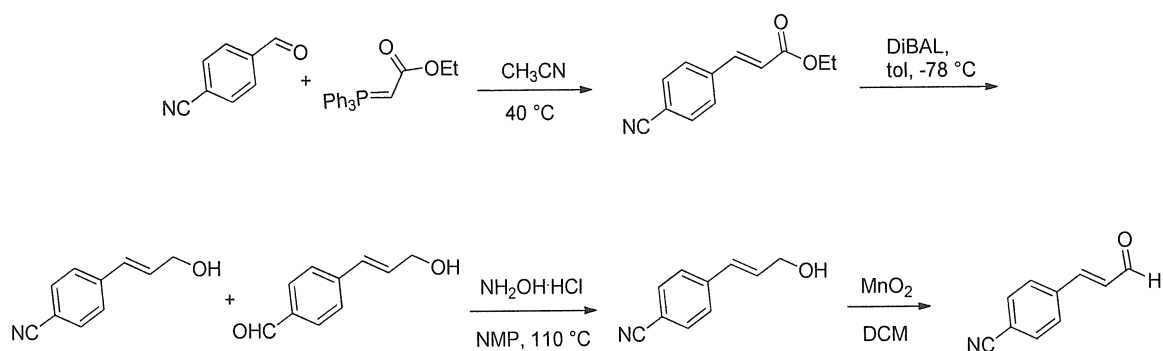
loại bỏ bằng cách lọc (rửa bằng DCM), và chất lọc được làm bay hơi đến khô để thu được (E)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)acrylaldehyt (1,9g, 11,64mmol, độ tinh khiết: >99% theo UV a/a, độ thu hồi: 92%). MS (m/z) 164 (M+H⁺).

Các chất trung gian sau đây được sử dụng để điều chế các hợp chất ví dụ nêu ở đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả ở trên.



Quy trình điều chế 13

(E)-4-(3-oxoprop-1-en-1-yl)benzonitril



Bước 1: 4-formylbenzonitril (1g, 7,63mmol) trong CH_3CN khô (8ml) được bổ sung (carbethoxymetylen)triphenylphosphoran (2,9g, 8,39mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 5%, dung môi hữu cơ được loại bỏ trong chân không để thu được 3,9g chất thô. Chất thô được tinh chế bằng Biotage System Flash (SNAP100, từ Cy 100% đến Cy/EtOAc 7/3), các phân đoạn được thu gom để thu được 1,64g (107%) hợp chất mong muốn. MS (m/z) 202 ($\text{M}+\text{H}^+$).

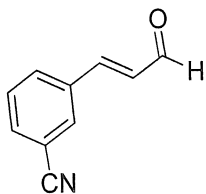
Bước 2: Ethyl (2E)-3-(4-xyanophenyl)prop-2-enoat (1,6g, 7,95mmol) được hòa tan trong 15ml toluen khô, và dung dịch này được làm lạnh xuống -78°C . Dung dịch DIBAL (1M trong toluen, 22,3ml, 22,26mmol) được bổ sung nhỏ giọt trên 40 phút, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 1,5 giờ. Phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ $-30/20^\circ\text{C}$ và được làm dừng bằng EtOAc (5ml) và nước natri kali tartrat bão hòa (muối Rochelle) (30ml), sau đó bằng cách khuấy mạnh trong 30 phút. Phần chứa nước được chiết bằng EtOAc và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô trong chân không để thu được 612mg dưới dạng hỗn hợp của rượu và aldehyt tương ứng. Hỗn hợp này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (Silica, Cy/EtOAc từ 9/1 đến 0/1) để thu được sản phẩm dưới dạng hỗn hợp (419mg, 2,63mmol, 33%). MS (m/z) 163 (aldehyt) 160 (nitril) ($\text{M}+\text{H}^+$).

Bước 3: Dung dịch chứa hỗn hợp nêu trên (419mg, 2,6mmol) trong NMP (6ml) được bổ sung hydroxylamin hydroclorua (269mg, 3,9mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 1 giờ sau đó ở nhiệt độ 110°C trong 5 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được

làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (Silica, Cy/EtOAc từ 8/2 đến 2/8) để thu được rượu mong muốn (238mg, 1,5mmol, độ tinh khiết: 73% theo UV a/a, độ thu hồi: 57%). MS (m/z) 160 ($\text{M}+\text{H}^+$).

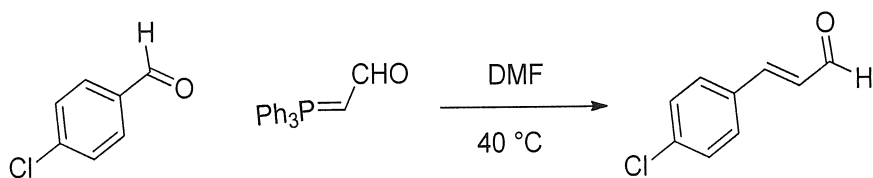
Bước 4: Dung dịch chứa rượu (238mg, 1,5mmol) trong DCM khan (10ml) được bổ sung MnO_2 (1,95g, 22,5mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc (rửa bằng DCM), và chất lọc được làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (193mg, độ tinh khiết: 92% theo UV a/a, độ thu hồi 82%).

Chất trung gian sau đây được sử dụng để điều chế các hợp chất ví dụ nêu ở đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả ở trên.



Quy trình điều chế 14

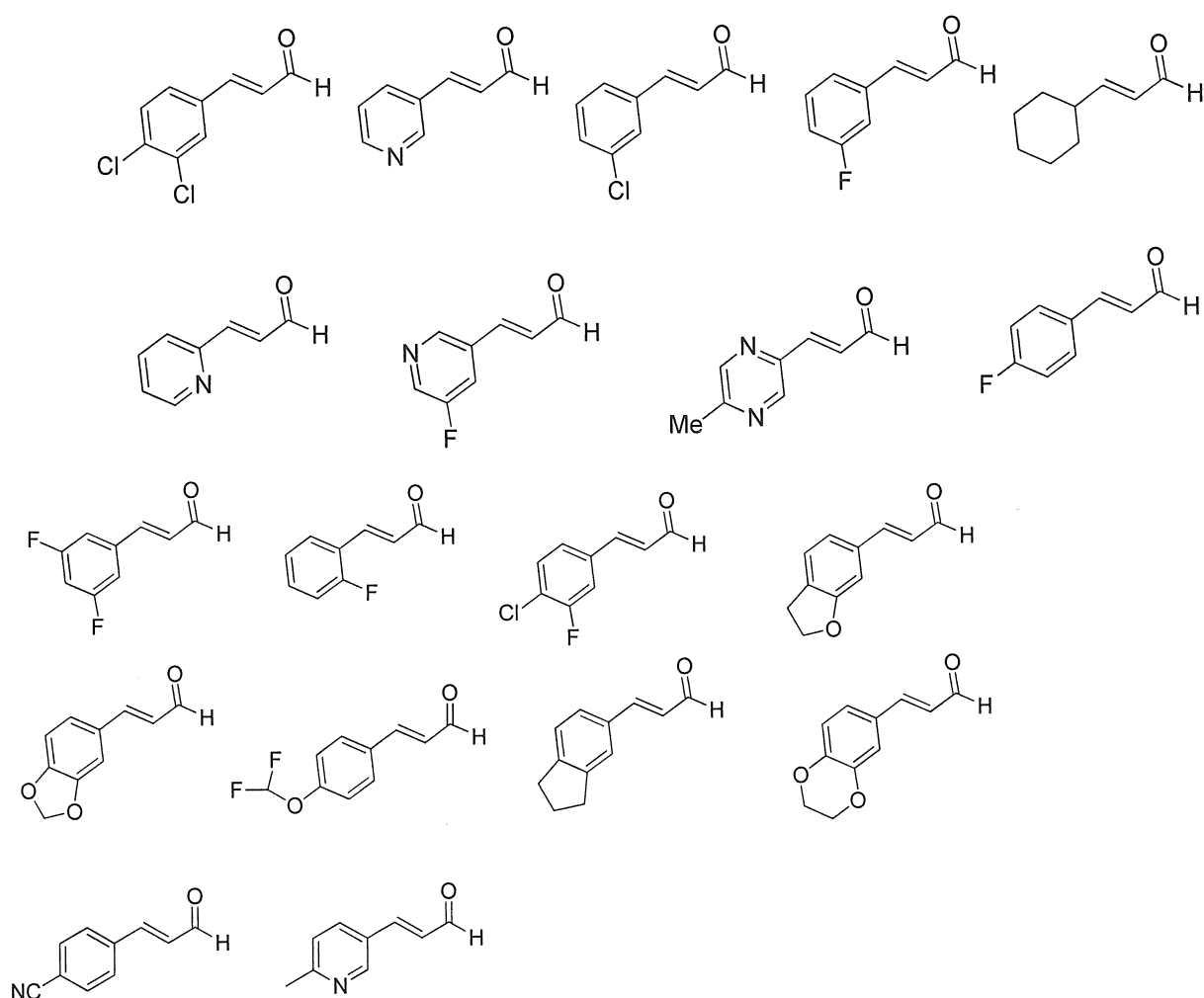
(E)-3-(4-clophenyl)acrylaldehyt



Triphenylphosphoryliden axetaldehyt (1,08g, 3,55mmol) được hòa tan trong 2,5ml DMF khô và 4-clobenzaldehyt (0,5g, 3,55mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. UPLC cho thấy phản ứng chưa hoàn thành, và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 40°C trong 8 giờ và sau đó được để ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Mặc dù UPLC cho thấy vẫn chưa hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa trong

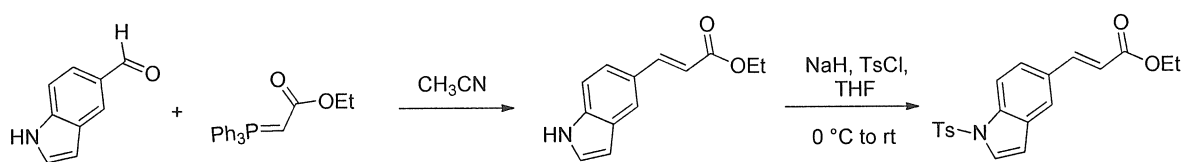
dung dịch NaHCO_3 lạnh ở nồng độ 5% (25ml x 4 lần). Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và cô dưới áp suất giảm. Chất thô này (1,2g) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần bước tinh chế thêm nào khác. MS (m/z) 167 ($M+H^+$).

Các chất trung gian sau đây được sử dụng để điều chế các hợp chất ví dụ nêu ở đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả ở trên. THF, 2-MeTHF và toluen có thể được sử dụng thay cho DMF. Nhiệt độ có thể được tăng đến 80°C .



Điều chế 15

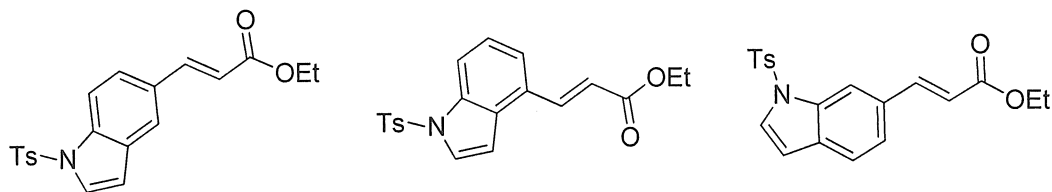
(E)-ethyl 3-(1-tosyl-1H-indol-5-yl)acrylat



Bước 1: Dung dịch chứa 1H-indol-5-carbaldehyt (1,5g, 8,96mmol) trong CH₃CN khô (15ml) được bổ sung (carbetoxymetylen)triphenylphosphoran (3,43g, 9,85mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng 40°C o.n. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ (5%). Các pha được phân tách, lớp hữu cơ được cô trong chân không. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (Silica, Cy/EtOAc từ 95/5 đến 7/3) để thu được este mong muốn (2,16g, 10,03mmol, độ tinh khiết: 95% hỗn hợp các chất đồng phân, độ thu hồi: 97%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z) 216 (M+H⁺).

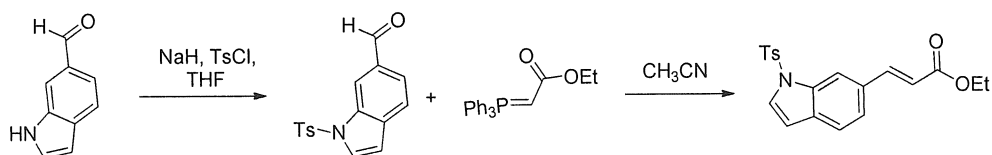
Bước 2: Huyền phù chứa NaH (481mg, 12,04mmol) trong THF (30ml) được bổ sung este (2,16g, 10,03mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, 4-metylbenzen-1-sulfonylclorua (2,87g, 15,05mmol) được bổ sung từng phần vào hỗn hợp này và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. UPLC cho thấy sự hiện diện của sản phẩm và chất ban đầu. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C và NaH (80 mg) tiếp tục được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút sau đó 4-metylbenzen-1-sulfonylclorua (382 mg) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng o.n. Ngày hôm sau UPLC kiểm tra vẫn cho thấy sự hiện diện của chất ban đầu. Phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C và NaH (80 mg) được bổ sung vào sau đó phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch NH₄Cl bão hòa và nước muối được bổ sung vào hỗn hợp này và pha chứa nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (Silica, Cy/EtOAc từ 1/0 đến 8/2) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,279g, 8,88mmol, độ tinh khiết 97% theo UV a/a, độ thu hồi: 88%) ở dạng chất bột màu hồng. MS (m/z) 370 (M+H⁺).

Các chất trung gian sau đây được sử dụng để điều chế các hợp chất ví dụ nêu ở đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả ở trên.



Quy trình điều chế 16

(E)-ethyl 3-(1-tosyl-1H-indol-6-yl)acrylat



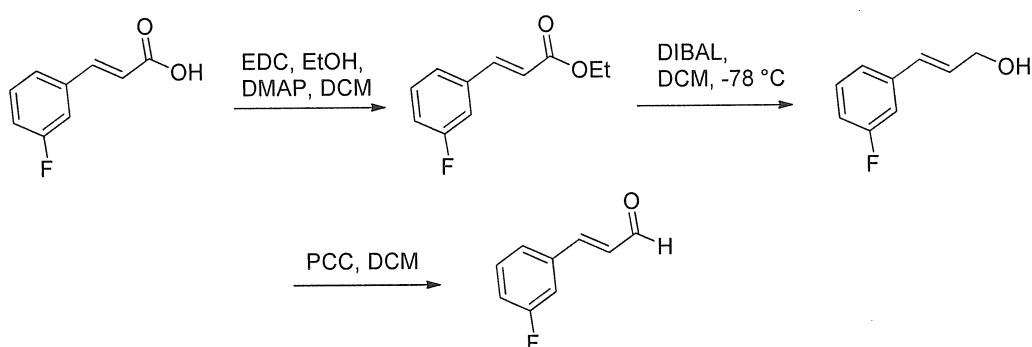
Bước 1: Huyền phù chứa NaH (620mg, 15,5mmol) trong THF (25ml) được bổ sung 1H-indol-6-carbaldehyt (1,5g, 10,33mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, 4-metylbenzen-1-sulfonylclorua (2,95g, 15,5mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. UPLC cho thấy sự hiện diện của sản phẩm và chất ban đầu. Dung dịch NH_4Cl bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp này và pha chứa nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulphat và được cô trong chân không để thu được 5,47g sản phẩm thô, sản phẩm thô này được tinh chế bằng hệ thống Biotage Sp1 (SNAP340, từ Cy 100% đến Cy/EtOAc 8/2), để thu được 1,48g (48%) tosylated aldehyt. MS (m/z) 300 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Bước 2: 1-[(4-metylbenzen)sulfonyl]-1H-indol-6-carbaldehyt (1,46g, 4,91mmol) trong CH_3CN khô (16ml) được bổ sung (carbetoxymetylen)triphenylphosphoran (1,88g, 5,4mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 (5%), dung môi hữu cơ được loại

bỏ trong chân không để thu được 2,8g chất thô, chất thô được tinh chế bằng hệ thống Biotage Sp4 (SNAP100, từ Cy 100% đến Cy/EtOAc 8/2), để thu được 1,26 (69%) hợp chất nêu ở đề mục. MS (m/z) 370 ($M+H^+$).

Quy trình điều chế 17

(E)-3-(3-flophenyl)acrylaldehyt



Bước 1: Dung dịch chứa axit (E)-3-(3-flophenyl)acrylic (2,88g, 17,33mmol) trong DCM (1ml) được bổ sung EDC (3,49g, 18,20mmol) và DMAP (0,212g, 1,733mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 15 phút và sau đó etanol (10,12ml, 173mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô và nghiền trong DCM và được rửa bằng HCl 1N, nước, natri bicarbonat bão hòa sau đó bằng nước muối. Lóp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và sau đó được cô để thu được 3,06g chất thô. Mẫu này được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7,60-7,71 (m, 1H), 7,55 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,45 (td, $J=8,0, 6,1$ Hz, 1H), 7,19-7,31 (m, 1H), 6,71 (d, $J=16,2$ Hz, 1H), 4,20 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 1,26 (t, $J=7,1$ Hz, 3H)

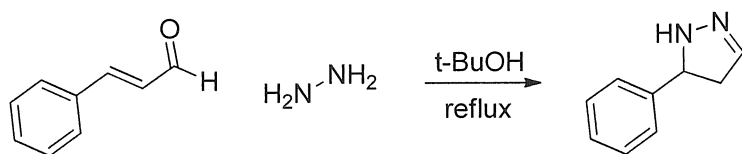
Bước 2: Dung dịch chứa (E)-etyl 3-(3-flophenyl)acrylat (3,06g, 15,76mmol) trong DCM (2ml DCM/mmol este) được xử lý từ từ bằng cách bổ sung nhỏ giọt DIBAL-H (33,1ml, 33,1mmol) trong DCM ở nhiệt độ -78°C . Hỗn hợp thu được này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ -78°C và sau đó được làm dừng bằng NaOH 10% và được để ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh qua thời gian. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm để cho phép NaOH làm tan DIBAL cạn. Lóp hữu cơ

được rửa bằng nước, HCl 1N, và nước muối. Lớp hữu cơ sau đó được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc, và sau đó được cô để thu được 1,81g chất thô. Phần cặn được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,36 (td, $J=7,8, 6,3$ Hz, 1H), 7,22-7,31 (m, 2H), 7,00-7,07 (m, 1H), 6,53-6,61 (m, 1H), 6,42-6,51 (m, 1H), 4,94 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 4,10-4,17 (m, 2H)

Bước 3: Dung dịch chứa (E)-3-(3-flophenyl)prop-2-en-1-ol (1,81g, 11,89mmol) trong DCM (24ml) được bổ sung 8g Xelit sau đó được bổ sung PCC (3,85g, 17,84mmol). Phản ứng này được theo dõi bằng LC/Ms. Sau khi phản ứng được hoàn thành hỗn hợp này được lọc và được cô. Chất dầu màu nâu được tinh chế bằng phương pháp tinh chế pha thường EtOAc và Hexan 10% đến 60%. Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và được cô để thu được 1,12g hợp chất nêu ở đề mục (63%). NMR thích hợp với cấu trúc. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,69 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,74 (d, $J=15,92$ Hz, 1 H) 7,67 (dt, $J=10,23, 1,96$ Hz, 1 H) 7,55 - 7,64 (m, 1 H) 7,51 (td, $J=7,89, 5,94$ Hz, 1 H) 7,23 - 7,40 (m, 1 H) 6,94 (dd, $J=16,04, 7,71$ Hz, 1 H).

Quy trình điều chế 18

5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol

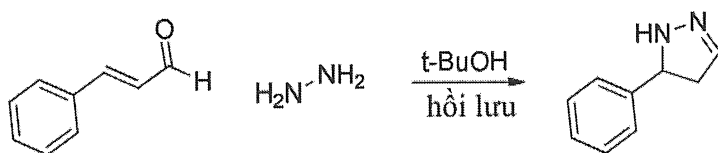


Hydrazin (6,84ml, 190mmol) được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu. Dung dịch chứa xinnamaldehyt (10g, 76mmol) trong *tert*-butanol (20ml) được bổ sung nhỏ giọt và hỗn hợp này được hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Chất thô sau đó được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và sau đó được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol (9,4g,

64,3mmol, hiệu suất 85%) ở dạng chất dầu màu vàng. Sản phẩm này được đưa vào phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 147 ($M+H^+$).

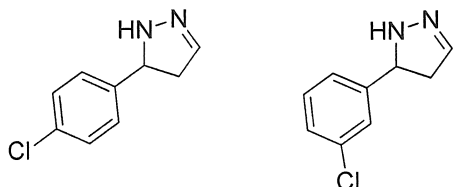
Quy trình điều chế 19

5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol



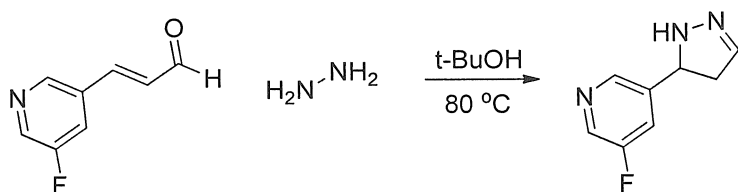
Hydrazin (6,84ml, 190mmol) được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu. Dung dịch chứa xinnamaldehyt (10g, 76mmol) trong *tert*-butanol (20ml) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp này được hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Chất thô sau đó được pha loãng bằng và được rửa bằng nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và sau đó được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol (9,4g, 64,3mmol, hiệu suất 85%) ở dạng chất dầu màu vàng. Sản phẩm này được đưa vào phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 147 ($M+H^+$).

Các chất trung gian sau đây được sử dụng để điều chế các hợp chất ví dụ nêu ở đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả ở trên.



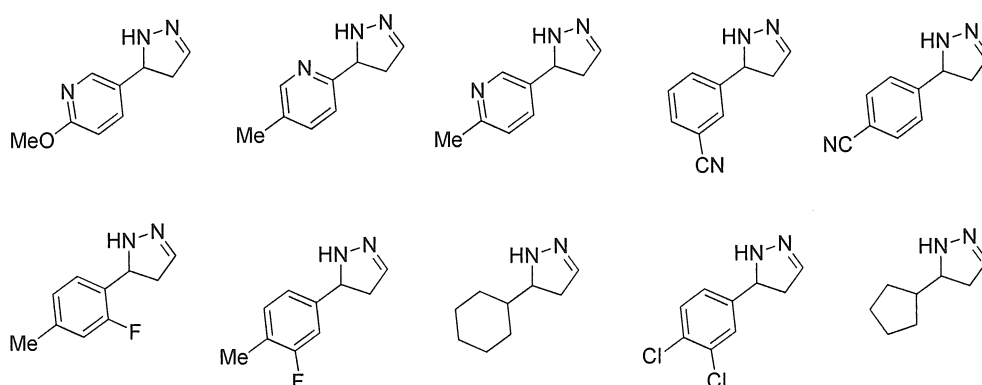
Quy trình điều chế 20

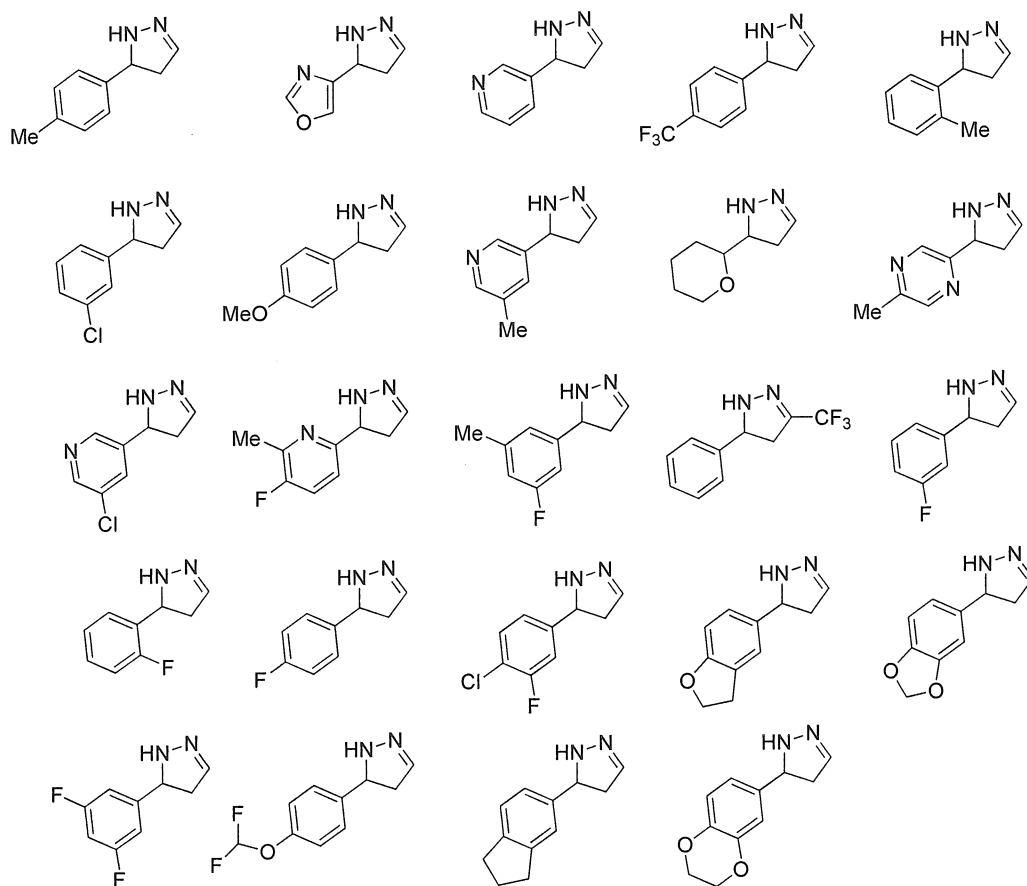
3-(4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-5-flopyridin



Hydrazin monohydrat (65% trọng lượng/trọng lượng trong nước, 2,46ml, 33,1mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(5-flopyridin-3-yl)prop-2-enal (1g, 6,62mmol) trong *tert*-butanol (25ml). Dung dịch phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80° qua đêm sau đó dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (Silica gel; AcOEt 100% đến AcOEt/MeOH 97/3) làm chất rửa giải) để thu được 3-(4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-5-flopyridin ở dạng chất dầu màu cam (0,800g, độ thu hồi 73,2%) ở dạng chất dầu màu cam. MS (m/z) 156 ($\text{M}+\text{H}^+$).

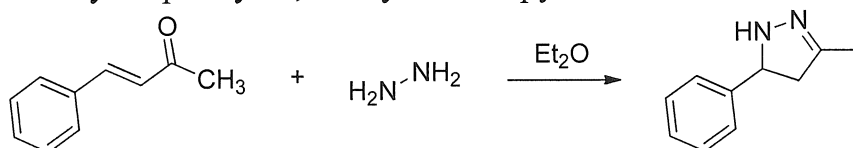
Các chất trung gian sau đây được sử dụng để điều chế các hợp chất ví dụ nêu ở đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả ở trên với nhiệt độ phản ứng trong khoảng $80\text{--}95^\circ\text{C}$. Trong một số trường hợp ethanol được thay thế cho *tert*-butanol. Trong một số trường hợp hỗn hợp phản ứng thô được phân bố vào giữa dung môi hữu cơ, như DCM, và nước; pha hữu cơ được làm khô và được cô và sản phẩm thô phân tách được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần thêm phép tinh chế bất kỳ nào.





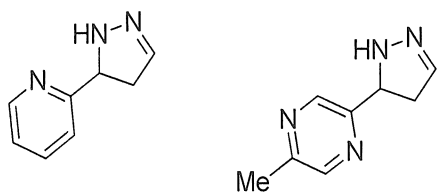
Quy trình điều chế 21

3-metyl-5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol



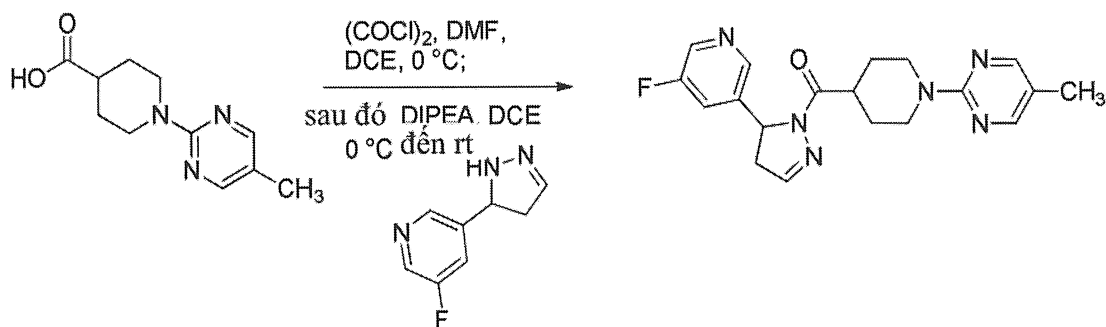
Hydrazin hydrat (2,6ml, 82,2mmol) được hòa tan trong Et₂O (15ml) và dung dịch được làm lạnh xuống 0°C trong bồn nước đá. (E)-4-phenylbut-3-en-2-on (1g, 6,85mmol) đã được hòa tan trong Et₂O (10ml) được bổ sung từ từ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 18 giờ, trong thời gian đó hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được cô trong chân không và được phân bố giữa DCM (100ml) và nước (100ml), lớp chứa nước được phân tách và được rửa bằng DCM (100ml), các phân đoạn hữu cơ kết hợp sau đó được cô trong chân không để thu được chất dầu màu vàng, 1,153 g. MS (m/z) 147 (M+H⁺) 161,1.

Các chất trung gian sau đây được sử dụng để điều chế các hợp chất ví dụ nêu ở đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả ở trên.



Ví dụ 1

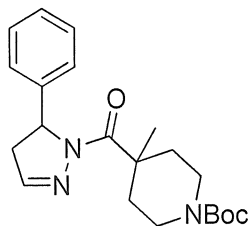
(5-(5-flopyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(5-metylpymidin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon



Dung dịch chứa oxalyl clorua trong DCE khan(1ml) được bổ sung một giọt DMF ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút, và dung dịch chứa axit 1-(5-metylpymidin-2-yl)piperidin-4-carboxylic (135mg, 0,52mmol) trong DCE khan(2ml) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 45 phút sau đó dung dịch chứa 3-(4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-5-flopyridin (86mg, 0,52mmol) và DIPEA (0,27ml, 1,56mmol) trong DCE khan(2ml) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút. Dung dịch này được cô và được đưa vào tinh chế pha đảo (2 lần) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (21mg, 0,057mmol, độ tinh khiết: 99% theo UV a/a, độ thu hồi: 11%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 8,47 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,28 (t, J=1,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J=0,8 Hz, 2H), 7,46 (dt, J=9,6, 2,4 Hz, 1H),

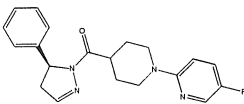
7,28 (t, $J=1,6$ Hz, 1H), 5,40 (dd, $J=12,0, 5,2$ Hz, 1H), 4,59 (dd, $J=13,1, 2,8$ Hz, 2H), 3,52 (ddd, $J=19,0, 12,1, 1,5$ Hz, 1H), 3,29-3,39 (m, 1H), 2,88-2,98 (m, 2H), 2,84 (ddd, $J=18,9, 5,3, 1,8$ Hz, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,69-1,88 (m, 2H), 1,31-1,52 (m, 2H). MS (m/z) 369 ($M+H^+$).

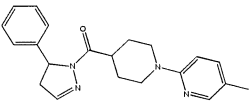
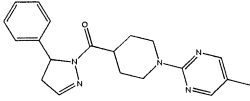
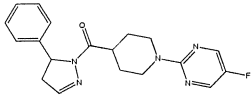
Chất trung gian sau đây được tổng hợp theo cách tương tự:

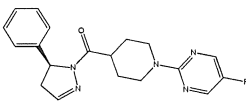
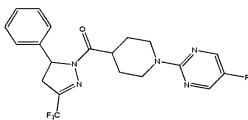


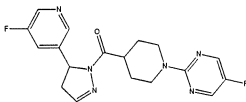
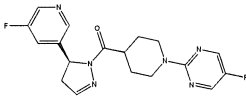
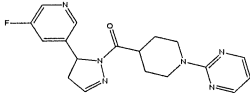
Các hợp chất sau đây được tổng hợp theo cách tương tự. Các hợp chất được tách dưới dạng các chất triệt quang. Quá trình tách HPLC bất đối tách chất đồng phân đối hình hoạt tính riêng rẽ được thực hiện trong các ví dụ được lựa chọn, như được biểu thị bằng cấu trúc. Cấu hình tuyệt đối của chất đồng phân đối hình hoạt tính được gán là (*S*) trong từng trường hợp, căn cứ vào việc gán (*S*)-2,2-dimetyl-1-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on là chất đồng phân đối hình hoạt tính như được mô tả trong ví dụ 13. Phương pháp điều chế: Cột Chiralcel OD-H 30mm x 25cm; 30% EtOH / Heptan, tốc độ = 30ml/phút, chiều dài bước sóng 215nm.

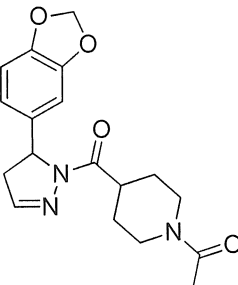
Ví dụ	Tên	Cấu trúc	^1H NMR LC thời gian lưu (phút)	MS ($M+H^+$)
2	(1-(5-flopyridin-2-yl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,07 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 7,47 (ddd, $J=9,2, 8,3, 3,2$ Hz, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,19-7,27 (m, 2H), 7,07-7,14 (m, 2H), 6,87 (dd, $J=9,3, 3,3$ Hz, 1H), 5,31 (dd, $J=11,9, 4,8$ Hz, 1H), 4,22 (d, $J=12,9$ Hz, 2H), 3,49 (ddd, $J=18,8, 11,9, 1,6$ Hz,	353

			1H), 3,26-3,36 (m, 1H), 2,81-2,94 (m, 2H), 2,67 (ddd, $J=18,8, 4,7, 1,8$ Hz, 1H), 1,68-1,90 (m, 2H), 1,41-1,62 (m, 2H)	
3	(S)-1-(5-flopyridin-2-yl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,07 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 7,47 (ddd, $J=9,3, 8,3, 3,2$ Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 6,87 (dd, $J=9,3, 3,4$ Hz, 1H), 5,31 (dd, $J=12,0, 4,6$ Hz, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,67 (ddd, $J=18,8, 4,6, 1,7$ Hz, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,53 (m, 2H). Phương pháp LC 3: 1,00 phút	353

4	(1-(5-methylpyridin-2-yl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,90-7,94 (m, 1H), 7,28-7,37 (m, 3H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,07-7,13 (m, 2H), 6,75 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,30 (dd, J=12,0, 4,7 Hz, 1H), 4,24 (d, J=12,9 Hz, 2H), 3,49 (ddd, J=18,8, 11,9, 1,6 Hz, 1H), 3,26-3,36 (m, 1H), 2,76-2,89 (m, 2H), 2,67 (ddd, J=18,9, 4,5, 1,8 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,63-1,88 (m, 2H), 1,41-1,60 (m, 2H)	349
5	(1-(5-methylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,20 (d, J=0,8 Hz, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,07-7,13 (m, 2H), 5,30 (dd, J=11,9, 4,5 Hz, 1H), 4,60 (d, J=12,4 Hz, 2H), 3,49 (ddd, J=18,9, 11,9, 1,5 Hz, 1H), 3,30-3,41 (m, 1H), 2,94 (tdd, J=12,7, 7,6, 2,7 Hz, 2H), 2,67 (ddd, J=18,9, 4,5, 1,8 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,67-1,89 (m, 2H), 1,34-1,54 (m, 2H)	350
6	(1-(5-flopyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,43 (d, J=0,8 Hz, 2H), 7,27-7,36 (m, 2H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,06-7,14 (m, 2H), 5,31 (dd, J=11,7, 4,7 Hz, 1H), 4,56 (d, J=12,6 Hz, 2H), 3,49 (ddd, J=18,9, 11,9, 1,5 Hz, 1H), 3,29-3,42 (m, 1H), 3,00 (tdd, J=12,7, 7,7, 2,8 Hz, 2H), 2,67 (ddd, J=18,8, 4,7, 1,8 Hz, 1H), 1,88 (d, J=11,1	354

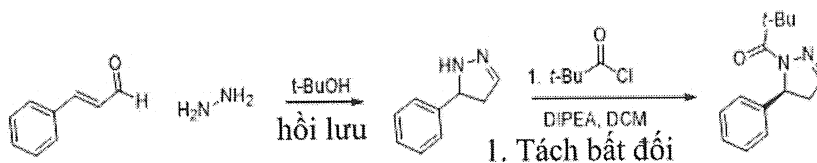
			Hz, 1H), 1,74 (d, $J=11,4$ Hz, 1H), 1,35-1,56 (m, 2H)	
7	(S)-(1-(5-flopyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 8,42 (d, $J=1,0$ Hz, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 2H), 7,25 – 7,20 (m, 2H), 7,12 – 7,08 (m, 2H), 5,30 (dd, $J=12,0, 4,6$ Hz, 1H), 4,59 – 4,52 (m, 2H), 3,49 (ddd, $J=18,9, 11,9, 1,5$ Hz, 1H), 3,36 (tt, $J=11,5, 3,8$ Hz, 1H), 3,05 – 2,95 (m, 2H), 2,67 (ddd, $J=19,0, 4,6, 1,8$ Hz, 1H), 1,91 – 1,70 (m, 2H), 1,56 – 1,37 (m, 2H). Phương pháp LC 3: 1,15 phút	354
8	(1-(5-flopyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-3-(triflometyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 8,34 - 8,50 (m, 2 H) 7,33 - 7,43 (m, 2 H) 7,24 - 7,32 (m, 1 H) 7,12 - 7,24 (m, 2 H) 5,63 (dd, $J=12,3, 5,3$ Hz, 1 H) 4,45 - 4,63 (m, 2 H) 3,82 (ddd, $J=18,7, 12,5, 1,8$ Hz, 1 H) 3,32 - 3,45 (m, 1 H), 3,01 - 3,12 (m, 2 H), 2,85 - 2,99 (m, 1 H), 1,87 (d, $J=11,1$ Hz, 1 H) 1,77 (d, $J=11,3$ Hz, 1 H), 1,31 - 1,61 (m, 2 H) Phương pháp LC 2: 1,34 phút	422

9	(5-(5-flopyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(5-flopyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,47 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,43 (d, J=0,8 Hz, 2H), 8,28 (t, J=1,8 Hz, 1H), 7,47 (dt, J=9,9, 2,3 Hz, 1H), 7,28 (t, J=1,6 Hz, 1H), 5,40 (dd, J=12,1, 5,3 Hz, 1H), 4,56 (d, J=10,6 Hz, 2H), 3,52 (ddd, J=18,9, 12,1, 1,5 Hz, 1H), 3,29-3,40 (m, 1H), 2,93-3,05 (m, 2H), 2,84 (ddd, J=19,1, 5,2, 1,8 Hz, 1H), 1,71-1,91 (m, 2H), 1,34-1,54 (m, 2H)	373
10	(S)-(5-(5-flopyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(5-flopyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,47 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,43 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,47 (d, J=9,7 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,41 (dd, J=11,9, 5,0 Hz, 1H), 4,56 (d, J=12,1 Hz, 2H), 3,52 (dd, J=18,8, 12,1 Hz, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,84 (dd, J=19,0, 4,2 Hz, 1H), 1,87 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,76 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,45 (m, 2H) Phương pháp LC 3: 0,94 phút	373
11	(5-(5-flopyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,47 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,33 (d, J=4,8 Hz, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,46 (dt, J=9,7, 2,2 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,59 (t, J=4,8 Hz, 1H), 5,40 (dd, J=12,0, 5,3 Hz, 1H), 4,65 (d, J=12,0 Hz, 2H), 3,51 (ddd, J=19,1, 12,0, 1,5 Hz, 1H), 3,28-3,42 (m,	355

			1H), 2,91-3,03 (m, 2H), 2,83 (ddd, J=19,0, 5,2, 1,6 Hz, 1H), 1,70-1,92 (m, 2H), 1,31-1,55 (m, 2H)	
12	1-(4-(5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,21 (s, 1H), 6,84 (d, J=8 Hz, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,22 (dd, J=12, 4,6 Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,82 (d, J=13,5 Hz, 1H), 3,43 (dd, J=18,5, 11,9 Hz, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,55-1,25 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 1,85 phút	344

Ví dụ 13

(S)-2,2-dimetyl-1-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on



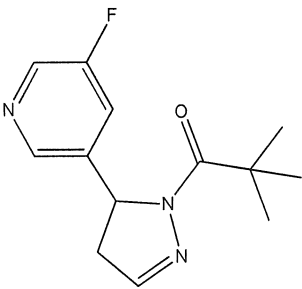
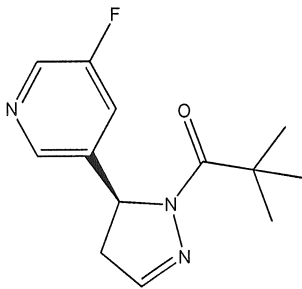
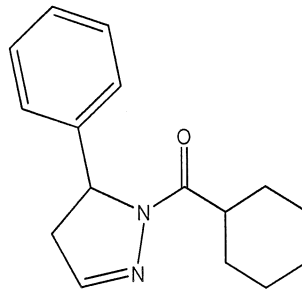
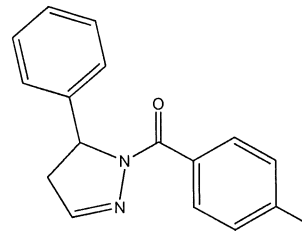
Bước 1: Hydrazin (6,84ml, 190mmol) được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu. Dung dịch chứa xinnamaldehyt (10g, 76mmol) trong *t*-BuOH (20ml) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp này được hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Chất thô sau đó được pha loãng và được rửa bằng nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và sau đó được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc

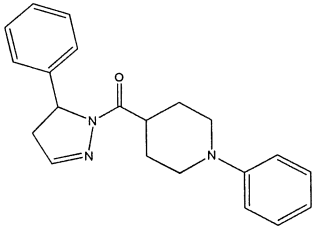
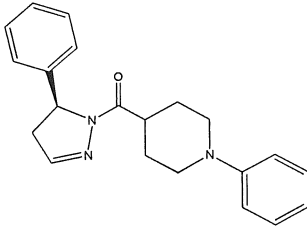
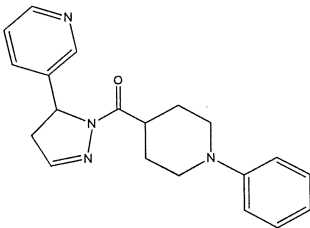
và cô dưới áp suất giảm để thu được 5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol (9,4g, 64,3mmol, hiệu suất 85%) ở dạng chất dầu màu vàng. Sản phẩm này được đưa vào phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 147 ($M+H^+$).

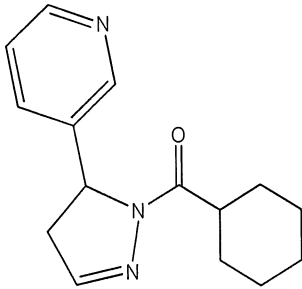
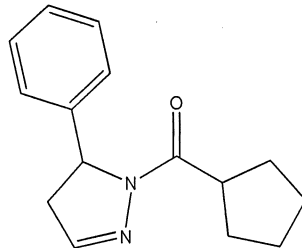
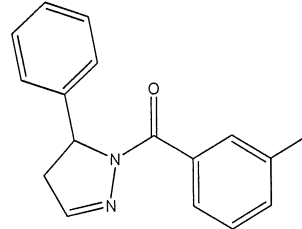
Bước 2: Dung dịch chứa 5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol (150mg, 1,026mmol) trong DCM (3ml) được bổ sung DIPEA (0,376ml, 2,155mmol) sau đó được bổ sung pivaloyl clorua (0,153ml, 1,129mmol). Phản ứng này rất tỏa nhiệt. Sau 15 phút LC/MS được thực hiện cho thấy phản ứng hoàn thành. Phản ứng này được cô và sau đó được nghiền trong DMSO và được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được chất triệt quang tinh khiết. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,25 (s, 9 H), 2,55 (ddd, $J=18,7, 4,6, 1,8$ Hz, 1 H), 3,37 (ddd, $J=18,8, 11,9, 1,6$ Hz, 1 H), 5,31 (dd, $J=11,9, 4,6$ Hz, 1 H), 7,05 - 7,12 (m, 2 H), 7,18 (t, $J=1,6$ Hz, 1 H), 7,20 - 7,25 (m, 1 H), 7,28 - 7,34 (m, 2 H). MS (m/z) 231 ($M+H^+$).

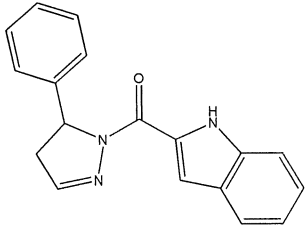
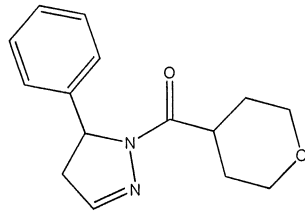
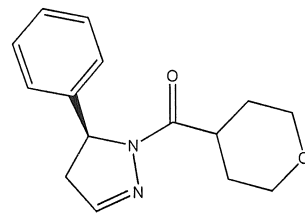
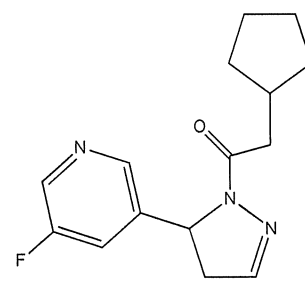
Các chất đồng phân đối hình được phân tách bằng phương pháp sắc ký bất đối trong HPLC pha đảo (cột IC, EtOH:Heptan 10:90) để thu được 75mg (30%) (*S*)-2,2-dimetyl-1-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on. Các cấu hình tuyệt đối của các chất đồng phân đối hình (*R*)(*S*) được xác định bằng phương pháp phân tích *ab initio* VCD. MS (m/z) 231 ($M+H^+$). 1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 7,28-7,36 (m, 1H), 7,16-7,27 (m, 1H), 7,04-7,12 (m, 1H), 5,32 (dd, $J=11,9, 4,5$ Hz, 1H), 3,38 (ddd, $J=18,9, 11,9, 1,5$ Hz, 1H), 2,56 (ddd, $J=18,8, 4,5, 1,8$ Hz, 1H), 1,26 (s, 9H).

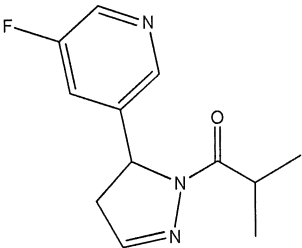
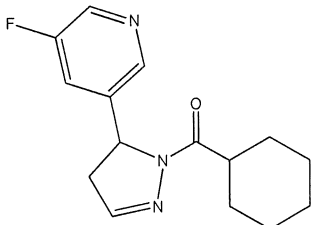
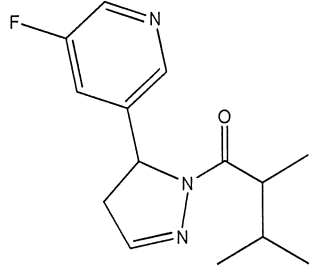
Các hợp chất sau đây được tổng hợp theo cách tương tự sử dụng *t*-BuOH hoặc EtOH làm dung môi trong bước 1 và DCM hoặc DMSO làm dung môi trong bước 2 cùng với DIPEA hoặc TEA làm amin bazơ. Các hợp chất được tách ở dạng chất triệt quang. Phân tách HPLC bất đối, như trong ví dụ trên, để tách chất đồng phân đối hình hoạt tính riêng rẽ được thực hiện trên các ví dụ được lựa chọn, như được thể hiện bằng công thức cấu tạo. Cấu hình tuyệt đối của chất đồng phân đối hình hoạt tính được gán là (*S*) trong mỗi trường hợp, căn cứ vào việc gán (*S*)-2,2-dimetyl-1-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on làm chất đồng phân đối hình hoạt tính như được mô tả trên đây. Polyme liên kết DIPEA được sử dụng trong ví dụ 68 (xem bảng).

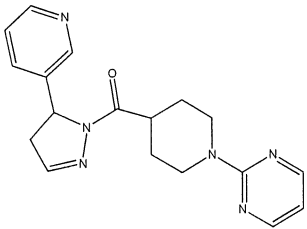
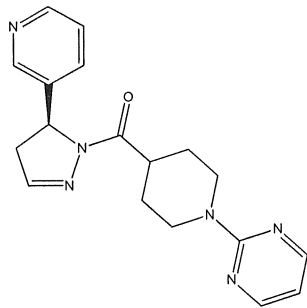
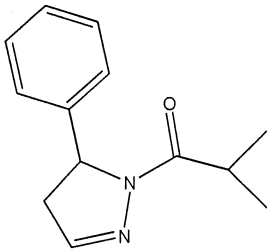
Ví dụ	Tên	Cấu trúc	¹ H NMR LC thời gian lưu (phút)	MS (M+H) ⁺
14	1-(5-(5-flopyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,47 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,25 (t, J=1,6 Hz, 1H), 7,40 (dt, J=9,7, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (t, J=1,6 Hz, 1H), 5,41 (dd, J=12,1, 5,1 Hz, 1H), 3,26-3,47 (m, 1H), 2,73 (ddd, J=18,9, 5,1, 1,8 Hz, 1H), 1,25 (s, 9H)	250
15	(<i>S</i>)-1-(5-(5-flopyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,48 (br. s., 1H), 8,26 (br. s., 1H), 7,41 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,41 (dd, J=11,9, 5,1 Hz, 1H), 3,41 (dd, J=18,6, 12,5 Hz, 1H), 2,73 (dd, J=18,9, 3,5 Hz, 1H), 1,25 (s, 9H)	250
16	xyclohexyl(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,29-7,38 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,19 (t, J=1,5 Hz, 1H), 7,08-7,14 (m, 2H), 5,31 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 3,48 (ddd, J=18,9, 12,1, 1,5 Hz, 1H), 3,08 (ddd, J=11,0, 7,6, 3,5 Hz, 1H), 2,66 (ddd, J=18,8, 4,7, 1,8 Hz, 1H), 1,57-1,89 (m, 5H), 1,07-1,44 (m, 5H)	257
17	(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(<i>p</i> -tolyl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,70 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,21-7,33 (m, 6H), 5,55 (dd, J=11,8, 5,3 Hz, 1H), 3,55 (ddd, J=18,9, 11,8, 1,5 Hz, 1H), 2,76	265

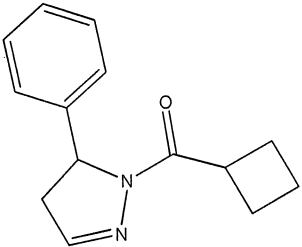
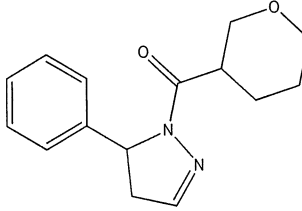
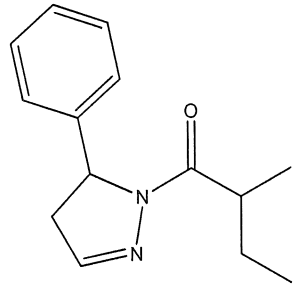
			(ddd, $J=18,9, 5,0, 1,8$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H)	
18	(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-phenylpiperidin-4-yl)metanon		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,32-7,38 (m, 2H), 7,18-7,29 (m, 4H), 7,14 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 6,77 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 5,34 (dd, $J=11,8, 4,6$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J=12,5$ Hz, 2H), 3,52 (ddd, $J=18,9, 11,9, 1,4$ Hz, 1H), 3,20-3,29 (m, 1H), 2,66-2,82 (m, 3H), 1,76-1,96 (m, 2H), 1,58-1,75 (m, 2H)	334
19	(S)-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-phenylpiperidin-4-yl)metanon		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,33 (m, 2H), 7,21 (m, 4H), 7,12 (m, 2H), 6,93 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,75 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,32 (dd, $J = 12,0, 4,6$ Hz, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,49 (ddd, $J = 18,9, 11,9, 1,5$ Hz, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,73 (m, 3H), 1,90 (d, $J = 12,0$ Hz), 1,77 (m, 1H), 1,65 (m, 2H). Phương pháp LC 3: 1,23 phút	334
20	(1-phenylpiperidin-4-yl)(5-(pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,38-8,51 (m, 2H), 7,53 (dt, $J=7,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J=7,6, 4,9$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,18-7,25 (m, 2H), 6,95 (d, $J=7,9$ Hz, 2H), 6,76 (t, $J=7,2$ Hz,	335

			1H), 5,39 (dd, J=11,9, 4,9 Hz, 1H), 3,74 (d, J=12,3 Hz, 2H), 3,54 (ddd, J=18,9, 12,1, 1,5 Hz, 1H), 3,24 (ddt, J=11,6, 7,8, 3,8 Hz, 1H), 2,67-2,85 (m, 3H), 1,53-1,96 (m, 4H)	
21	xyclohexyl(5-(pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,36-8,50 (m, 2H), 7,50 (dt, J=7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, J=7,5, 4,8 Hz, 1H), 7,24 (t, J=1,6 Hz, 1H), 5,36 (dd, J=11,9, 4,9 Hz, 1H), 3,51 (ddd, J=18,9, 12,0, 1,5 Hz, 1H), 3,06 (ddd, J=11,1, 7,9, 3,4 Hz, 1H), 2,77 (ddd, J=19,0, 4,9, 1,8 Hz, 1H), 1,59-1,85 (m, 5H), 1,09-1,42 (m, 5H)	258
22	xyclopentyl(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm pm 7,30-7,38 (m, 2H), 7,23-7,29 (m, 1H), 7,19 (t, J=1,5 Hz, 1H), 7,10-7,16 (m, 2H), 5,32 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 3,41-3,55 (m, 2H), 2,68 (ddd, J=18,8, 4,7, 1,8 Hz, 1H), 1,49-1,96 (m, 8H)	243
23	(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(<i>m</i> -tolyl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,52-7,58 (m, 2H), 7,22-7,42 (m, 8H), 5,55 (dd, J=11,7, 5,2 Hz, 1H), 3,56 (ddd, J=18,9, 11,8, 1,5 Hz, 1H), 2,76 (ddd, J=18,9, 5,0, 1,8 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H)	265

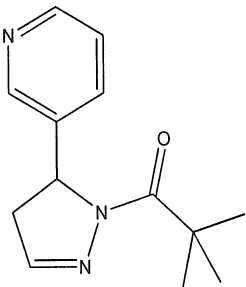
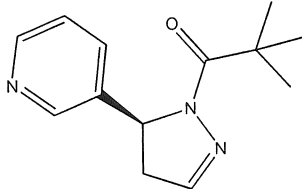
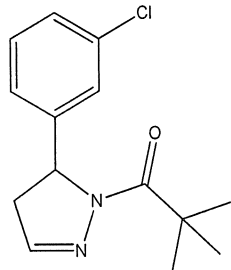
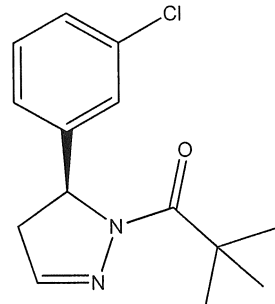
24	(1H-indol-2-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,49 (br. s., 1H), 7,69 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,43-7,52 (m, 3H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,20-7,31 (m, 4H), 7,07 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 5,63 (dd, <i>J</i> =11,7, 4,5 Hz, 1H), 3,60 (ddd, <i>J</i> =18,8, 11,8, 1,2 Hz, 1H), 2,81 (ddd, <i>J</i> =18,8, 4,5, 1,6 Hz, 1H)	290
25	(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl) metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,31-7,37 (m, 2H), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,08-7,16 (m, 2H), 5,33 (dd, <i>J</i> =11,8, 4,6 Hz, 1H), 3,89 (dt, <i>J</i> =11,2, 3,3 Hz, 2H), 3,26-3,56 (m, 4H), 2,69 (ddd, <i>J</i> =19,0, 4,7, 1,8 Hz, 1H), 1,48-1,78 (m, 4H)	259
26	(S)-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon		¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,26 – 7,20 (m, 2H), 7,12 – 7,08 (m, 2H), 5,30 (dd, <i>J</i> =11,7, 4,6Hz, 1H), 3,86 (td, <i>J</i> =11,0, 3,4Hz, 2H), 3,47 (ddd, <i>J</i> =18,9, 11,9, 1,5Hz, 1H), 3,41 – 3,24 (m, 3H), 2,66 (ddd, <i>J</i> =18,8, 4,6, 1,7Hz, 1H), 1,75 – 1,68 (m, 1H), 1,62 – 1,46 (m, 3H). Phương pháp LC 3: 0,82 phút	259
27	2-xycllopentyl-1-(5-(5-flopyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl) etanon		¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 8,30-8,49 (m, 2H), 7,24 (dt, <i>J</i> =9,0, 2,2 Hz, 1H), 6,99-7,03 (m, 1H), 5,47 (dd, <i>J</i> =12,1, 5,3 Hz, 1H), 3,52 (ddd, <i>J</i> =18,7, 12,2, 1,5 Hz, 1H), 2,78-2,92 (m, 2H), 2,63-2,76 (m, 1H), 2,34 (dt,	276

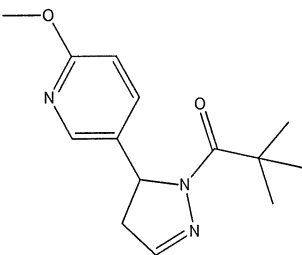
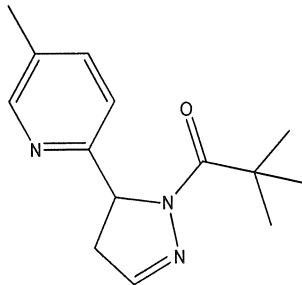
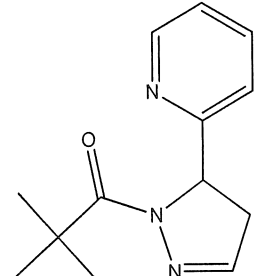
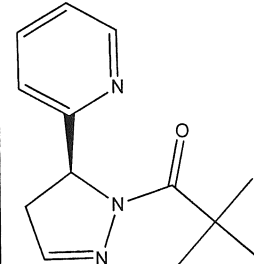
			J=15,5, 7,8 Hz, 1H), 1,78-1,91 (m, 2H), 1,50-1,74 (m, 4H), 1,14-1,35 (m, 2H)	
28	1-(5-(5-flopyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,49 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,47 (dt, J=9,6, 2,1 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,41 (dd, J=12,1, 5,3 Hz, 1H), 3,53 (ddd, J=19,0, 12,1, 1,4 Hz, 1H), 3,24-3,37 (m, 1H), 2,85 (ddd, J=19,0, 5,3, 1,6 Hz, 1H), 1,06 (dd, J=10,5, 6,8 Hz, 6H)	236
29	cyclohexyl(5-(5-flopyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,49 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,45 (dt, J=9,7, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,41 (dd, J=12,1, 5,3 Hz, 1H), 3,52 (ddd, J=19,0, 12,1, 1,4 Hz, 1H), 2,99-3,12 (m, 1H), 2,83 (ddd, J=19,0, 5,3, 1,6 Hz, 1H), 1,57-1,87 (m, 5H), 1,10-1,42 (m, 5H)	276
30	1-(5-(5-flopyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,3-dimetylbutan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,50 (d, J=2,9 Hz, 1H), 8,29-8,37 (m, 1H), 7,43-7,53 (m, 1H), 7,23-7,30 (m, 1H), 5,37-5,50 (m, 1H), 3,48-3,61 (m, 1H), 3,02-3,16 (m, 1H), 2,79-2,94 (m, 1H), 1,76-1,94 (m, 1H), 0,96-1,06 (m, 3H), 0,89 (dd, J=9,9, 6,8 Hz, 4H), 0,81 (t, J=6,4 Hz, 2H)	264

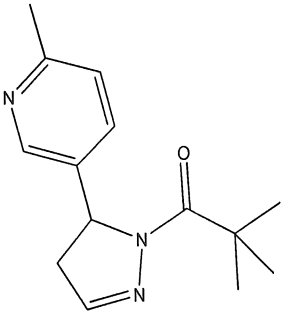
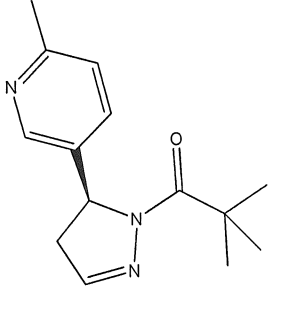
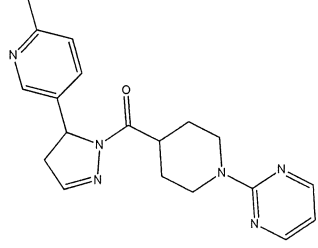
31	(5-(pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,48 (dd, J=4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,42 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J=4,8 Hz, 2H), 7,52 (dt, J=7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, J=7,6, 4,5 Hz, 1H), 7,30 (t, J=1,6 Hz, 1H), 6,61 (t, J=4,7 Hz, 1H), 5,39 (dd, J=11,9, 4,9 Hz, 1H), 4,61-4,73 (m, 2H), 3,54 (ddd, J=19,0, 12,0, 1,6 Hz, 1H), 3,34-3,45 (m, 1H), 2,93-3,06 (m, 2H), 2,80 (ddd, J=19,0, 4,9, 1,8 Hz, 1H), 1,73-1,92 (m, 2H), 1,36-1,57 (m, 2H)	337
32	(<i>S</i>)-(5-(pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,37-8,49 (m, 2H), 8,33 (d, J=4,5 Hz, 2H), 7,50 (dt, J=7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,35 (dd, J=7,7, 4,7 Hz, 1H), 7,28 (t, J=1,5 Hz, 1H), 6,59 (t, J=4,7 Hz, 1H), 5,36 (dd, J=12,0, 4,9 Hz, 1H), 4,57-4,69 (m, 2H), 3,52 (ddd, J=19,0, 11,9, 1,6 Hz, 1H), 3,26-3,42 (m, 1H), 2,90-3,03 (m, 2H), 2,78 (ddd, J=19,0, 5,0, 1,8 Hz, 1H), 1,68-1,92 (m, 2H), 1,32-1,55 (m, 2H)	337
33	2-metyl-1-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,30-7,38 (m, 2H), 7,17-7,29 (m, 2H), 7,10-7,16 (m, 2H), 5,32 (dd, J=11,9, 4,7 Hz, 1H), 3,50 (ddd, J=18,8, 11,9, 1,5 Hz, 1H), 3,26-3,39 (m, 1H), 2,68 (ddd, J=18,9, 4,6, 1,8 Hz, 1H), 1,06 (dd, J=15,3, 7,0 Hz, 6H)	217

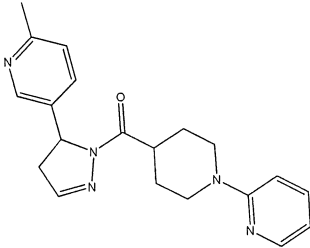
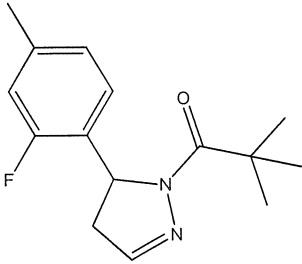
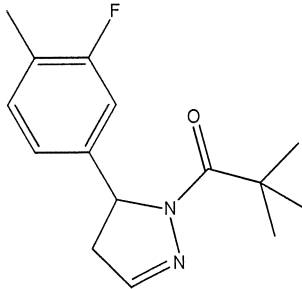
34	xyclobutyl(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,30-7,39 (m, 2H), 7,22-7,29 (m, 1H), 7,07-7,19 (m, 3H), 5,31 (dd, J=11,8, 4,8 Hz, 1H), 3,76 (quin, J=8,5 Hz, 1H), 3,47 (ddd, J=18,9, 11,8, 1,5 Hz, 1H), 2,67 (ddd, J=18,9, 4,8, 1,8 Hz, 1H), 2,04-2,22 (m, 4H), 1,87-2,02 (m, 1H), 1,70-1,83 (m, 1H)	229
35	(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-3-yl) metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,30-7,37 (m, 2H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,12 (ddd, J=6,9, 3,0, 2,0 Hz, 2H), 5,27-5,35 (m, 1H), 3,86-4,01 (m, 1H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,50 (ddt, J=18,9, 11,9, 1,6 Hz, 1H), 3,23-3,39 (m, 3H), 2,69 (ddd, J=18,8, 4,7, 1,1 Hz, 1H), 1,82-2,03 (m, 1H), 1,51-1,71 (m, 3H)	259
36	2-metyl-1-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)butan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,31-7,38 (m, 2H), 7,24-7,31 (m, 1H), 7,16-7,23 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 5,37-5,45 (m, 1H), 3,44 (ddd, J=18,7, 12,0, 1,5 Hz, 1H), 3,30 (dq, J=10,9, 7,0 Hz, 1H), 2,78-2,88 (m, 1H), 1,76 (dtd, J=13,5, 7,4, 3,6 Hz, 1H), 1,48 (td, J=14,5, 7,2 Hz, 1H), 1,12-1,21 (m, 3H), 0,85-0,98 (m, 3H)	

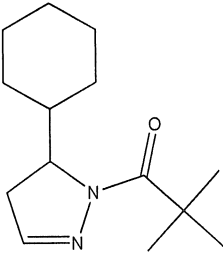
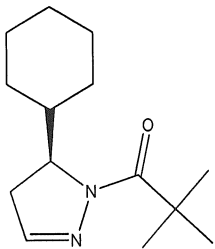
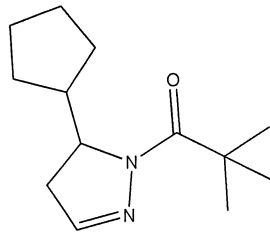
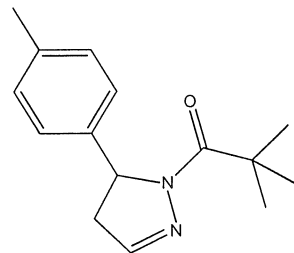
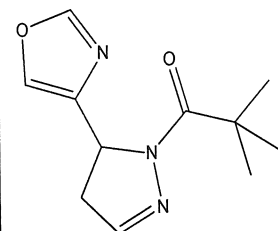
37	2- <i>x</i> -cyclopentyl-1-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)etanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,30-7,38 (m, 2H), 7,23-7,29 (m, 1H), 7,11-7,20 (m, 3H), 5,33 (dd, J=11,8, 4,8 Hz, 1H), 3,50 (ddd, J=18,9, 12,1, 1,5 Hz, 1H), 2,63-2,77 (m, 2H), 2,49-2,62 (m, 1H), 2,22 (dt, J=15,3, 7,7 Hz, 1H), 1,39-1,79 (m, 6H), 1,09-1,24 (m, 2H)	257
38	2,3-dimethyl-1-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)butan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,30-7,37 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,09-7,21 (m, 3H), 5,35 (dd, J=11,7, 4,5 Hz, 1H), 3,43-3,57 (m, 1H), 3,04-3,17 (m, 1H), 2,67 (ddd, J=18,9, 4,7, 1,6 Hz, 1H), 1,75-1,92 (m, 1H), 0,95-1,03 (m, 3H), 0,77-0,94 (m, 6H)	245
39	1-(5-(3,4-diclophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,60 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,21 (t, J=1,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, J=8,3, 2,0 Hz, 1H), 5,33 (dd, J=12,1, 4,8 Hz, 1H), 3,37 (ddd, J=18,9, 11,9, 1,5 Hz, 1H), 2,63 (ddd, J=18,9, 4,8, 1,8 Hz, 1H), 1,25 (s, 9H)	299/ 301/ 303
40	(<i>S</i>)-1-(5-(3,4-diclophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,60 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,07 (dd, J=8,3, 1,8 Hz, 1H), 5,33 (dd, J=12,0, 4,7 Hz, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H), 2,63 (ddd, J=18,9, 4,7, 1,6 Hz, 1H), 1,25 (s, 9H)	299/ 301/ 303

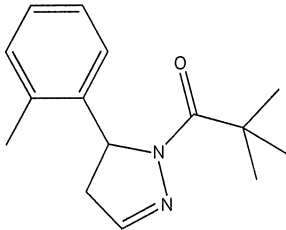
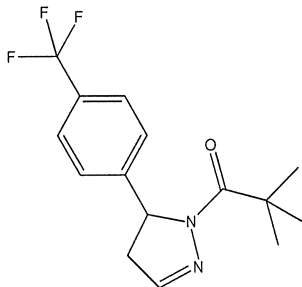
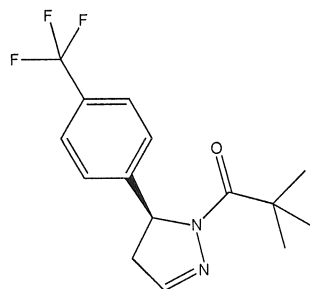
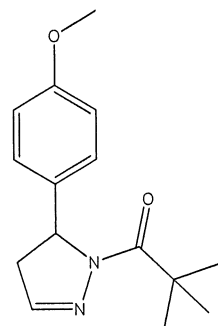
41	2,2-dimethyl-1-(5-(pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,52 (dd, J=4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,48 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,47 (dt, J=8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=8,0, 4,7 Hz, 1H), 6,97 (t, J=1,6 Hz, 1H), 5,43 (dd, J=12,0, 4,9 Hz, 1H), 3,39 (ddd, J=18,8, 12,0, 1,5 Hz, 1H), 2,73 (ddd, J=18,9, 4,9, 1,8 Hz, 1H), 1,35 (s, 9H)	232
42	(<i>S</i>)-2,2-dimethyl-1-(5-(pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,45 (dd, J=4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,37 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,47 (dt, J=8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=8,0, 4,7 Hz, 1H), 7,23 (t, J=1,6 Hz, 1H), 5,37 (dd, J=12,0, 4,9 Hz, 1H), 3,41 (ddd, J=18,8, 12,0, 1,5 Hz, 1H), 2,66 (ddd, J=18,9, 4,9, 1,8 Hz, 1H), 1,25 (s, 9H)	232
43	1-(5-(3-chlorophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-on		Phương pháp LC 2: 1,16 phút	265/ 267
44	(<i>S</i>)-1-(5-(3-chlorophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,36 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,05 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,33 (dd, J=11,9, 4,5 Hz, 1H), 3,37 (ddd, J=18,9, 12,1, 1,6 Hz, 1H), 2,60 (ddd, J=18,9, 4,7, 1,9 Hz, 1H), 1,26 (s, 9H)	265/ 267

45	1-(5-(6-metoxypyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,94 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,22 (t, J=1,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J=8,6 Hz, 1H), 5,30 (dd, J=12,0, 4,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,31-3,42 (m, 1H), 2,64 (ddd, J=18,9, 4,8, 1,8 Hz, 1H), 1,23 (s, 9H)	262
46	2,2-dimethyl-1-(5-(5-methylpyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,29-8,34 (m, 1H), 7,50-7,57 (m, 1H), 7,17 (t, J=1,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,31 (dd, J=12,0, 4,9 Hz, 1H), 3,25-3,37 (m, 1H), 2,72 (ddd, J=18,6, 4,9, 1,8 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,23 (s, 9H)	246
47	2,2-dimethyl-1-(5-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,60 (d, J=4,3 Hz, 1H), 7,96 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,41-7,49 (m, 1H), 7,29 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,22 (t, J=1,5 Hz, 1H), 5,43 (dd, J=12,0, 5,4 Hz, 1H), 3,39 (ddd, J=18,8, 12,1, 1,6 Hz, 1H), 2,81 (ddd, J=18,7, 5,3, 1,8 Hz, 1H), 1,25 (s, 9H)	232
48	(<i>S</i>)-2,2-dimethyl-1-(5-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,49 (m, 1H), 7,74 (td, J=7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J=7,6, 4,8, 1,0 Hz, 1H), 7,12-7,19 (m, 2H), 5,35 (dd, J=12,1, 5,1 Hz, 1H), 3,33-3,39 (m, 1H), 2,74 (ddd, J=18,7, 5,1, 1,8 Hz, 1H), 1,25 (s, 9H)	232

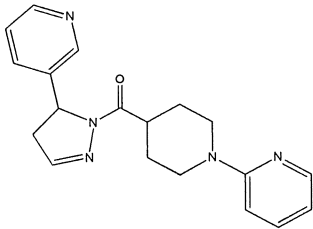
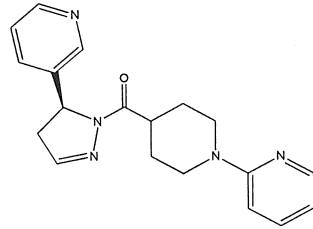
49	2,2-dimetyl-1-(5-(6-metylpyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on		Phương pháp LC 2: 0,54 phút	246
50	(S)-2,2-dimetyl-1-(5-(6-metylpyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,22 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,16-7,24 (m, 2H), 5,32 (dd, J=12,0, 4,7 Hz, 1H), 3,34-3,44 (m, 1H), 2,63 (ddd, J=18,9, 4,6, 1,8 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,24 (s, 9H)	246
51	(5-(6-metylpyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,34 (d, J=4,1 Hz, 3 H), 8,25 (s, 1 H), 7,38 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,20 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 6,59 (br. s., 1 H), 5,76 (s, 1 H), 5,32 (dd, J=11,5, 4,1 Hz, 1 H), 4,61 - 4,72 (m, 2 H), 3,50 (dd, J=18,8, 11,9 Hz, 1 H), 2,89 - 3,11 (m, 2 H), 2,75 (dd, J=18,9, 3,8 Hz, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 1,83 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 1,75 (d, J=13,4 Hz, 1 H), 1,33 - 1,57 (m, 2 H) Phương pháp LC 2: 0,39 phút	351

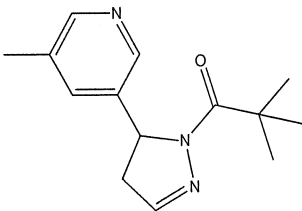
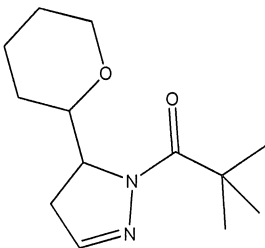
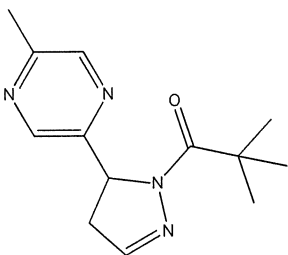
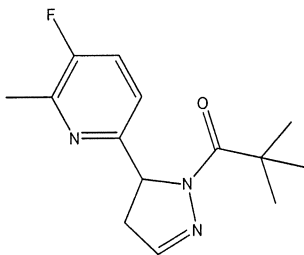
52	(5-(6-methylpyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,25 (s, 1 H) 8,09 (d, J=4,7 Hz, 1 H), 7,50 (t, J=7,7 Hz, 1 H), 7,38 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,20 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 6,82 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 6,59 (t, J=5,8 Hz, 1 H), 5,76 (s, 1 H), 5,32 (dd, J=11,8, 4,4 Hz, 1 H), 4,30 (d, J=12,1 Hz, 2 H), 3,50 (dd, J=18,8, 11,9 Hz, 1 H), 2,80-2,98 (m, 2 H), 2,75 (dd, J=18,9, 4,7 Hz, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 1,82 (d, J=12,6 Hz, 1 H), 1,78-1,28 (m, 2 H) Phương pháp LC 2: 0,17 phút	350
53	1-(5-(2-fluor-4-methylphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,20 (t, J=1,6 Hz, 1H), 6,92-7,03 (m, 2H), 6,83-6,91 (m, 1H), 5,42 (dd, J=12,1, 5,1 Hz, 1H), 3,38 (ddd, J=18,8, 12,1, 1,6 Hz, 1H), 2,57 (ddd, J=18,7, 4,8, 1,5 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,24 (s, 9H)	263
54	1-(5-(3-fluor-4-methylphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,15-7,26 (m, 1H), 6,77-6,85 (m, 1H), 5,29 (dd, J=11,9, 4,5 Hz, 1H), 3,28-3,41 (m, 1H), 2,57 (ddd, J=18,8, 4,7, 1,8 Hz, 1H), 2,19 (d, J=1,5 Hz, 3H), 1,25 (s, 9H)	263

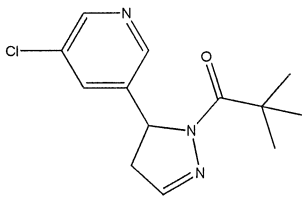
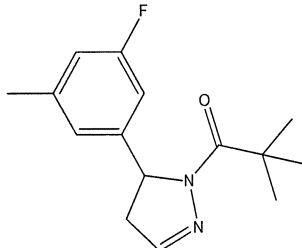
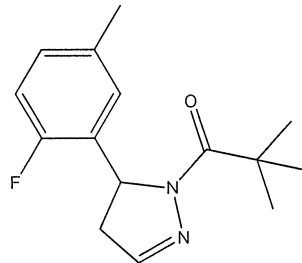
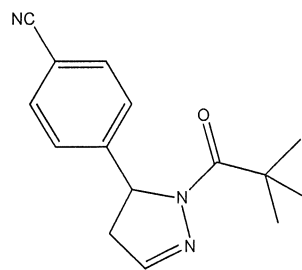
55	1-(5- xyclohexyl- 4,5-dihydro- 1H-pyrazol-1- yl)-2,2- dimethylpropan- -1-on		Phương pháp LC 2: 1,26 phút	237
56	(S)-1-(5- xyclohexyl- 4,5-dihydro- 1H-pyrazol-1- yl)-2,2- dimethylpropan- -1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7,05 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 2,72- 2,83 (m, 1H), 2,57-2,67 (m, 1H), 1,92-2,03 (m, 1H), 1,64-1,73 (m, 2H), 1,55- 1,64 (m, 1H), 1,45 (d, J=12,6 Hz, 1H), 1,23 (s, 9H), 1,03-1,21 (m, 4H), 0,89-1,02 (m, 1H), 0,75- 0,87 (m, 1H)	237
57	1-(5- xyclopentyl- 4,5-dihydro- 1H-pyrazol-1- yl)-2,2- dimethylpropan- -1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7,07 (s, 1H), 4,47 (dt, J=11,4, 4,5 Hz, 1H), 2,88 (ddd, J=18,8, 11,2, 1,5 Hz, 1H), 2,43-2,60 (m, 1H), 1,31-1,65 (m, 6H), 1,20-1,27 (m, 9H), 0,96- 1,19 (m, 3H)	223
58	2,2-dimetyl-1- (5-(p-tolyl)- 4,5-dihydro- 1H-pyrazol-1- yl)propan-1- on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7,17 (t, J=1,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J=7,8 Hz, 2H), 6,97 (d, J=8,1 Hz, 2H), 5,27 (dd, J=11,9, 4,5 Hz, 1H), 3,29- 3,40 (m, 1H), 2,47-2,58 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,25 (s, 9H)	245
59	2,2-dimetyl-1- (5-(oxazol-4- yl)-4,5- dihydro-1H- pyrazol-1- yl)propan-1- on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8,28 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,19 (t, J=1,8 Hz, 1H), 5,36 (dd, J=11,7, 4,7 Hz, 1H), 3,23 (ddd, J=18,5, 11,8, 1,5 Hz,	222

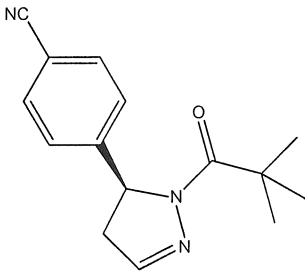
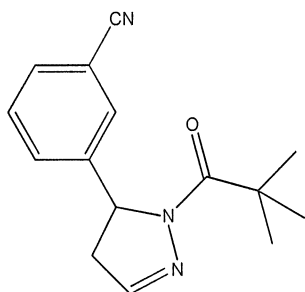
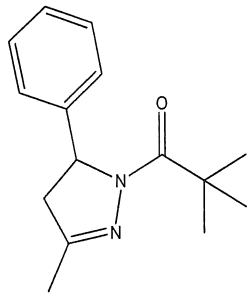
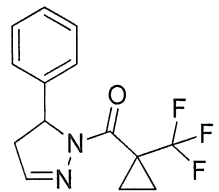
			1H), 2,84 (ddd, J=18,5, 4,6, 1,9 Hz, 1H), 1,22 (s, 9H)	
60	2,2-dimethyl-1-(5-(o-tolyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,07-7,20 (m, 1H), 6,79 (dd, J=5,3, 3,8 Hz, 1H), 5,43 (dd, J=11,9, 4,8 Hz, 1H), 3,43 (ddd, J=18,7, 12,0, 1,6 Hz, 1H), 2,44 (ddd, J=18,7, 4,8, 2,0 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,27 (s, 9H)	245
61	2,2-dimethyl-1-(5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on		¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 7,61 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,28 (d, J=8,1 Hz, 2H), 6,96 (t, J=1,6 Hz, 1H), 5,45 (dd, J=11,9, 4,5 Hz, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H), 2,65-2,72 (m, 1H), 1,3 (s, 9H)	299
62	(S)-2,2-dimethyl-1-(5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on		¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 7,59 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,27 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,44 (dd, J=12,1, 4,8 Hz, 1H), 3,36 (dd, J=18,6, 12,0 Hz, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,35 (s, 9H)	299
63	1-(5-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,17 (t, J=1,6 Hz, 1H), 6,98-7,05 (m, 2H), 6,82-6,90 (m, 2H), 5,26 (dd, J=11,7, 4,4 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,27-3,41 (m, 1H), 2,46-2,59 (m, 1H), 1,24 (s, 9H)	261

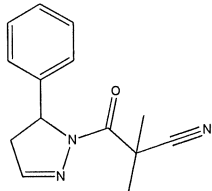
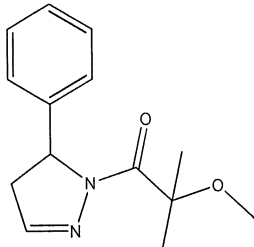
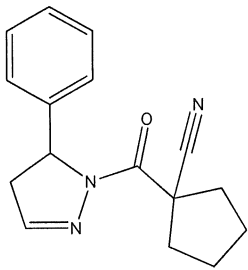
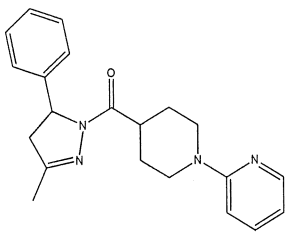
64	phenyl(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon 2,2,2-trifloaxetat		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,69 - 2,83 (m, 1 H), 3,47 - 3,62 (m, 1 H), 5,54 (dd, J=11,9, 5,1 Hz, 1 H), 7,20 - 7,55 (m, 9 H), 7,71 - 7,83 (m, 2 H)	251
65	1-(5-(4-clophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,24 (s, 9 H), 2,56 (ddd, J=19,0, 4,8, 1,8 Hz, 1 H), 3,37 (ddd, J=18,9, 11,9, 1,5 Hz, 1 H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1 H), 7,08 - 7,14 (m, 2 H), 7,19 (t, J=1,5 Hz, 1 H), 7,35 - 7,41 (m, 2 H)	265/ 267
66	(<i>S</i>)-1-(5-(4-clophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,24 (s, 9 H), 2,56 (ddd, J=18,9, 4,6, 1,8 Hz, 1 H), 3,32 - 3,42 (m, 1 H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1 H), 7,08 - 7,14 (m, 2 H), 7,19 (t, J=1,5 Hz, 1 H), 7,35 - 7,41 (m, 2 H)	265/ 267
67	1-(5-(3-flophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on 2,2,2-trifloaxetat		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,26 (s, 9 H), 2,59 (ddd, J=18,9, 4,7, 1,9 Hz, 1 H), 3,38 (ddd, J=18,8, 12,0, 1,5 Hz, 1 H), 5,34 (dd, J=12,0, 4,7 Hz, 1 H), 6,85 - 6,96 (m, 2 H), 7,03 - 7,11 (m, 1 H), 7,20 (t, J=1,6 Hz, 1 H), 7,33 - 7,41 (m, 1 H)	249
68	(<i>S</i>)-1-(5-(3-flophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on 2,2,2-trifloaxetat		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,26 (s, 9 H), 2,59 (ddd, J=18,9, 4,7, 1,9 Hz, 1 H), 3,38 (ddd, J=18,8, 12,0, 1,5 Hz, 1 H), 5,34 (dd, J=12,0, 4,7 Hz, 1 H), 6,85 - 6,96 (m, 2 H), 7,03 - 7,11 (m, 1 H), 7,20 (t,	249

			J=1,6 Hz, 1 H), 7,33 - 7,41 (m, 1 H)	
69	(1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)(5-(pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,37-8,53 (m, 2H), 8,07-8,14 (m, 1H), 7,46-7,56 (m, 2H), 7,37 (dd, J=7,7, 4,8 Hz, 1H), 7,29 (t, J=1,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,55-6,65 (m, 1H), 5,38 (dd, J=12,1, 5,0 Hz, 1H), 4,31 (d, J=12,9 Hz, 2H), 3,54 (ddd, J=18,9, 12,1, 1,5 Hz, 1H), 3,26-3,40 (m, 1H), 2,90 (tdd, J=12,7, 5,7, 2,9 Hz, 2H), 2,80 (ddd, J=19,0, 4,9, 1,8 Hz, 1H), 1,70-1,90 (m, 2H), 1,39-1,65 (m, 2H)	336
70	(S)-(1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)(5-(pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,45 (dd, J=4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,39 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,09 - 8,06 (m, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,28 - 7,26 (m, 1H), 6,81 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,58 (m, 1H), 5,35 (dd, J=12,0, 4,9Hz, 1H), 4,33 - 4,26 (m, 2H), 3,51 (ddd, J=19,0, 12,0, 1,6Hz, 1H), 3,36 - 3,28 (m, 1H), 2,92 - 2,83 (m, 2H), 2,77 (ddd, J=19,0, 5,0, 1,7Hz, 1H), 1,87 - 1,69 (m, 2H), 1,59 - 1,39 (m, 2H) Phương pháp LC 3: 0,85 phút	336

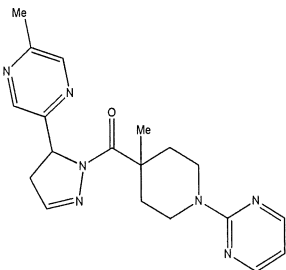
71	2,2-dimethyl-1-(5-(5-methylpyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,29 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,15 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (t, J=1,6 Hz, 1H), 5,32 (dd, J=11,9, 4,8 Hz, 1H), 3,39 (ddd, J=18,9, 12,0, 1,6 Hz, 1H), 2,64 (ddd, J=18,8, 4,8, 1,9 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,25 (s, 9H)	246
72	2,2-dimethyl-1-(5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,10 (t, J=1,6 Hz, 0,25H), 7,03 (t, J=1,6 Hz, 0,75H), 4,44 (ddd, J=9,1, 7,1, 4,5 Hz, 0,25H), 4,21 (ddd, J=9,7, 7,0, 2,3 Hz, 0,75H), 3,68-3,90 (m, 2H), 3,17-3,38 (m, 1H), 2,75-2,86 (m, 2H), 1,71-1,83 (m, 1H), 1,30-1,51 (m, 4H), 0,95-1,28 (m, 10H)	239
73	2,2-dimethyl-1-(5-(5-methylpyrazin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,45 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,38 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,21 (t, J=1,6 Hz, 1H), 5,40 (dd, J=12,1, 5,3 Hz, 1H), 3,25-3,39 (m, 1H), 2,80 (ddd, J=18,7, 5,4, 1,9 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,21 (s, 9H)	247
74	1-(5-(5-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,56 (dd, J=9,3, 8,6 Hz, 1H), 7,17 (t, J=1,6 Hz, 1H), 7,00 (dd, J=8,3, 3,8 Hz, 1H), 5,34 (dd, J=12,0, 4,9 Hz, 1H), 3,26-3,38 (m, 1H), 2,70 (ddd, J=18,7, 4,8, 1,8 Hz, 1H), 2,39 (d, J=3,0 Hz, 3H), 1,25 (s, 9H)	264

75	1-(5-(5-clopyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,52 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,32 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,61 (t, J=2,1 Hz, 1H), 7,24 (t, J=1,6 Hz, 1H), 5,38 (dd, J=12,1, 5,1 Hz, 1H), 3,40 (ddd, J=18,9, 12,1, 1,5 Hz, 1H), 2,74 (ddd, J=18,9, 5,1, 1,8 Hz, 1H), 1,24 (s, 9H)	266/ 268
76	1-(5-(3-fluoromethylphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,18 (t, J=1,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J=9,9 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,64 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,29 (dd, J=11,9, 4,5 Hz, 1H), 3,31-3,41 (m, 1H), 2,57 (ddd, J=18,8, 4,7, 1,8 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,26 (s, 9H)	263
77	1-(5-(2-fluoromethylphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,21 (t, J=1,6 Hz, 1H), 7,01-7,11 (m, 2H), 6,78 (dd, J=7,3, 1,5 Hz, 1H), 5,42 (dd, J=12,1, 4,8 Hz, 1H), 3,39 (ddd, J=18,7, 12,1, 1,5 Hz, 1H), 2,58 (ddd, J=18,8, 5,0, 1,3 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,26 (s, 9H)	263
78	4-(1-pivaloyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,75 - 7,84 (m, 2 H) 7,25 - 7,33 (m, 2 H) 7,21 (t, J=1,64 Hz, 1 H) 5,39 (dd, J=12,13, 5,05 Hz, 1 H) 3,41 (ddd, J=18,95, 12,13, 1,52 Hz, 1 H) 2,59 (ddd, J=18,88, 4,99, 1,89 Hz, 1 H) 1,26 (s, 9 H)	256

79	(S)-4-(1-pivaloyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 7,82 – 7,77 (m, 2H), 7,30 – 7,25 (m, 2H), 7,20 (t, <i>J</i> =1,6 Hz, 1H), 5,39 (dd, <i>J</i> = 12,1, 5,0Hz, 1H), 3,45 – 3,35 (m, 1H), 2,63 – 2,54 (m, 1H), 1,25 (s, 9H). Phương pháp LC 3: 1,06 phút	256
80	3-(1-pivaloyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,68 - 7,77 (m, 1 H) 7,51 - 7,61 (m, 2 H) 7,42 (dt, <i>J</i> =8,27, 1,29 Hz, 1 H) 7,22 (t, <i>J</i> =1,64 Hz, 1 H) 5,37 (dd, <i>J</i> =12,00, 4,93 Hz, 1 H) 3,40 (ddd, <i>J</i> =18,95, 12,00, 1,64 Hz, 1 H) 2,64 (ddd, <i>J</i> =18,95, 4,93, 1,89 Hz, 1 H) 1,25 (s, 9 H)	256
81	2,2-dimetyl-1-(3-metyl-5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,33 (s, 9 H), 2,05 (s, 3 H), 2,49 - 2,58 (m, 1 H), 3,17 - 3,28 (m, 1 H), 5,43 (dd, <i>J</i> =11,8, 4,6 Hz, 1 H), 7,09 - 7,17 (m, 2 H), 7,18 - 7,33 (m, 3 H)	245
82	(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(triflometyl)xy clopropyl)met anon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)δppm 7,33 (m, 3H)7,26 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 5,35 (dd, <i>J</i> =11., 4,7 Hz, 1H), 3,48 (ddd, <i>J</i> =18,8, 11,6, 1,5 Hz, 1H), 2,67 (ddd, <i>J</i> =18,9, 4,7, 1,7 Hz, 1H), 1,31 (m, 4H) Phương pháp LC 1: 2,47 phút	283

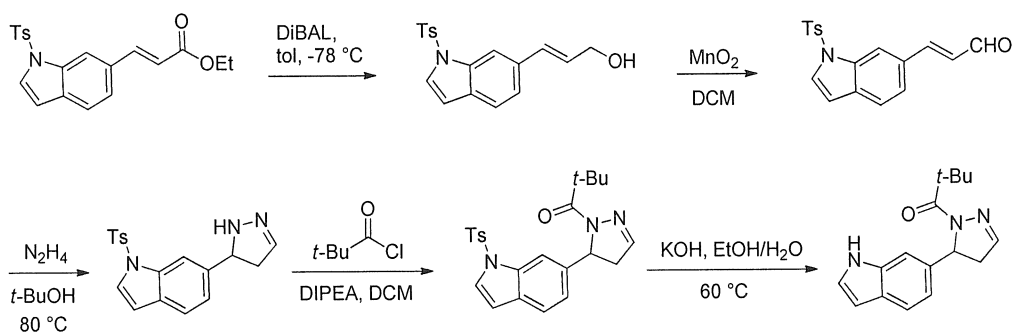
83	2,2-dimetyl-3-oxo-3-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propanitril		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,42 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 5,38 (dd, <i>J</i> = 11,7, 4,5 Hz, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,56 (s, 3H) Phương pháp LC 1: 2,24 phút	242
84	2-metoxi-2-metyl-1-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,33 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,12 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, 2H), 5,35 (dd, <i>J</i> =11,8, 4,6 Hz, 1H), 3,41 (dd, 18,7, 11,9 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,6 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,42 (s, 3H) Phương pháp LC 1: 2,05 phút	247
85	1-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)xycl opentancarbonitril		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,40 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, 2H), 5,37 (dd, <i>J</i> =11,8, 4,5 Hz, 1H), 3,54 (dd, <i>J</i> =18,9, 11,8 Hz, 1H), 2,74 (dd, <i>J</i> =19,1, 1,3 Hz, 1H), 2,28 (m, 4H), 1,71 (m, 4H) Phương pháp LC 1: 2,46 phút	268
86	(3-metyl-5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,19 (d, <i>J</i> =4,2 Hz, 2 H), 7,51 (t, <i>J</i> =7,6 Hz, 1 H), 7,20 - 7,41 (m, 3 H), 7,15 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 2 H), 6,72 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H), 6,52 - 6,67 (m, 1 H), 5,43 (dd, <i>J</i> =11,6, 4,5 Hz, 1 H), 4,30 (d, <i>J</i> =13,0 Hz, 2	349

			H), 3,21 - 3,47 (m, 2 H), 2,95 - 3,17 (m, 2 H), 2,70 (dd, $J=18,1, 4,4$ Hz, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 1,96 - 2,06 (m, 1 H), 1,68 - 1,96 (m, 3 H). Phương pháp LC 3: 0,57 phút	
87	(1-(5-flopyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)(3-metyl-5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8,42 (s, 2 H), 7,28 - 7,44 (m, 2 H), 7,20 - 7,28 (m, 1 H), 7,11 (d, $J=7,4$ Hz, 2 H), 5,35 (dd, $J=11,8, 4,4$ Hz, 1 H), 4,56 (d, $J=12,9$ Hz, 2 H), 3,47 (dd, $J=18,4, 11,8$ Hz, 1 H), 3,18 (br. s., 1 H), 2,89 - 3,12 (m, 2 H), 2,62 (dd, $J=18,4, 4,4$ Hz, 1 H), 2,04 (s, 3 H), 1,87 (d, $J=12,4$ Hz, 1 H), 1,73 (d, $J=12,1$ Hz, 1 H), 1,35 - 1,57 (m, 2 H). Phương pháp LC 2: 1,15 phút	368
88	(5-(5-metylpyrazin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8,33 - 8,52 (m, 2 H), 7,98 - 8,13 (m, 1 H), 7,49 (ddd, $J=8,7, 6,9, 2,0$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 6,51 - 6,64 (m, 1 H), 5,41 (dd, $J=12,0, 5,4$ Hz, 1 H), 4,27 (t, $J=13,6$ Hz, 2 H), 3,44 (ddd, $J=18,8, 12,0, 1,5$ Hz, 1 H), 3,28 (tt, $J=11,5, 3,9$ Hz, 1 H), 2,77 - 3,03 (m, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 1,75 (d, $J=11,1$ Hz, 2 H), 1,32 - 1,61 (m, 2 H). Phương pháp LC 2: 0,39 phút	351

89	(4-methyl-1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)(5-(5-methylpyrazin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,45 (d, J=3,6 Hz, 2 H), 8,31 (d, J=4,7 Hz, 2 H), 6,56 (t, J=4,67 Hz, 1 H), 5,48 (dd, J=11,9, 5,4 Hz, 1 H), 4,08 (td, J=9,1, 4,9 Hz, 2 H), 3,13 - 3,28 (m, 1 H), 2,82 (dd, J=18,7, 5,2 Hz, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 2,32 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 2,20 (d, J=13,7 Hz, 1 H), 1,35 - 1,53 (m, 2 H), 1,31 (s, 3 H), 1,24 (s, 2 H). Phương pháp LC 2: 0,76 phút	366
----	--	---	---	-----

Ví dụ 90

1-(5-(1H-indol-6-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on



Bước 1: Ethyl (2E)-3-{1-[(4-metylbenzen)sulfonyl]-1H-indol-6-yl}prop-2-enoat (3,08g, 8,34mmol) được hòa tan trong 20ml toluen khô và được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C. Dung dịch này được bổ sung từng giọt dung dịch DIBAL 1M trong toluen (23,4ml, 23,35mmol) trong 40 phút, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Phản ứng này được làm ấm đến -30/20°C và được làm dừng bằng EtOAc (6ml) và nước natri kali tartrat bão hòa (các muối Rochelle) (50ml), sau đó bằng cách khuấy mạnh trong 30 phút. Phần chứa nước được chiết

bằng EtOAc và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô trong chân không để thu được 2,6g (95%) rượu mong muốn. MS (m/z) 310 ($M-OH$)⁺.

Bước 2: Dung dịch chứa (2E)-3-{1-[(4-metylbenzen)sulfonyl]-1H-indol-6-yl}prop-2-en-1-ol (2,6g, 7,94mmol) trong 25ml DCM khô được bổ sung MnO_2 (13,8g, 158,83mmol) và phản ứng này được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp này được lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được 2,36g (91%) aldehyt mong muốn. MS (m/z) 326 ($M+H^+$).

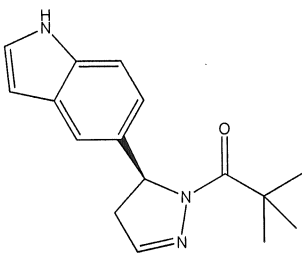
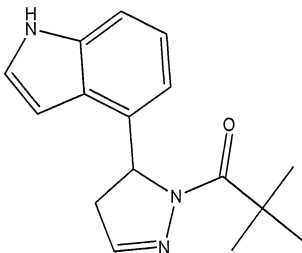
Bước 3: Dung dịch đã được khuấy chứa (2E)-3-{1-[(4-metylbenzen)sulfonyl]-1H-indol-6-yl}prop-2-enal (2,36g, 7,25mmol) trong t-BuOH (20ml) được bổ sung Hydrazin (65% trong nước, 2,7ml, 36,26mmol). Phản ứng này được để khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần thô được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng $NaHCO_3$ (dung dịch 5%). Các lớp hữu cơ được làm bay hơi và được tinh chế bằng hệ thống Biotage Sp1 (SNAP340, từ Cy/EtOAc 8/2 đến 1/1) để thu được 1,89g (77%) sản phẩm mong muốn. MS (m/z) 340 ($M+H^+$).

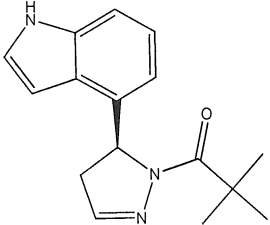
Bước 4: 6-(4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-1-[(4-metylbenzen)sulfonyl]-1H-indol (0,67g, 1,86mmol) trong DCM khan (5ml) ở nhiệt độ 0°C, được bổ sung DIPEA (0,454ml, 2,6mmol), tiếp đó được bổ sung nhỏ giọt 2,2-dimetylpropanoyl clorua (0,251ml, 2,04mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được rửa bằng HCl 1N, dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hoac, nước muối và được cô. Chất thô được tinh chế bằng hệ thống Biotage Sp1 (SNAP50, từ Cy 100% đến Cy/EtOAc 70/30) để thu được 540mg (69%) hợp chất mong muốn. MS (m/z) 424 ($M+H^+$).

Bước 5: 2,2-dimetyl-1-(5-{1-[(4-metylbenzen)sulfonyl]-1H-indol-6-yl}-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on (0,303g, 0,72mmol), trong EtOH khô (4ml) và nước (2ml), được bổ sung KOH (0,803ml, 14,31mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Sau khi làm lạnh, nước đá và HCl 1N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và sau đó hỗn hợp này được chiết bằng DCM.

Lớp hữu cơ được cô để thu được 309mg 1-(5-(1H-indol-6-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-on, sản phẩm này được đưa vào LC/MS điều chế để thu được 58,4mg (30%) hợp chất nêu ở đề mục. MS (m/z) 270 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,02 (br. s., 1 H) 7,46 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,25 - 7,35 (m, 1 H) 7,20 (t, J=1,52 Hz, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 6,75 (dd, J=8,08, 1,52 Hz, 1 H) 6,31 - 6,41 (m, 1 H) 5,39 (dd, J=11,87, 4,29 Hz, 1 H) 3,40 (ddd, J=18,82, 11,87, 1,64 Hz, 1 H) 2,60 (ddd, J=18,76, 4,36, 1,89 Hz, 1 H) 1,15 - 1,35 (m, 9 H).

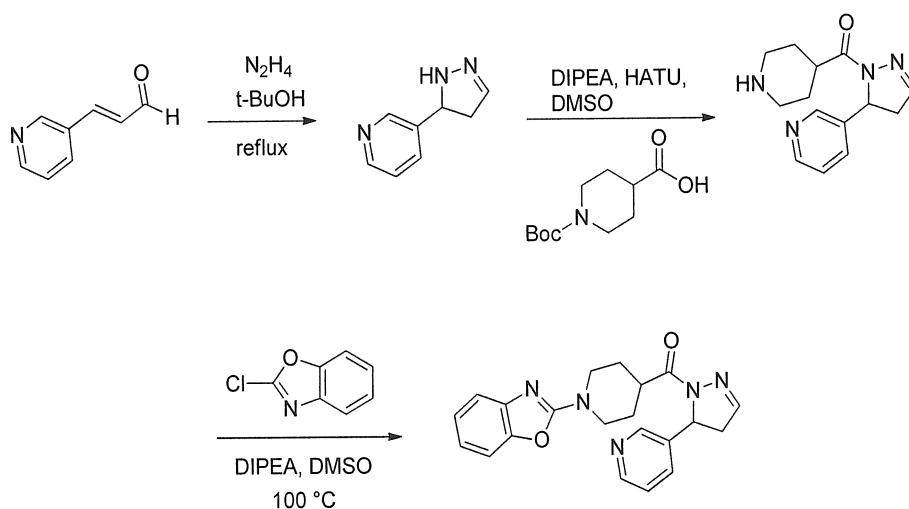
Các hợp chất sau đây được tổng hợp theo cách tương tự. LiOH được thay thế cho KOH trong ví dụ 92.

Ví dụ	Tên	Cấu trúc	¹ H NMR	MS (M+H) ⁺
91	(S)-1-(5-(1H-indol-5-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,04 (br. s., 1H), 7,32 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,83 (dd, J=8,3, 1,5 Hz, 1H), 6,37 (br. s., 1H), 5,37 (dd, J=11,7, 4,2 Hz, 1H), 3,34-3,44 (m, 1H), 2,60 (dt, J=18,7, 2,1 Hz, 1H), 1,26 (s, 9H)	270
92	1-(5-(1H-indol-4-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,16 (br. s., 1H), 7,34 (t, J=2,8 Hz, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H), 6,95-7,02 (m, 1H), 6,65 (d, J=7,1 Hz, 1H), 6,36 (dt, J=2,0, 1,0 Hz, 1H), 5,61 (dd, J=12,0, 5,2 Hz, 1H), 3,46 (ddd, J=18,8, 12,1, 1,6 Hz, 1H), 2,56 (ddd, J=18,8, 5,2, 1,8 Hz, 1H), 1,27 (s, 9H)	270

93	(S)-1-(5-(1H-indol-4-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,16 (br. s., 1H), 7,34 (t, J=2,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,99 (t, J=7,7 Hz, 1H), 6,65 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,36 (br. s., 1H), 5,61 (dd, J=12,1, 5,1 Hz, 1H), 3,46 (dd, J=18,7, 12,1 Hz, 1H), 2,52-2,60 (m, 1H), 1,27 (s, 9H)	270
----	---	---	--	-----

Ví dụ 94

(1-(benzo[d]oxazol-2-yl)piperidin-4-yl)(5-(pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon



Bước 1: Hydrazin được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong bình thót cổ đáy tròn trong môi trường nitơ. Dung dịch hồi lưu này được bổ sung nhỏ giọt (E)-3-(pyridin-3-yl)acrylaldehyt (2g, 15,02mmol) trong *tert*-butanol (20ml). Hỗn hợp này được gia nhiệt qua đêm. Ngày tiếp theo phản ứng này được cô và được tinh chế bằng HPLC pha thường. Các điều kiện được sử dụng MeOH 10% trong DCM / DCM với gradient từ 20% đến 80% trên 10 phút. Các phân đoạn tinh khiết được cô để thu được 1,08g (49%) sản phẩm mong muốn. MS (m/z) 148 (M+H⁺).

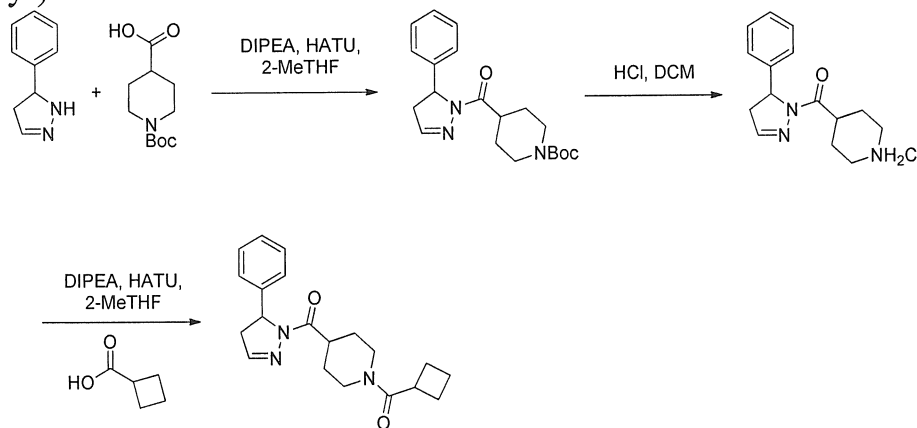
Bước 2: Dung dịch chứa 3-(4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)pyridin (0,3g, 2,038mmol) trong DMSO (20ml) được bổ sung vào DIPEA (0,712ml, 4,08mmol)

tiếp theo là axit 1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-carboxylic (0,467g, 2,04mmol). Hỗn hợp này được khuấy và sau đó HATU (1,163g, 3,06mmol) được bổ sung vào. Phản ứng này chuyển màu vàng và sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 25°C. LCMS ngày tiếp theo hiển thị sản phẩm. Hỗn hợp phản ứng này được tiêm ngay vào hệ thống HPLC điều chế và được tinh chế dưới các điều kiện axit. Các phân đoạn tinh khiết được cô dưới nhiệt độ thấp và dòng nitơ. Nhóm Boc nhóm được tách ra dưới các điều kiện này và được đưa vào phản ứng tiếp theo. MS (m/z) 259 (M+H⁺).

Bước 3: Dung dịch chứa piperidin-4-yl(5-(pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon (500mg, 1,936mmol) trong DMSO (1ml) được bổ sung 2-clobenzo[d]oxazol (297mg, 1,94mmol). Phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 20 phút. LCMS hiển thị sản phẩm. Chất thô được tinh chế dưới các điều kiện axit trong đó các phân đoạn tinh khiết được thu gom và được cô để thu được 75mg (8%) hợp chất nêu ở đề mục. MS (m/z) 376 (M+H⁺). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δppm 1,52 - 1,69 (m, 2 H), 1,79 - 1,98 (m, 2 H), 2,83 - 2,94 (m, 1 H), 3,18 - 3,41 (m, 3 H), 3,55 (ddd, J=19,1, 12,1, 1,6 Hz, 1 H), 4,09 - 4,19 (m, 2 H), 5,42 - 5,54 (m, 1 H), 6,97 - 7,19 (m, 3 H), 7,24 - 7,44 (m, 4 H), 7,65 - 7,80 (m, 1 H), 7,91 - 8,05 (m, 1 H).

Ví dụ 95

(1-(xyclobutancarbonyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon



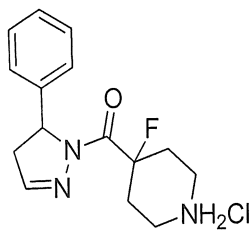
Bước 1: Dung dịch chứa Boc-Inp-OH (5,18g, 22,57mmol) trong 2-MeTHF (50ml) được bổ sung DIPEA (7,17ml, 41,0mmol), HATU (10,92g, 28,7mmol) sau đó 5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol (3g, 20,52mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được nghiền trong EtOAc và được rửa bằng H₂O và NaHCO₃ bão hòa. Lốp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và cô trong chân không. Sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký [silica, CyH/(EtOAc-EtOH 3/1) 100/0 đến 30/70]. Phần cần được tán trong diethyl ete để thu được tert-butyl 4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-carboxylat (4,5g, 12,59mmol, độ tinh khiết: >95% bằng LCMS độ thu hồi: 61%) ở dạng chất bột màu trắng. LCMS (m/z) 302 (M+H⁺), thời gian lưu: 2,68 phút, phương pháp 1 20V.

Bước 2: Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-carboxylat (16,7g, 46,7mmol) trong diclometan (200ml) được bổ sung HCl 3M trong CPME (62,3ml, 187mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 72 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phần kết tủa được lọc ra và được rửa bằng diisopropyl ete. Chất rắn được làm khô trong chân không cao ở nhiệt độ 45°C để thu được (5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(piperidin-4-yl)metanon, hydroclorua (13g, 44,2mmol, độ tinh khiết: >95% bằng LCMS, độ thu hồi: 95%) ở dạng chất bột màu kem. LCMS (m/z) 258 (M+H⁺) tương ứng với amin tự do, thời gian lưu: 1,00 phút, phương pháp 1 20V.

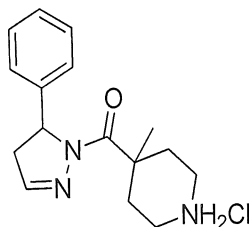
Bước 3: Dung dịch chứa axit xyclobutancarboxylic (0,096ml, 1,021mmol) trong 2-MeTHF (5ml) được bổ sung DIPEA (0,357ml, 2,042mmol), HATU (388mg, 1,021mmol) sau đó (5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(piperidin-4-yl)metanon, hydroclorua (200mg, 0,681mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được nghiền trong EtOAc và được rửa bằng H₂O, HCl 0,5M và NaHCO₃ bão hòa. Lốp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cần được tinh chế bằng phương pháp sắc ký [silica, CyH/(EtOAc-EtOH 3/1) 100/0 đến 50/50 để thu được sản phẩm mong muốn tinh khiết ở dạng chất gồm. Tán trong diisopropyl ete tạo

thành (1-(xyclobutanecarbonyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon (95mg, 0,280mmol, độ tinh khiết: >95% bằng LCMS, độ thu hồi: hiệu suất 41%) ở dạng chất bột màu trắng. LCMS (m/z) 340 (M+H⁺), thời gian lưu: 2,26 phút, phương pháp 1 20V. ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ ppm 7,34 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,99 (t, J= 1,6 Hz, 1H), 5,37 (dd, J= 11,9, 4,8 Hz, 1H), 4,2 (br s, 1H), 3,44 (ddd, J= 18,8, 12,0, 1,5 Hz, 1H), 3,33 (tt, J=11,2, 3,8 Hz, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,91 (br s, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,91 (m, 5H), 1,65 (m, 2H).

Chất trung gian sau đây được tổng hợp theo cách tương tự:

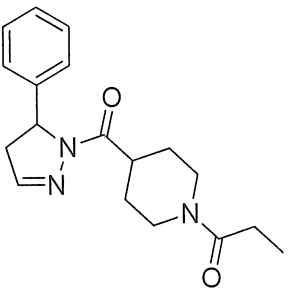
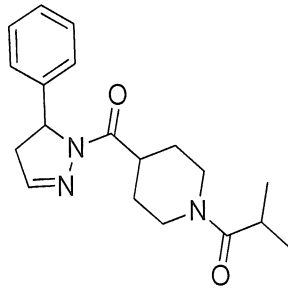


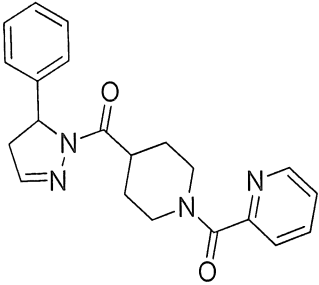
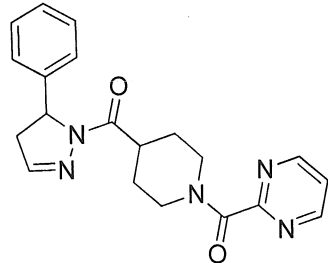
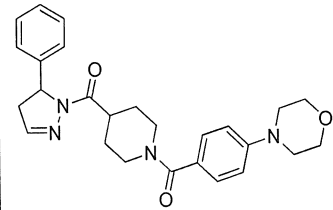
Bước thứ 2 được sử dụng để tổng hợp chất trung gian này:

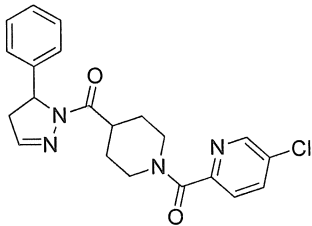
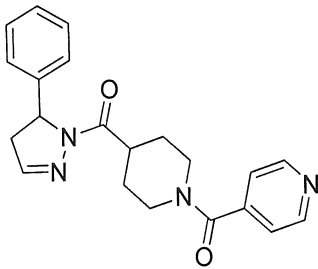


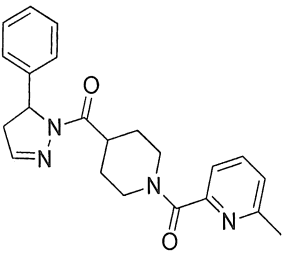
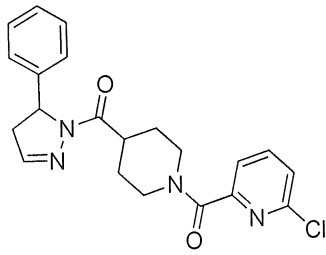
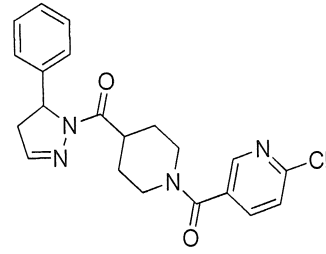
Các hợp chất sau đây được tổng hợp theo cách tương tự. 2-MeTHF có thể được thay thế cho DCM, THFDMF. HATU có thể được thay thế cho T3P.

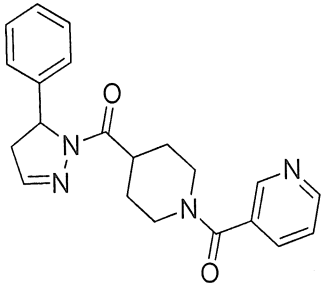
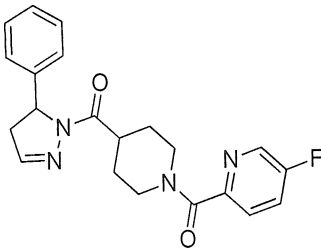
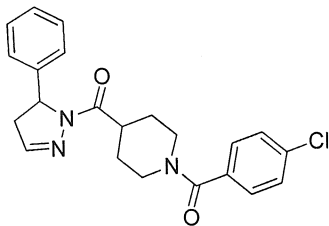
Ví dụ	Tên	Cấu trúc	¹ H NMR LC: thời gian lưu (phút)	MS (M+H) ⁺
96	(1-(xyclohexan carbonyl) piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 7,32 (dd, J=7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,1 (d, J=7,6 Hz, 2H), 5,30 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,95 (d, J=13,3 Hz, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,09 (br	368

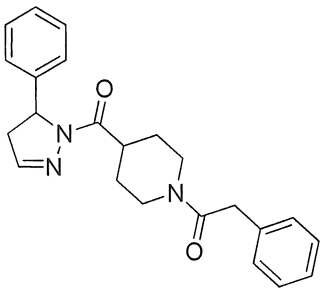
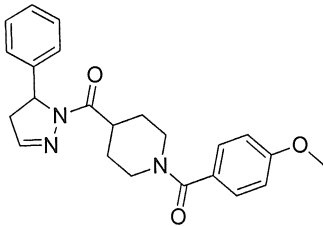
	pyrazol-1-yl)metanon		s, 1H), 2,67 (ddd, J=18,8, 4,6, 1,7 Hz, 1H), 2,57 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,65 (m, 6H), 1,1-1,5 (m, 6H) Phương pháp LC: 2,52 phút	
97	1-(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)propan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,32 (dd, J=7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,1 (d, J=7,6 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=12,0, 4,6 Hz, 1H), 4,37 (br s, 1H), 3,86 (d, J=12,9 Hz, 1H), 3,49 (dd, J=18,4, 12,5 Hz, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,08 (t, J=11,5 Hz, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,30 (q, J=7,4 Hz, 2H), 1,83 (d, J=12,3 Hz, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,39 (m, 2H), 0,97 (t, J=7,4 Hz, 3H) Phương pháp LC: 2,02 phút	314
98	2-metyl-1-(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)propan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃ - <i>d</i> ₆) δ ppm, 7,3 (m, 3H), 7,6 (m, 2H), 7 (s, 1H), 5,38 (dd, J= 12,0, 4,9 Hz, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,47 (dd, 18,8, 12,3 Hz, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,15 (t, J=11,9 Hz, 1H), 2,82 (m, 3H), 1,75 (m, 4H), 1,13 (d, J=6,6 Hz, 6H) Phương pháp LC 1: 2,16 phút	328

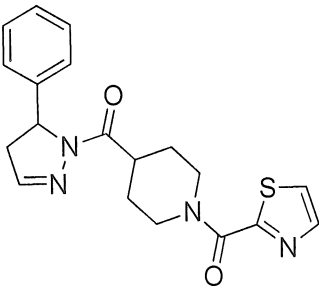
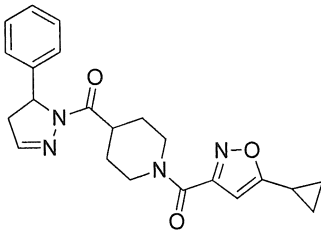
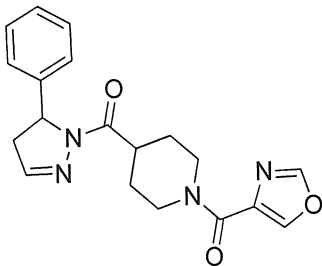
99	(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-picolinoyl)piperidin-4-ylmethanone		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 8,58 (d, J=4,6 Hz, 1H), 7,91 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, J=7,1, 5,2 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,11 (t, J=7,8 Hz, 2H), 5,32 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,67 (d, J=18,8 Hz, 1H), 1,5-2 (m, 4H)	363
100	(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(pyrimidin-2-carbonyl)piperidin-4-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 8,88 (d, J=4,7 Hz, 1H), 7,58 (t, J=4,9 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,1 (t, J=8,4 Hz, 2H), 5,31 (dd, J=11,7, 4,1 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,67 (d, J=19,0 Hz, 1H), 1,7-2 (m, 2H), 1,52 (m, 2H)	364
101	(1-(4-morpholinobenzoyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 7,32 (m, 2H), 7,26 (dd, 10,1, 8,7 Hz, 4H), 7,11 (d, J=7,4 Hz, 2H), 6,95 (d, J=8,7 Hz, 2H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1H), 4,2 (br s, 2H), 3,73 (t, J=4,7 Hz, 4H), 3,49 (dd, J=18,8, 12Hz, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,17 (t, J=4,7 Hz, 4H), 3,0 (br s, 2H), 2,65 (m, 1H), 1,85 (d, J=12,0 Hz, 1H),	447

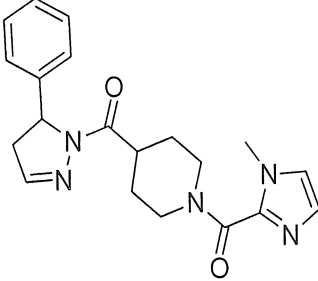
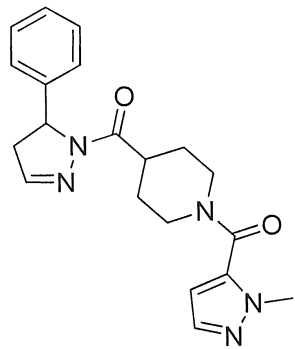
			1,72 (d, J=12,0 Hz, 1H), 1,48 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 2,26 phút	
102	(1-(5-clopicolinoyl) piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl) metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 8,64 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,6 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,10 (t, J=7,5 Hz, 2H), 5,31 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,39 (tt, J=11,3, 3,8 Hz, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,4-2 (m, 4H) Phương pháp LC 1: 2,29 phút	397
103	(1-isonicotinoyl piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 8,65 (d, J=5,3 Hz, 2H), 7,37 (d, J=5,5 Hz, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,24 (s, 2H), 7,11 (t, J=7,0 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,7, 3,9 Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,68 (d, J=18,7 Hz, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,56 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 1,65 phút	363

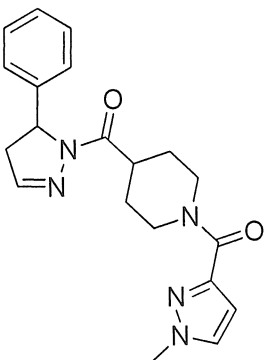
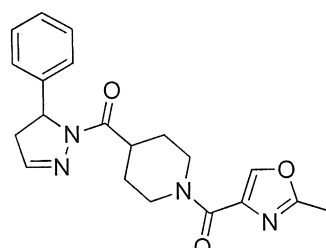
104	(1-(6-methylpicolinoyl) piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 7,78 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,29 (m, 6H), 7,11 (t, J=7,5 Hz, 2H), 5,31 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,45-2 (m, 4H) Phương pháp LC 1: 2,01 phút	377
105	(1-(6-clopicolinoyl) piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 7,98 (m, 1H), 7,61 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,11 (t, J=7,1 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,9, 2,9 Hz, 1H), 4,45 (d, J=9,3 Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 1,45-2 (m, 4H) Phương pháp LC 1: 2,27 phút	397
106	(1-(6-clonicotinoyl) piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 8,45 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,9 (dd, J=8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,6 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,32 (br s, 2H), 7,24 (s, 2H), 7,11 (m, 2H), 5,32 (dd, J=11,8, 4,4 Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,68 (dd, J=18,8, 3,2 Hz, 1H), 1,5-2 (m, 4H) Phương pháp LC 1: 2,21 phút	397

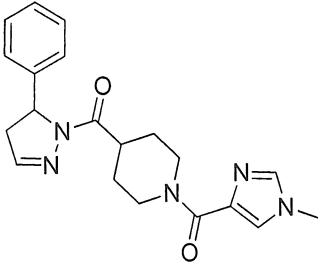
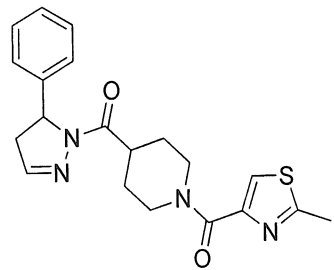
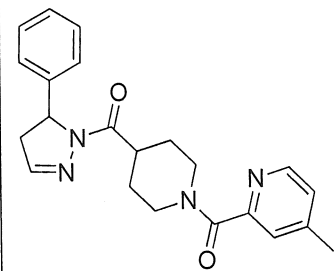
107	(1-nicotinoyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 8,64 (dd, J=4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,58 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,82 (dt, 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,47 (dd, J=7,8, 4,9 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,0 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,94 (d, J=10,2 Hz, 1H), 2,68 (ddd, J=8,8, 4,5, 1,5 Hz, 1H), 1,5-2 (m, 4H) Phương pháp LC 1: 1,77 phút	363
108	(1-(5-flopicolinoyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 8,59 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,85 (td, J=8,7, 2,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=8,6, 4,6 Hz, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,11 (t, J=7,3 Hz, 2H), 5,32 (m, 1H), 4,47 (d, J=9,3 Hz, 1H), 3,68 (d, J=12,5 Hz, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,39 (tt, J=11,3, 3,8 Hz, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,6-2 (m, 2H), 1,53 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 2,12 phút	381
109	(1-(4-clobenzoyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 7,50 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,41 (d, J=7,4 Hz, 2H), 7,31 (t, J=7,0 Hz, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,5 Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,49 (dd, J=18,8, 12,1 Hz, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,14	396

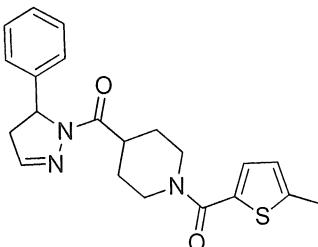
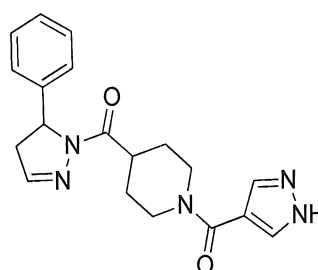
			(m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,65 (dd, J=18,8, 3,2 Hz, 1H), 1,7 (m, 2H), 1,5(m, 2H) Phương pháp LC 1: 2,54 phút	
110	2-phenyl-1-(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 7,31 (m, 4H), 7,22 (m, 5H), 7,09 (d, J=7,4 Hz, 2H), 5,29 (dd, J=11,9, 3,5 Hz, 1H), 4,38 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,97 (d, J=12,9 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,48 (dd, J=18,2, 12,5 Hz, 1H), 3,28 (ddt, J=11,4, 7,7, 3,7 Hz, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,31 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 2,39 phút	376
111	(1-(4-metoxycarbonyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 7,33 (m, 4H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 6,97 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,31 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,40 (br s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,8 (br s, 1H), 3,49 (ddd, J=18,9, 12,1, 1,2 Hz, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,02 (br s, 2H), 2,67 (ddd, J=18,9, 4,6, 1,5 Hz, 1H), 1,85 (br s, 1H), 1,75 (br s, 1H), 1,49 (2H) Phương pháp LC 1: 2,34 phút	392

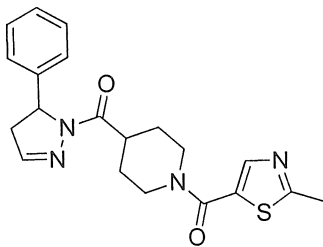
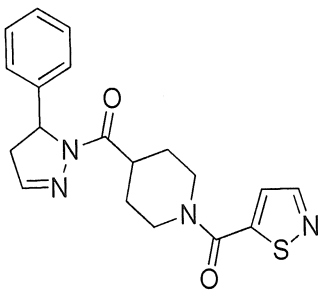
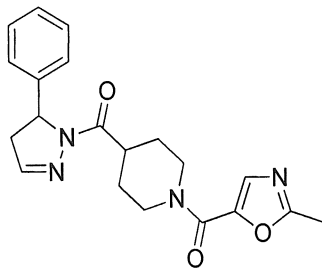
112	(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(thiazol-2-carbonyl)piperidin-4-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 8,02 (d, J=3,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,32 (t, J=7,4 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,4 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=12,0, 4,6 Hz, 1H), 5,19 (d, J=10,6 Hz, 1H), 4,44 (d, J=11,2 Hz, 1H), 3,50 (ddd, J=18,8, 12,0, 1,3 Hz, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,68 (ddd, J=18,8, 4,6, 1,6 Hz, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,55 (m, 2H)	369
113	(5-cyclopropylisoxazol-3-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 5,31 (dd, J=11,8, 4,2 Hz, 1H), 4,43 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,89 (d, J=12 Hz, 1H), 3,49 (dd, 18,8, 12,0 Hz, 1H), 3,4 (ddd, J=11,2, 7,6, 4,0 Hz, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 0,99 (m, 5H)	393
114	oxazol-4-yl(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 8,55 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,49 (d, J=0,9 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1H), 4,46 (br s, 2H), 3,49 (ddd, J=18,9, 12,0, 1,4 Hz,	353

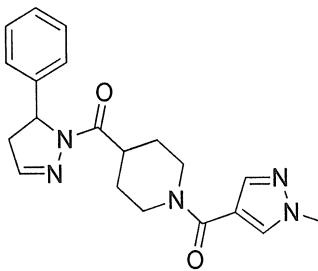
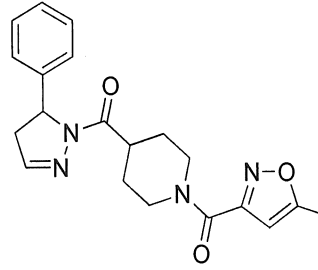
			1H), 3,41 (tt, J=11,4, 3,8 Hz, 1H), 3,23 (br s, 1H), 2,88 (br s, 1H), 2,68 (ddd, J=18,9, 4,6, 1,7 Hz, 1H), 1,89 (br s, 1H), 1,77 (br s, 1H), 1,5 (br s, 2H) Phương pháp LC 1: 1,95 phút	
115	(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm, 7,29 (m, 5H), 7,11 (d, J=6,1 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,32 (dd, J=12,0, 4,6 Hz, 1H), 4,49 (dd, J=18,6, 14,4 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,5 (dd, J=18,6, 12,3 Hz, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,2 (d, J=8,7 Hz, 1H), 2,9 (d, J=12,0, 1H), 2,68 (dd, J=18,8, 4,4 Hz, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,53 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 1,59 phút	366
116	(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm, 7,46 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=7,4, 7,2 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,4 Hz, 2H), 6,43 (d, J=1,9 Hz, 1H), 5,32 (dd, J=12,0, 4,6 Hz, 1H), 4,44 (br s, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,5 (ddd, J=18,9, 11,9, 1,2 Hz, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,22 (br s, 1H), 2,94 (br s, 1H), 2,68 (ddd, J=18,8, 4,6, 1,6 Hz, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,51 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 2,01 phút	366

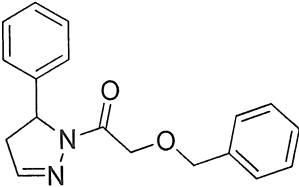
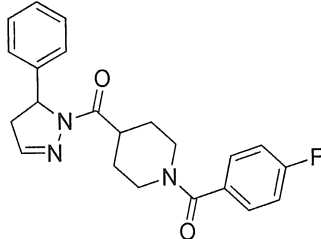
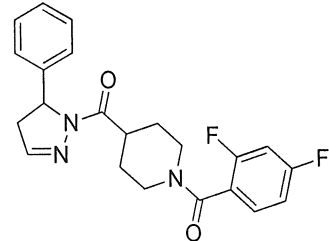
117	(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 7,74 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,32 (t, J=7,4 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 6,5 (d, J=2,3 Hz, 1H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1H), 4,60 (br s, 1H), 4,46 (d, J=10,2 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,49 (dd, J=18,3, 12,4 Hz, 1H), 3,38 (tt, J=11,5, 3,8 Hz, 1H), 3,2 (br s, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,67 (ddd, J=18,9, 4,6, 1,7 Hz, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,47 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 1,96 phút	366
118	(2-metyloxazol-4-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,37 (s, 1H), 7,32 (dd, J=7,4, 7,2 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,5 Hz, 1H), 4,56 (br s, 1H), 4,43 (br s, 1H), 3,49 (dd, J=18,8, 12,0 Hz, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,21 (br s, 1H), 2,86 (br s, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,88 (br s, 1H), 1,75 (br s, 1H), 1,47 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 2,02 phút	367

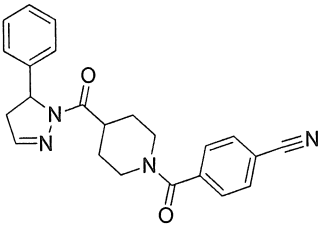
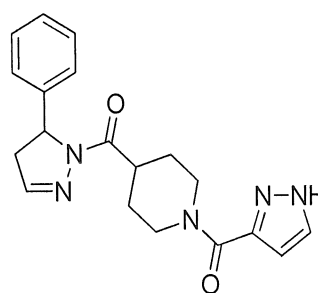
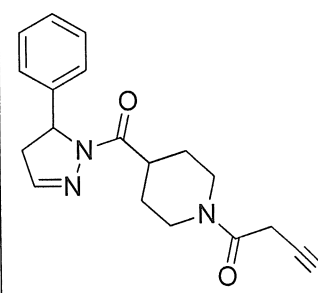
119	(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,63 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,32 (dd, J=7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,1 (d, J=7,2Hz, 2H), 5,31 (dd, J=11,8, 4,4 Hz, 1H), 5,2 (br s, 1H), 4,46 (br s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,49 (dd, J=18,7, 12,1 Hz, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,15 (br s, 1H), 2,83 (br s, 1H), 2,67 (dd, J=18,8, 3,2 Hz, 1H), 1,85 (d, J=11,2Hz, 1H), 1,73 (d, J=11,2 Hz, 1H), 1,46 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 1,49 phút	366
120	(2-metylthiazol-4-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,87 (s, 1H), 7,32 (t, J=7,4 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1H), 4,43 (br s, 1H), 4,41 (br s, 1H), 3,49 (dd, J=18,3, 12,6 Hz, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,18 (br s, 1H), 2,9 (br s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,5 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 2,10 phút	383
121	(1-(4-metylpicolinoyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,42 (d, J= 4,9 Hz, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (t, J=7,8 Hz, 2H), 5,31 (dd, J=11,6, 3,8 Hz, 1H), 4,48 (d, J=9,3 Hz, 1H), 3,67 (d, J=11,6 Hz, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,67 (dt, J=18,8, 3,2	377

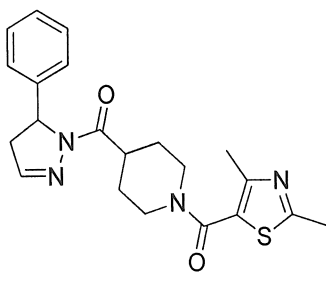
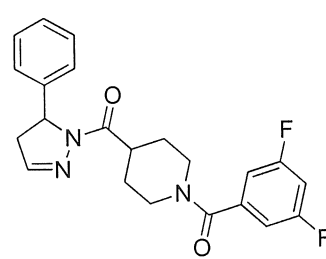
			Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,51 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 2,03 phút	
122	(5-methylthiophen-2-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,32 (t, J=7,4 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,18 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 6,81 (d, J=2,7 Hz, 1H), 5,32 (dd, J=18,3, 12,4 Hz, 1H), 4,26 (d, J=10,1, 2H), 3,50 (dd, J=18,3, 12,4 Hz, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,10 (br s, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,89 (d, J=11,4 Hz, 1H), 1,77 (d, J=12,7 Hz, 1H), 1,52 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 2,43 phút	382
123	(1-(1H-pyrazol-4-carbonyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,15 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,32 (dd, J=7,8, 7,0 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=12,0, 4,6Hz, 1H), 4,25 (br s, 2H), 3,49 (ddd, J=18,9, 11,9, 1,5 Hz, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,90 (br s, 2H), 2,68 (ddd, J=18,9, 4,6, 1,7 Hz, 1H), 1,87 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,75 (d, J=11,4 Hz, 1H), 1,49 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 3,16 phút	352

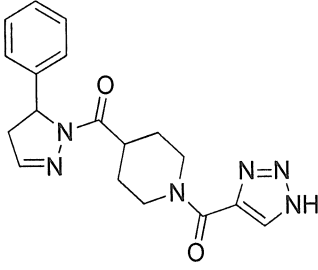
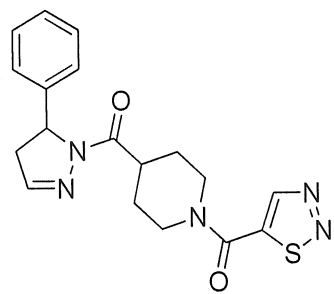
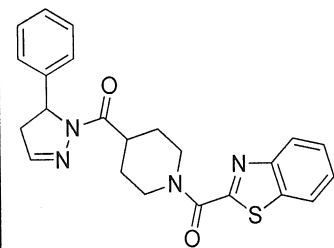
124	(2-methylthiazol-5-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,88 (s, 1H), 7,32 (dd, J=7,6, 7,0 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=12,0, 4,6 Hz, 1H), 4,2 (br s, 2H), 3,49 (ddd, J=18,8, 11,9, 1,5 Hz, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,12 (br s, 2H), 2,68 (ddd, J=18,8, 4,6, 1,6 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,9 (d, J=11,6 Hz, 1H), 1,78 (d, J=11,4 Hz, 1H), 1,52 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 2,07 phút	383
125	isothiazol-5-yl(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,6 (d, J=1,74 Hz, 1H), 7,62 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=7,6, 7,0 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,41 (br s, 1H), 3,8 (br s, 1H), 3,49 (ddd, J=18,9, 11,9, 1,4 Hz, 1H), 3,39 (tt, J=11,3, 3,8 Hz, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,68 (ddd, J=18,9, 4,6, 1,4 Hz, 1H), 1,84 (m, 2H) 1,55 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 2,11 phút	369
126	(2-metyloxazol-5-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,52 (s, 1H), 7,32 (dd, J=7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,0 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1H), 4,26 (br s, 2H), 3,52 (ddd, J=18,8, 12,0, 1,5 Hz, 1H),	367

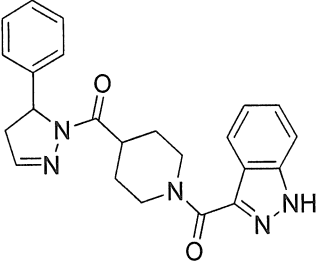
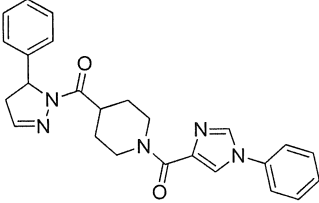
	yl)metanon		3,39 (tt, J=11,9, 3,9 Hz, 1H), 3-3,25 (br s, 2H), 2,68 (ddd, J=18,8, 4,6, 1,5 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,91 (d, J=11,3 Hz, 1H), 1,79 (d, J=11,3 Hz, 1H), 1,52 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 1,98 phút	
127	(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,03 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,32 (dd, J=7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, 7,2 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,24 (br s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,49 (ddd, J=18,8, 12,0, 1,5 Hz, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,02 (br s, 2H), 2,67 (ddd, J=18,8, 4,9, 1,5 Hz, 1H), 1,87 (d, J=11,8 Hz, 1H), 1,75 (d, J=11,4 Hz, 1H), 1,48 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 1,90 phút	366
128	(5-metylisoxazol-3-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,32 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,31 (dd, J=12,0, 4,5 Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,50 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 2,20 phút	412 (M+ HCO ₂ H ⁺)

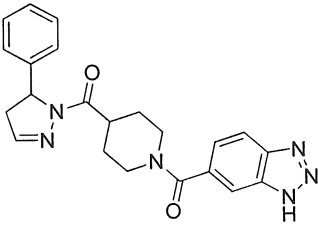
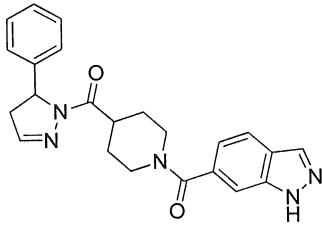
129	2-(benzyloxy)-1-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)etanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,35 (m, 6H), 7,28 (m, 2H), 7,22 (t, J=1,5 Hz, 1H), 7,16 (m, 2H), 5,34 (dd, J=11,9, 4,8 Hz, 1H), 4,54 (d, J=3,6 Hz, 2H), 4,48 (syst AB, 2H), 3,47 (ddd, J= 18,9, 12,0, 1,7 Hz, 1H), 2,69 (ddd, J=18,9, 4,9, 1,9 Hz, 1H)	295
130	(1-(4-flobenzoyl) piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,45 (m, 2H), 7,32 (dd, J=7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,25 (m, 4H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=12,0, 4,6 Hz, 1H), 4,44 (br s, 1H), 3,59 (br s, 1H), 3,49 (ddd, J= 18,8, 12,0, 1,3 Hz, 1H), 3,37(m, 1H), 3,13 (br s, 1H), 2,92 (br s, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,50 (m, 2H)	380
131	(1-(2,4-diflobenzoyl) piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,47 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,10 (t, J= 7,5Hz, 2H), 5,31 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,45 (m, 3H), 3,16 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 1,80(m, 2H), 1,48 (m, 2H)	398

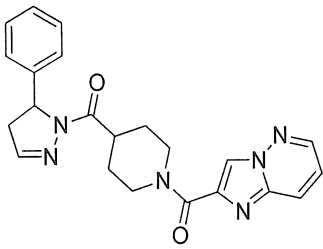
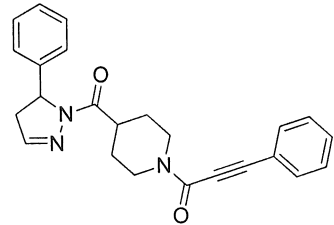
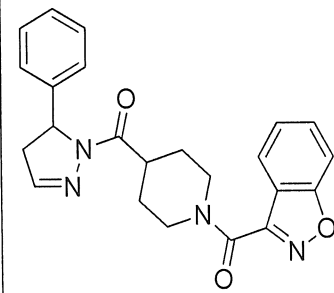
132	4-(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-carbonyl)benzonitril		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,91 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 br s, 2H), 5,31 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,44 (br s, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,15 (br s, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,51 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 2,28 phút	387
133	(1-(1H-pyrazol-3-carbonyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,13 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,32 (t, J=7,4 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,4 Hz, 2H), 6,53 (d, J=2,3 Hz, 1H), 5,32 (dd, J=12,0, 4,6 Hz, 1H), 4,62 (br s, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,49 (ddd, J=18,8, 11,8, 1,2 Hz, 1H), 3,39 (tt, J=11,4, 3,8 Hz, 1H), 3,20 (br s, 1H), 2,86 (br s, 1H), 2,67 (ddd, J=18,9, 4,5, 1,5 Hz, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,50 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 1,84 phút	352
134	3-oxo-3-(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)propanonitril		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,32 (dd, J=7,4, 7,2 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,04 (Syst AB, J=18,9, 2H), 3,66 (d, J=12,1 Hz, 1H), 3,49 (dd, J=18,9, 12,1 Hz, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,7 (m, 2H), 1,84 (t, J=14,4 Hz, 1H),	325

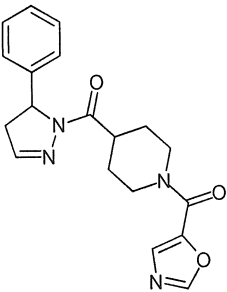
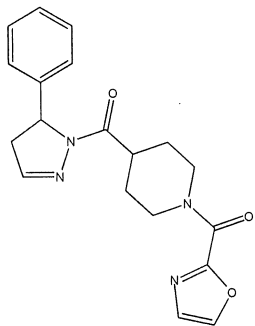
			1,73 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,37 (m, 1H) Phương pháp LC 1: 1,86 phút	
135	(2,4-dimethylthiazol-5-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,32 (dd, J=7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,02 (d, J=7,0 Hz, 2H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1H), 4,02 (br s, 2H), 3,49 (ddd, J=18,9, 12,0, 1,5 Hz, 1H), 3,38 (tt, J= 11,4, 3,8 Hz, 1H), 3,07 (br s, 2H), 2,68 (ddd, J=18,9, 4,7, 1,7 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,88 (d, J=11,6Hz, 1H), 1,76 (d, J=12,7Hz, 1H), 1,45 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 2,09 phút	397
136	(1-(3,5-diflobenzoyl) piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,34 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,21 Hz, 2H), 5,31 (dd, J=12,0, 4,6 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,49 (dd, J=18,9, 11,9 Hz, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,53 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 2,49 phút	398

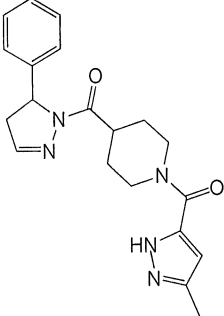
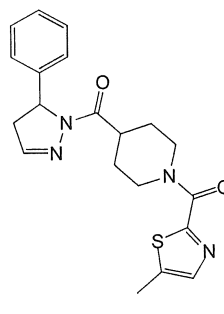
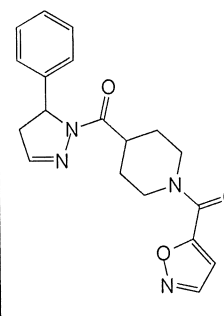
137	(1-(1H-1,2,3-triazol-4-carbonyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,26 (s, 1H), 7,32 (dd, J=7,4, 7,2 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,4 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,48 (d, J=13,1 Hz, 1H), 3,49 (ddd, J=18,8, 11,8, 1,2 Hz, 1H), 3,41 (tt, J=11,5, 3,8 Hz, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,68 (ddd, 18,9, 4,6, 1,8 Hz, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,51 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 1,85 phút	353
138	(1-(1,2,3-thiadiazol-5-carbonyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,21 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 5,32 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1H), 4,44 (dd, J=12,0 Hz*2, 1H), 3,58 (br s, 1H), 18,8, 12,0, 1,1 Hz, 1H), 3,38 (tt, J=11,2, 3,8 Hz, 1H), 3,23 (dd, J=11,3 Hz*2, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,58 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 2,11 phút	370
139	benzo[d]thiazol-2-yl(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,1 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,52 (dtd, J=21,3, 6,60, 6 Hz, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 5,40 (dd, J=12,0, 4,7 Hz, 1H), 5,32 (d, J=13,5 Hz, 1H), 4,7 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,85	419

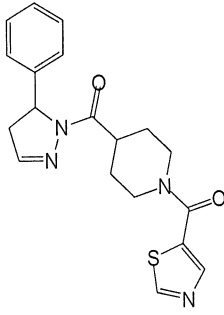
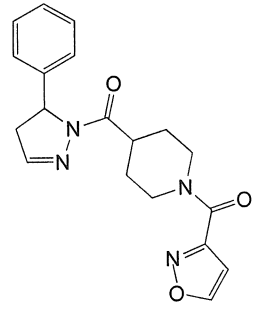
			(ddd, J=18,8, 4,9, 1,7 Hz, 1H), 1,75-2,15 (m, 4H) Phương pháp LC 1: 2,68 phút	
140	(1-(1H-indazol-3-carbonyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,47 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,11 (d, J=6,8 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,61 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,68 (ddd, J=18,8, 4,4, 1,3 Hz, 1H), 1,86 (m, 2H), 1,56 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 2,23 phút	402
141	(1-phenyl-1H-imidazol-4-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,33 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,19 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,55 (dd, J=8,4, 7,6 Hz, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,33 (dd, J=7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=12,0, 4,6 Hz, 1H), 5,08 (br s, 1H), 4,48 (br s, 1H), 3,50 (ddd, J=18,8, 12,0, 1,5 Hz, 1H), 3,41 (tt, J=11,5, 3,8 Hz, 1H), 3,23 (br s, 1H), 2,87 (br s, 1H), 2,68 (ddd, J=18,8, 4,7, 1,7 Hz, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,52 (m, 2H)	428

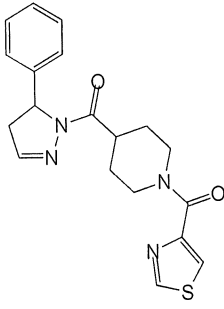
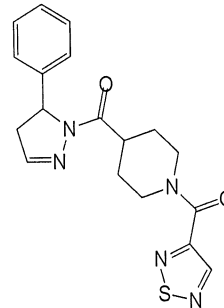
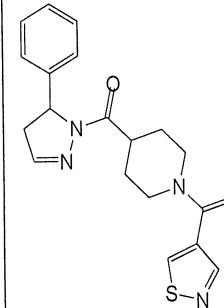
			Phương pháp LC 1: 2,23 phút	
142	(1-(1H-benzo[d][1,2,3] triazol-6-carbonyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,94 (s, 2H), 7,43 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,4Hz, 2H), 5,32 (dd, J=12,0, 4,6 Hz, 1H), 4,48 (br s, 1H), 3,62 (br s, 1H), 3,44 (m, 3H), 3,16 (br s, 1H), 2,97 (br s, 1H), 2,67 (ddd, J= 18,8, 4,7, 1,7 Hz, 1H), 1,45-1,95 (m, 4H) Phương pháp LC 1: 1,96 phút	403
143	(1-(1H-indazol-6-carbonyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,23 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,58 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J= 8,9, 7,6 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,37 (br s, 1H), 3,83 (br s, 1H), 3,49 (ddd, J=18,8, 11,8, 1,3 Hz, 1H), 3,38 (tt, J=11,4, 3,7 Hz, 1H), 3,05 (br s, 2H), 2,67 (ddd, J=18,8, 4,6, 1,5 Hz, 1H), 1,86 (br s, 1H), 1,73 (br s, 1H), 1,53 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 2,03 phút	402

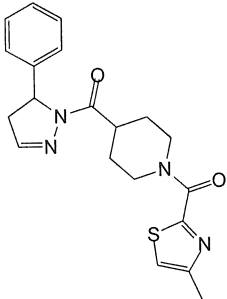
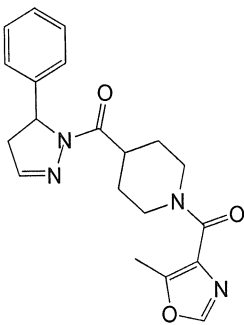
144	imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,59 (dd, J=4,4, 1,5 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,4 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,86 (br s, 1H), 4,51 (d, J=10,8 Hz, 1H), 3,49 (dd, 18,8, 11,96 Hz, 1H), 3,42 (tt, J=11,4, 3,8 Hz, 1H), 3,28 (br s, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,68 (ddd, J=18,9, 4,5, 1,5 Hz, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,55 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 1,98 phút	403
145	3-phenyl-1-(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)prop-2-yn-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,63 (d, J=7Hz, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,4 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,50 (dd, J=18,9, 12,0 Hz, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,69 (ddd, J= 18,8, 4,6, 1,7 Hz, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,47 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 2,61 phút	386
146	benzo[d]isoxazol-3-yl(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,77 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,75 d, J=9,1 Hz, 1H), 7,49 (ddd, 9,11, 7,2, 0,8Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,12 (d, J=7,4 Hz, 2H), 5,33 (dd, J=11,9, 4,6Hz, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,48 (m, 3H), 3,10 (m, 1H), 2,67	403

			(ddd, J=18,8, 4,7, 1,7 Hz, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,60 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 2,48 phút	
147	oxazol-5-yl(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,53 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,32 (dd, J=7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,9, 4,5 Hz, 1H), 4,3 (m, 2H), 3,5 (ddd, J=18,8, 11,8, 1,1, 1H), 3,4 (m, 1H) 3 (m, 1H), 2,70 (ddd, J=18,8, 4,7, 1,7 Hz, 1H), 1,90 (d, J=12,3 Hz, 1H), 1,80 (d, J=12 Hz, 1H), 1,5 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 1,90 phút	353
148	oxazol-2-yl(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,28 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,12 (d, J=6,8 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,8, 4,2 Hz, 1H), 4,55 (d, J=12 Hz, 1H), 4,42 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,42 (m, 3H), 2,98 (m, 1H), 2,68 (d, J=18 Hz, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,50 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 2,02 phút	353

149	(3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,79 (s, 1H), 7,32 (dd, J=7,4, 7,2 Hz, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,10 (d, J=7,2 Hz, 2H), 6,25 (s, 1H), 5,31 (dd, J=11,8, 4,4 Hz, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,45 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,50 (dd, J=18,6, 11,9 Hz, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,67 (dd, J=18,8, 3,23 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,47 (m, 2H)	366
150	(5-methylthiazol-2-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,68 (s, 1H), 7,32 (dd, J=7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,31 (dd, J=12,0, 4,7 Hz, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,50 (ddd, J=18,8, 7,0, 1,5 Hz, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,67 (ddd, J=18,8, 4,7, 1,7 Hz, 1H), 2,49 (d, J=1 Hz, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,52 (m, 2H)	383
151	isoxazol-5-yl(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,73 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,11 (d, J=7 Hz, 2H), 6,91 (d, J=1,7 Hz, 1H), 5,32 (dd, 11,8, 4,5 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,79 (d, J=12,34 Hz, 1H), 3,50 (dd, J= 12,1, 18,6 Hz, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,68 (dd,	353

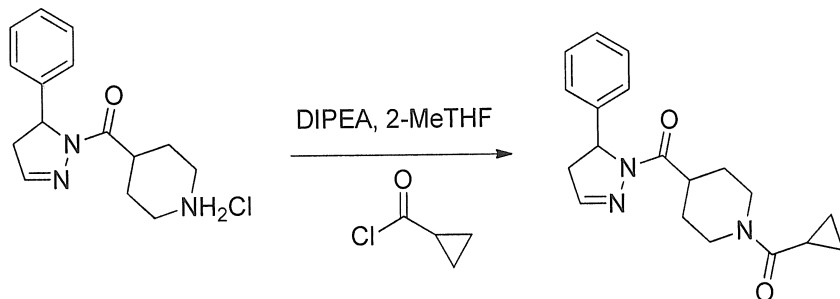
			$J=3,1, 17,5 \text{ Hz, 1H), 1,86 (m, 2H), 1,53 (m, 2H)}$ Phương pháp LC 1: 2,06 phút	
152	(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(thiazol-5-carbonyl)piperidin-4-yl)metanon		$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO-}d_6) \delta \text{ ppm 9,22 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,32 (dd, } J=7,4, 7,2 \text{ Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,10 (d, } J=7,2 \text{ Hz, 2H), 5,32 (dd, } J=11,8, 4,4 \text{ Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,68 (dd, } J=18,9, 3,3 \text{ Hz, 1H), 1,91 (d, } J=11,2 \text{ Hz, 1H), 1,78 (d, } J=11,2 \text{ Hz, 1H), 1,55 (m, 2H)}$ Phương pháp LC 1: 1,96 phút	369
153	isoxazol-3-yl(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon		$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO-}d_6) \delta \text{ ppm, 9,07 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (brs, 2H), 7,11 (dd, } J=12,6, 5,7 \text{ Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,32 (dd, } J=11,6, 3,8 \text{ Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,50 (m, 2H)}$ Phương pháp LC 1: 2,08 phút	353

154	(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(thiazol-4-carbonyl)piperidin-4-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,16 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,13 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=14,2, 7,0 Hz 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,4 Hz, 2H), 5,31 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,49 (dd, J=19, 12 Hz 1H), 3,39 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,52 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 1,97 phút	369
155	(1-(1,2,5-thiadiazol-3-carbonyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,08 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,11 (dd, J=13,6 6,8 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,7, 3,9 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,50 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 2,18 phút	370
156	isothiazol-4-yl(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,26 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,32 (dd, J=14,8, 7,4 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=12, 4,6 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,55-3,35 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,68 (ddd, J=19, 4,7, 1,7 Hz, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,55 (m, 2H)	369

			Phương pháp LC 1: 2,02 phút	
157	(4-methylthiazol-2-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 7,56 (s, 1H), 7,32 (dd, J=14,8, 7,2 Hz, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,11 (d, J=7 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 5,19 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,49 (dd, J= 18,4, 11,6 Hz, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,68 (ddd, J=18,7, 4,5, 1,5 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2-1,75 (m, 2H), 1,53 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 2,35 phút	383
158	(5-metyloxazol-4-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆)δppm 8,30 (s, 1H), 7,32 (dd, J=14,8, 7,2Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,1 (d, 7,4 Hz, 2H), 5,31 (dd, 11,9, 4,5 Hz, 1H), 4,41 (d, J=12,1 Hz, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,67 (dd, J=18,8, 3,2 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,49 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 2,02 phút	367

Ví dụ 159

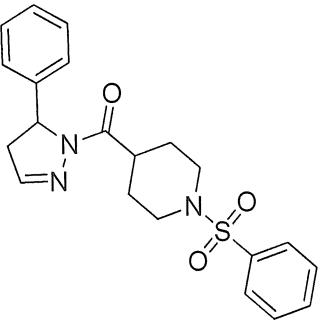
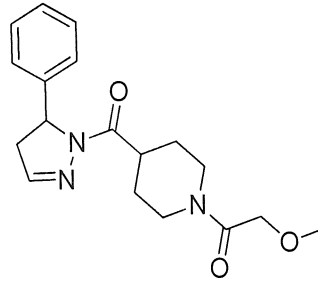
(1-(xyclopropancarbonyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon

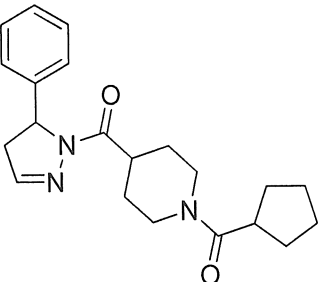
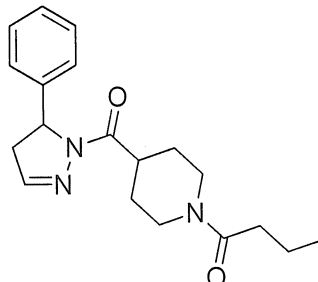


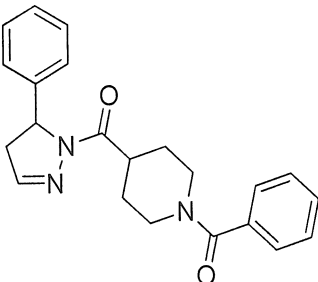
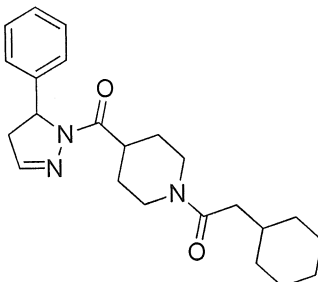
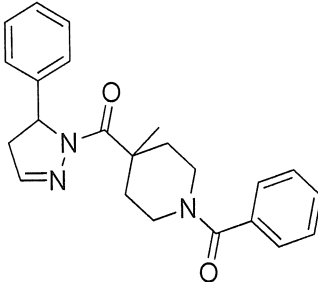
Dung dịch chứa (5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(piperidin-4-yl)metanon, hydroclorua (200mg, 0,681mmol) trong 2-MeTHF (8ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung DIPEA nguyên chất (0,357ml, 2,042mmol) sau đó được bổ sung xyclopropancarbonyl clorua nguyên chất (0,093ml, 1,021mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. EtOAc (25ml) được bổ sung và được rửa bằng HCl 0,5M (25ml), NaHCO₃ (25ml) và nước muối (25ml), được làm khô bằng natri sulfat và được làm bay hơi trong chân không để thu được chất dầu không màu. Chất cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica, EtOAc/CyH 0/100 đến 100/0) để thu được sản phẩm mong muốn tinh khiết ở dạng chất dầu. Sản phẩm này được kết tủa trong diisopropyl ete để thu được hợp chất nêu ở đề mục (142mg, 0,436mmol, 64,1, độ tinh khiết: >95% bằng LCMS, độ thu hồi: 64%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (m/z) 326 (M+H⁺), thời gian lưu: 2,09 phút, phương pháp 1 5V.

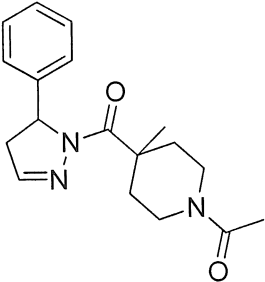
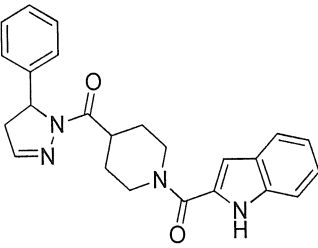
Các hợp chất sau đây được tổng hợp theo cách tương tự. Axyl clorua được thay thế cho sulfonyl clorua cho (5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(phenylsulfonyl)piperidin-4-yl)metanon và cho axetyl anhydrua cho 1-(4-metyl-4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon.

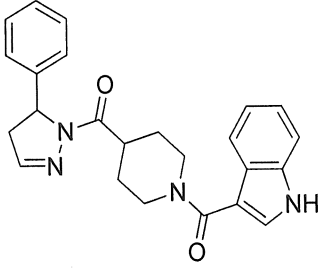
Ví dụ	Tên	Cấu trúc	¹ H NMR LC: thời gian lưu (phút)	MS (M+H) ⁺
-------	-----	----------	---	--------------------------

160	(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(phenylsulfonyl)piperidin-4-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,73 (m, 3H), 7,65 (dd, J=7,6, 7,0 Hz, 2H), 7,31 (dd, J=7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,08 (m, 2H), 5,27 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,45 (ddd, J=18,9, 11,9, 1,4 Hz, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,64 (ddd, J=18,9, 4,7, 1,8 Hz, 1H), 2,39 (tdd, J=11,6, 8,5, 2,7 Hz, 2H), 1,75-1,90 (m, 2H), 1,54 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 2,57 phút	398
161	2-metoxi-1-(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,32 (dd, J=7,6, 7,2, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J= 7,4 Hz, 2H), 5,31 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,31 (br s, 1H), 4,06 (dd, J=16,3, 13,4 Hz, 2H), 3,78 (d, J=13,3 Hz, 1H), 3,49 (dd, J=18,4, 12,3 Hz, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,42 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 1,87 phút	330

162	(1-(cyclopentancarbonyl) piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,32 (dd, J=7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,10(d, J=7,6 Hz, 2H), 5,31 (dd, J=11,8, 44,6 Hz, 1H), 4,38 (br s, 1H), 3,99(d, J=13,5 Hz, 1H), 3,49 (dd, 18,8, 11,9 Hz, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,96(m, 1H), 2,66 (m, 2H), 1,2-1,9 (m, 12H) Phương pháp LC 1: 2,41 phút	354
163	1-(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)butan-1-on		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,32 (dd, J=7,6, 7,0 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,1 (d, J=7,6 Hz, 2H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,7 Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,88 (d, J=13,5 Hz, 1H), 3,49 (dd, J=18,8, 12,9 Hz, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,83 (d, J=12,5 Hz, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,49 (q, J=7,4 Hz, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,87 (t, J=7,4 Hz, 3H) Phương pháp LC 1: 2,18 phút	328

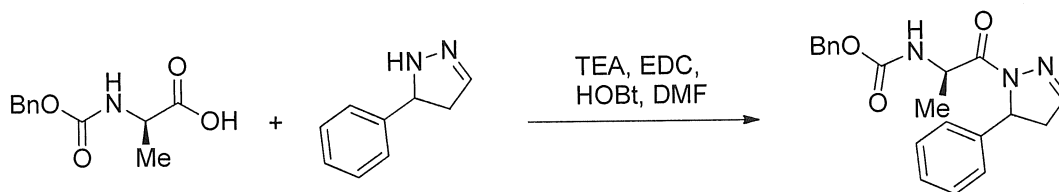
164	(1-benzoylpiperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,43 (m, 3H), 7,35 (m, 4H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,4 Hz, 2H), 5,31 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,45 (br s, 1H), 3,6 (br s, 1H), 3,49 (ddd, 18,8, 11,9, 1,3 Hz, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,13 (br s, 1H), 2,91 (br s, 1H), 2,67 (ddd, 18,8, 4,5, 1,7 Hz, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,50 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 2,32 phút	362
165	2-cyclohexyl-1-(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,32 (dd, J=7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,10 (d, J=7,6 Hz, 2H), 5,30 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,90 (d, J=13,8 Hz, 1H), 3,49 (dd, J=18,8, 12,0 Hz, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,81 (d, J=13,2 Hz, 1H), 1,64 (m, 7H), 0,9-1,5 (m, 7H) Phương pháp LC 1: 2,67 phút	382
166	(1-benzoyl-4-methylpiperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,43 (m, 3H), 7,34 (m, 4H), 7,24 (m, 2H), 7,12 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,36 (dd, J= 11,8, 4,6 Hz, 1H), 3,95 (br s,	376

			1H), 3,43 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,58 (ddd, J=18,8, 6,3, 1,7 Hz, 1H), 2,26 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,36 (s, 3H) Phương pháp LC 1: 2,57 phút	
167	1-(4-metyl-4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 7,33 (dd, J=7,6, 7,4 Hz, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,8 Hz, 2H), 5,36 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,95 (d, J= 7,4 Hz, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,33 (d, J=2,7 Hz, 3H) Phương pháp LC 1: 2,12 phút	314
168	(1-(1H-indol-2-carbonyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,56 (s, 1H), 7,60 (d, J= 8 Hz, 1H), 7,41 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,12 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,76 (d, J=1,5 Hz, 1H), 5,33 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,68 (ddd, J=19,0, 4,6, 1,5 Hz, 1H), 1,94 (d, J=12Hz, 1H), 1,81 (d,	401

			$J=11,6\text{ Hz, 1H), 1,56 (m, 2H)}$ Phương pháp LC 1: 2,48 phút	
169	(1-(1H-indol-3-carbonyl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO-}d_6\text{) } \delta\text{ ppm}$ 11,59 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66 (d, $J=2,7\text{ Hz, 1H}$), 7,62 (d, $J=7,8\text{ Hz, 1H}$), 7,44 (d, $J=8\text{ Hz, 1H}$), 7,32 (t, $J=7,4\text{ Hz, 2H}$), 7,24 (m, 2H), 7,11 (m, 4H), 5,32 (dd, $J=12,0, 4,6\text{ Hz, 1H}$), 4,28 (d, $J=10,8\text{ Hz, 2H}$), 3,49 (dd, $J=18,3, 12,4\text{ Hz, 1H}$), 3,05 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,52 (m, 2H)	401
			Phương pháp LC 1: 2,29 phút	

Ví dụ 170

benzyl ((2*R*)-1-oxo-1-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)carbamat

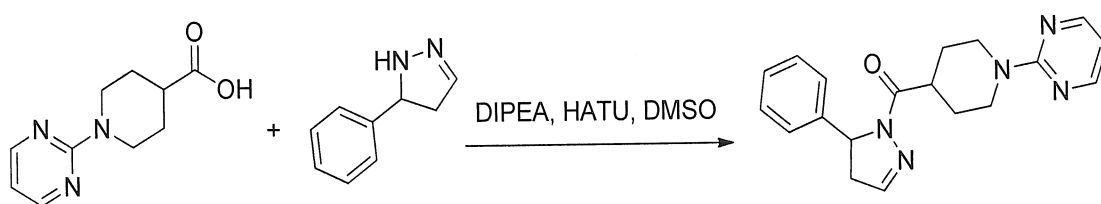


Dung dịch chứa 5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol (500mg, 3,42mmol) trong DMF (10ml) ở nhiệt độ phòng được bổ sung axit (*R*)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)propanoic (763mg, 3,42mmol), EDC (983mg,

5,13mmol), và HOBt (786mg, 5,13mmol) sau đó được bổ sung TEA (1,073ml, 7,70mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Khi phản ứng này hoàn thành theo TLC (sử dụng 5% MeOH trong DCM), hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước lạnh (20ml) và được chiết bằng DCM (2 lần, mỗi lần 20ml). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (10ml) sau đó được rửa bằng nước muối và được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được chất thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cột silica gel (100-200mesh) và được rửa giải bằng Hex/EtOAc. Các phân đoạn thu gom được: từ 15-20% được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn benzyl ((2R)-1-oxo-1-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)carbamate (43mg, 0,119mmol, hiệu suất 3,48%) ở dạng chất gồm màu vàng. MS (m/z) 352 (M+H⁺). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 7,45 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,17 - 7,40 (m, 9 H) 7,11 (d, J=7,07 Hz, 2 H) 5,31 (dd, J=11,87, 4,80 Hz, 1 H) 5,00 (s, 2 H) 4,81 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 3,50 (ddd, J=18,95, 12,00, 1,39 Hz, 1 H) 2,69 (ddd, J=18,95, 4,80, 1,52 Hz, 1 H) 1,29 (d, J=7,33 Hz, 3 H)

Ví dụ 171

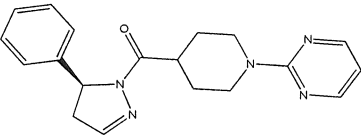
(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon

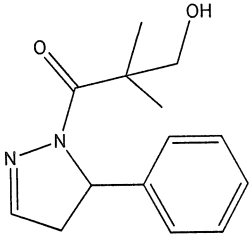
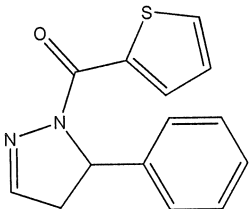
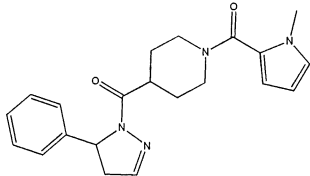


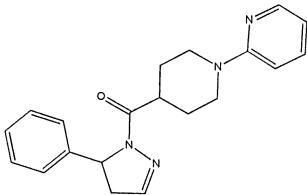
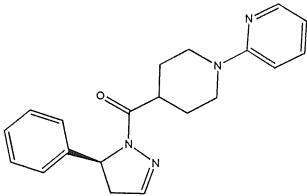
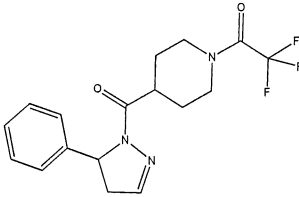
Trong lọ dung dịch chứa axit 1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-carboxylic (312mg, 1,51mmol) trong DMSO (1ml) được bổ sung DIPEA (0,478ml, 2,74mmol) tiếp đó được bổ sung 5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol (200mg, 1,37mmol) và sau đó HATU (780mg, 2,052mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ sau đó được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và

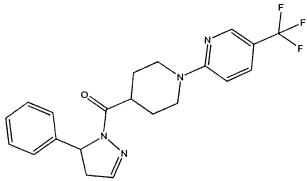
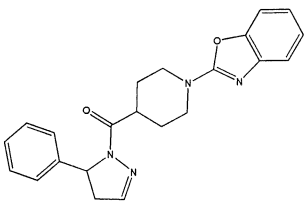
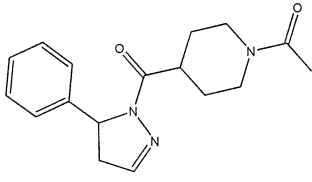
được cô. Hỗn hợp đã được cô được hòa tan trong DMSO và được tinh chế bằng HPLC điều chế. Các phân đoạn tinh khiết được phân tách và được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (65mg, 9,6%). Điểm mấu chốt của phản ứng này là bổ sung HATU cuối cùng. MS (m/z) 336 ($M+H^+$). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,39 - 1,60 (m, 2 H), 1,72 - 1,96 (m, 2 H), 2,68 (ddd, $J=19,0, 4,7, 1,6$ Hz, 1 H), 2,99 - 3,14 (m, 2 H), 3,35 - 3,56 (m, 2 H), 4,56 - 4,68 (m, 2 H), 5,31 (dd, $J=11,9, 4,6$ Hz, 1 H), 6,67 (t, $J=4,8$ Hz, 1 H), 7,08 - 7,16 (m, 2 H), 7,22 - 7,36 (m, 4 H), 8,40 (d, $J=4,8$ Hz, 2 H)

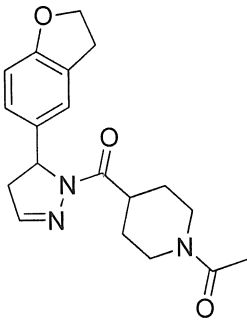
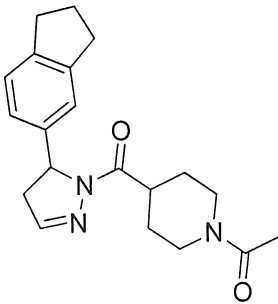
Các hợp chất sau đây được tổng hợp theo cách tương tự. LiOH có thể được thay thế cho KOH trong một số trường hợp. Một số hợp chất đã qua phân tách bất đối bằng HPLC pha đảo để tách chất đồng phân đối hình riêng rẽ. HATU được thay thế bằng PyBROP trong ví dụ (5-(4-(diflometoxy)phenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(5-flopyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon. DMSO có thể được thay thế bằng DCM, 2-MeTHF hoặc DMF.

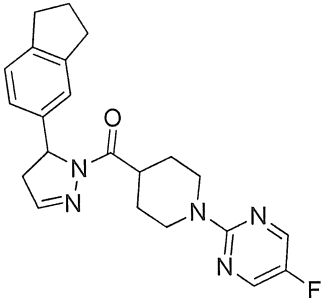
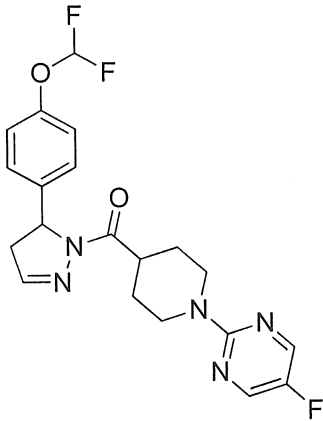
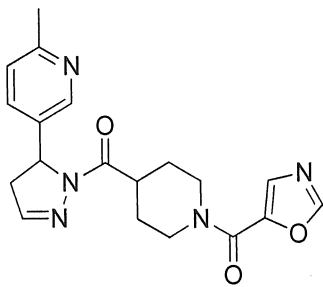
Ví dụ	Tên	Cấu trúc	1H NMR LC thời gian lưu (phút)	MS ($M+H$) $^+$
172	(S)-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon		1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,34 (d, $J=4,8$ Hz, 2H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,07-7,13 (m, 2H), 6,59 (t, $J=4,8$ Hz, 1H), 5,31 (dd, $J=11,9, 4,5$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J=13,1$ Hz, 2H), 3,49 (ddd, $J=18,9, 11,9, 1,5$ Hz, 1H), 3,35-3,43 (m, 1H), 2,92-3,03 (m, 2H), 2,63-2,72 (m, 1H), 1,87 (d, $J=11,4$ Hz, 1H), 1,75 (d, $J=11,1$ Hz, 1H), 1,35-1,54 (m, 2H)	336

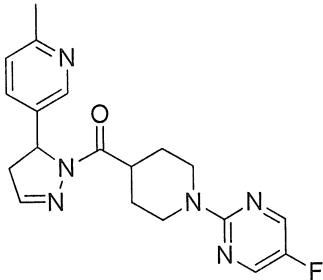
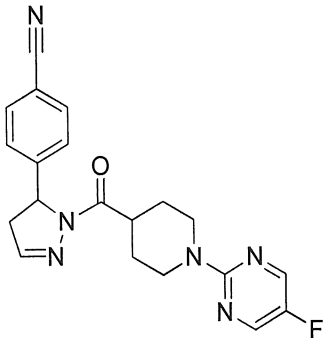
173	3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on 2,2,2-trifloaxetat		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,17 (s, 3 H), 1,20 (s, 3 H), 2,51 - 2,58 (m, 1 H), 3,32 - 3,43 (m, 1 H), 3,61 - 3,71 (m, 2 H), 3,98 - 4,03 (m, 1 H), 5,32 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1 H), 7,08 - 7,34 (m, 6 H)	247
174	(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(thiophen-2-yl)metanon 2,2,2-trifloaxetat		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,77 (ddd, J=19,0, 4,7, 1,6 Hz, 1 H), 3,56 (ddd, J=19,0, 11,8, 1,6 Hz, 1 H), 5,52 (dd, J=11,8, 4,7 Hz, 1 H), 7,12 - 7,47 (m, 7 H), 7,87 (dd, J=5,1, 1,3 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J=3,8, 1,3 Hz, 1 H)	257
175	(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)metanon 2,2,2-trifloaxetat		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,39 - 1,58 (m, 2 H), 1,70 - 1,79 (m, 1 H), 1,83 - 1,93 (m, 1 H), 2,66 (ddd, J=19,0, 4,6, 1,5 Hz, 1 H), 2,93 - 3,12 (m, 2 H), 3,31 - 3,41 (m, 1 H), 3,48 (ddd, J=18,9, 11,9, 1,3 Hz, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 4,23 - 4,37 (m, 2 H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,8 Hz, 1 H), 6,01 (dd, J=3,7, 2,7 Hz, 1 H), 6,26 (dd, J=3,7, 1,6 Hz, 1 H), 6,84 - 6,89 (m, 1 H), 7,07 - 7,16 (m, 2 H), 7,19 - 7,36 (m, 4 H)	365

176	(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon 2,2,2-trifloaxetat		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,51 - 1,73 (m, 2 H), 1,78 - 1,91 (m, 1 H), 1,92 - 2,04 (m, 1 H), 2,69 (ddd, J=19,0, 4,6, 1,8 Hz, 1 H), 3,19 - 3,34 (m, 2 H), 3,39 - 3,57 (m, 2 H), 4,14 - 4,27 (m, 2 H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1 H), 6,84 - 6,91 (m, 1 H), 7,06 - 7,15 (m, 2 H), 7,18 - 7,40 (m, 5 H), 7,87 - 7,95 (m, 1 H), 8,02 (dd, J=5,9, 1,4 Hz, 1 H)	335
177	(S)-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,51 - 1,73 (m, 2 H), 1,78 - 1,91 (m, 1 H), 1,92 - 2,04 (m, 1 H), 2,69 (ddd, J=19,0, 4,6, 1,8 Hz, 1 H), 3,19 - 3,34 (m, 2 H), 3,39 - 3,57 (m, 2 H), 4,14 - 4,27 (m, 2 H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1 H), 6,84 - 6,91 (m, 1 H), 7,06 - 7,15 (m, 2 H), 7,18 - 7,40 (m, 5 H), 7,87 - 7,95 (m, 1 H), 8,02 (dd, J=5,9, 1,4 Hz, 1 H) Phương pháp LC 3: 0,53 phút	335
178	2,2,2-triflo-1-(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,37 - 1,63 (m, 2 H), 1,78 - 2,05 (m, 2 H), 2,68 (ddd, J=19,0, 4,6, 1,3 Hz, 1 H), 2,95 - 3,12 (m, 1 H), 3,30 - 3,56 (m, 3 H), 3,81 - 3,93 (m, 1 H),	354

	2,2,2-trifloaxetat		4,20 - 4,34 (m, 1 H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1 H), 7,07 - 7,16 (m, 2 H), 7,19 - 7,40 (m, 4 H)	
179	(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon 2,2,2-trifloaxetat		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,39 - 1,65 (m, 2 H), 1,71 - 1,98 (m, 2 H), 2,68 (ddd, J=18,9, 4,6, 1,8 Hz, 1 H), 2,97 - 3,15 (m, 2 H), 3,35 - 3,59 (m, 2 H), 4,36 - 4,49 (m, 2 H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1 H), 6,98 (d, J=9,1 Hz, 1 H), 7,06 - 7,16 (m, 2 H), 7,18 - 7,40 (m, 4 H), 7,77 (dd, J=9,1, 2,5 Hz, 1 H), 8,34 - 8,45 (m, 1 H)	403
180	(1-(benzo[d]oxazol-2-yl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon 2,2,2-trifloaxetat		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,52 - 1,72 (m, 2 H), 1,78 - 2,02 (m, 2 H), 2,69 (ddd, J=19,0, 4,8, 1,8 Hz, 1 H), 3,19 - 3,44 (m, 3 H), 3,50 (ddd, J=19,0, 12,1, 1,5 Hz, 1 H), 4,09 - 4,23 (m, 2 H), 5,32 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1 H), 6,99 - 7,37 (m, 9 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H)	375
181	1-(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,21 - 1,58 (m, 2 H), 1,63 - 1,76 (m, 1 H), 1,77 - 1,88 (m, 1 H), 1,97 (s, 3 H), 2,55 - 2,74 (m, 2 H), 3,03 - 3,16 (m, 1 H), 3,24 - 3,37 (m, 1 H),	300

			3,42 - 3,56 (m, 1 H), 3,76 - 3,88 (m, 1 H), 4,28 - 4,43 (m, 1 H), 5,30 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1 H), 7,06 - 7,16 (m, 2 H), 7,20 - 7,37 (m, 4 H)	
182	1-(4-(5-(2,3-dihydrobenz o-furan-5- yl)-4,5- dihydro-1H- pyrazol-1- carbonyl)pip eridin-1- yl)etanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 7,22 (s, 1H), 6,96 (br s, 1H), 6,82 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,22 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,49 (t, J=8,6 Hz, 2H), 4,34 (br s, 1H), 3,81 (d, J=13,5 Hz, 1H), 3,44 (dd, J=18,6, 12,0 Hz, 1H), 3,27 (tt, J=11,4, 3,8 Hz, 1H), 3,13 (t, J=8,6 Hz, 2H), 3,09 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,47 (m, 2H) Phương pháp LC 1: 1,87 phút	342
183	1-(4-(5-(2,3-dihydro-1H- inden-5-yl)- 4,5-dihydro- 1H-pyrazol- 1- carbonyl)pip eridin-1- yl)etanon		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,16 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,0 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 5,33 (dd, J=11,8, 4,9 Hz, 1H), 4,56 t(J=13,5 Hz, 1H), 3,86 (d, J=12,1 Hz, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,87 (t, J=7,4 Hz, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,06 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,79 (m, 4H) Phương pháp LC 1: 2,25 phút	340

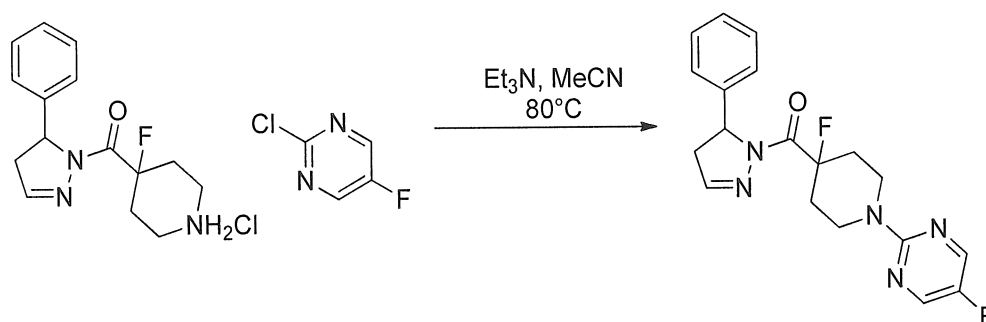
184	(5-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(5-flopyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d ₃) δ ppm 8,20 (s, 2H), 7,17 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,93 (d, J=7,8 Hz, 1H), 5,35 (dd, J=12,1, 5,1 Hz, 1H), 4,69 (m, 2H), 3,43 (ddd, J=18,8, 12,1, 1,7 Hz, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,87 (m, 4H), 2,81 (ddd, J=18,8, 4,9, 1,7 Hz, 1H), 2,06 (qt, J=7,4 Hz, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,76 (m, 2H)	394
185	(5-(4-(diflometoxy)phenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(5-flopyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,42 (s, 2H), 7,17 (m, 6H), 5,32 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,56 (d, J=12,9 Hz, 2H), 3,48 (dd, J=18,6, 12,1 Hz, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,0 (m, 2H), 2,68 (dd, J=18,4, 3,8 Hz, 1H), 1,87 (d, J=12,3 Hz, 1H), 1,75 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,46 (m, 2H)	420
186	(5-(6-metylpyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(oxazol-5-carbonyl)piperidin-4-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,53 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,39 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (d, J=8 Hz, 1H), 5,33 (dd, J=11,8, 4,7Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,50 (dd, J=18,6, 12,1 Hz,	368

			1H), 3,38 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,76 (dd, J=18,8, 3,4 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,88 (d, J=11,4Hz, 1H), 1,79 (d, J=12,0 Hz, 1H), 1,51 (br s, 1H)	
			Phương pháp LC 1: 0,77 phút	
187	(1-(5-flopyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)(5-(6-metylpyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 8,43 (s, 2H), 8,25 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J=2,3Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,2 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,8 Hz, 1H), 4,55 (m, 2H), 3,50 (ddd, J=18,9, 12,0, 1,3 Hz, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,75 (ddd, J=18,9, 4,9, 1,7 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,84 (d, J=11,2 Hz, 1H), 1,74 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,44 (m, 2H)	369
			Phương pháp LC 1: 1,49 phút	
188	4-(1-(1-(5-flopyrimidin-2-yl)piperidin-4-carbonyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)benzonitri l		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 8,43 (s, 2H), 7,8 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,31 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 5,39 (dd, J=12,0, 4,7 Hz, 1H), 4,56 (d, J=13,1 Hz, 2H), 3,52 (dd, J=18,7, 12,4 Hz, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,72 (dd, J=18,9, 4,0 Hz, 1H), 1,89 (d, J=12,1Hz, 1H), 1,75 (d, J=11,6Hz, 1H), 1,46 (m, 2H)	379

			Phương pháp LC 1: 2,50 phút	
--	--	--	-----------------------------	--

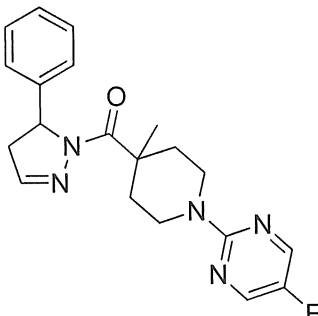
Ví dụ 189

(4-flo-1-(5-flopyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon



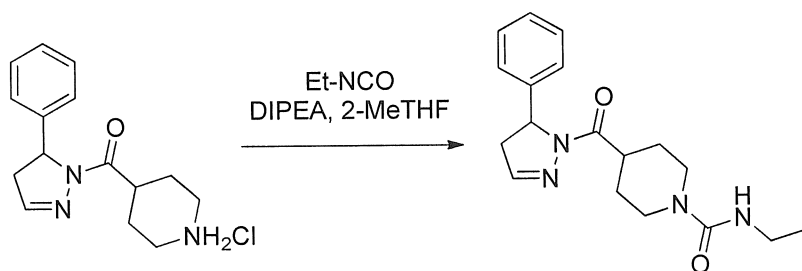
Huyền phù chứa (4-flopiperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon, hydroclorua (250mg, 0,802mmol), 2-clo-5-flopyrimidin (0,198ml, 1,604mmol) trong axetonitril (8ml) đã được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung Et₃N nguyên chất (0,447ml, 3,21mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 90°C qua đêm. HCl 0,5M (20ml) EtOAc (25ml) được bổ sung. Sau khi phân tách, lớp chứa nước được chiết bằng EtOAc (2 lần, mỗi lần 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulphat và được làm bay hơi trong chân không để thu được chất dầu không màu. Chất cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica EtOAc/CyH 0/100 đến 50/50) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (198mg, 0,533mmol, độ tinh khiết: >95% bằng LCMS, độ thu hồi: 66%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (m/z) 372 (M+H⁺), thời gian lưu: 2,67 phút, phương pháp 1 5V.

Hợp chất sau đây được tổng hợp theo cách tương tự. TEA được thay thế cho DIPEA.

Ví dụ	Tên	Cấu trúc	¹ H NMR LC thời gian lưu (phút)	MS (M+H) ⁺
190	(1-(5-flopyrimidin-2-yl)-4-methylpiperidin-4-yl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,41 (d, J=0,8 Hz, 2H), 7,32 (dd, J=7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,12 (d, 7,0 Hz, 2H), 5,37 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,4 (ddd, J=18,8, 11,8, 1,3 Hz, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,59 (ddd, J=18,8, 4,5, 1,7Hz, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,36 (s, 3H) Phương pháp LC 1: 2,93 phút	368

Ví dụ 191

N-etyl-4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-carboxamit

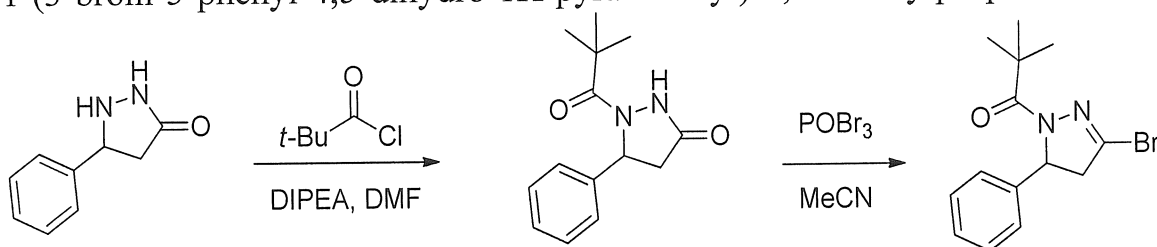


Huyền phù chứa (5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(piperidin-4-yl)metanon, hydroclorua (200mg, 0,681mmol) và DIPEA (0,178ml, 1,021mmol) trong 2-MeTHF (8ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung etyl isoxyanat nguyên chất (0,108ml, 1,362mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. HCl 0,5M (25ml) và EtOAc (30ml) được bổ sung. Sau khi phân tách, lớp chứa nước được chiết bằng EtOAc (2 lần, mỗi lần 30ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulphat và được làm bay hơi trong chân không để thu được chất dầu không màu.

Chất cần được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột [silica, (EtOH/EtOAc 1:4)/CyH 0/100 đến 100/0] để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất bột, chất bột này được kết tủa trong diethyl ete/diisopropyl ete để thu được chất rắn màu trắng (185mg, 0,563mmol, độ tinh khiết: >95% bằng LCMS, độ thu hồi: 83%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (m/z) 329 (M+H⁺), thời gian lưu: 1,92 phút, phương pháp 1 5V.

Ví dụ 192

1-(3-brom-5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on



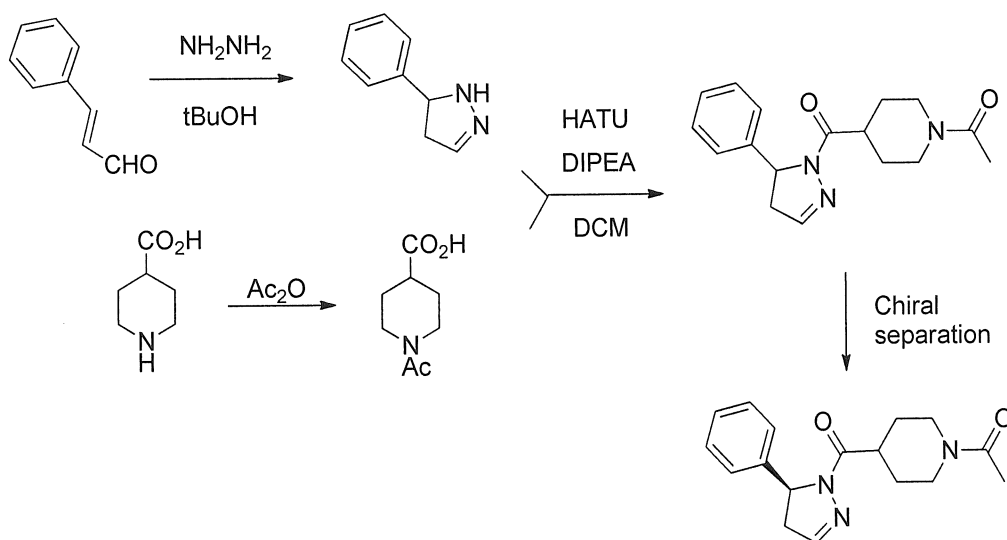
5-Phenylpyrazolidin-3-on (434mg, 2,68mmol) được hòa tan trong DMF (5ml) và hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C trong bồn nước đá. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung DIPEA (0,935ml, 5,35mmol) sau đó được bổ sung nhỏ giọt pivaloyl clorua (0,329ml, 2,68mmol). Hỗn hợp phản ứng này sau đó được khuấy trong 18 giờ, trong thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được cô trong chân không được phân bố giữa DCM (100ml) và nước (100ml), lớp chứa nước được phân tách và được rửa bằng lượng DCM khác (100ml). Các phân đoạn hữu cơ kết hợp sau đó được cô trong chân không để thu được chất dầu màu nâu/cam. Sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica, được rửa giải bằng EtOAc:xyclohexan (0-60% EtOAc), các phân đoạn thích hợp được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 5-phenyl-1-pivaloylpyrazolidin-3-on (84mg, 13%), MS (m/z) 247 (M+H⁺). Ngoài ra N'-pivaloylxinnamohydrazide (32mg, 5%) được phân tách là sản phẩm phụ.

Phospho oxybromua (54mg, 0,188mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-phenyl-1-pivaloylpyrazolidin-3-on (72mg, 0,292mmol) trong axetonitril (2ml) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu (85°C) trong môi trường

nitơ trong 1 giờ 50 phút. LCMS hiển thị đỉnh chính đối với sản phẩm và không chất ban đầu nào còn sót lại. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được phân bố giữa EtOAc (10ml) và dung dịch natri bicarbonat bão hòa (10ml). Phần chiết hữu cơ được làm khô (thủy tinh kị nước) và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn sau đó được đưa vào tinh chế bằng HPLC điều chế định hướng khối tự động (cột Sunfire C18) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (12mg, 0,039mmol, hiệu suất 13%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z) 310/312 ($M+H^+$). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,32 - 7,41 (m, 2 H) 7,23 - 7,32 (m, 1 H) 7,13 - 7,23 (m, 2 H) 5,52 (dd, $J=12,0, 5,1$ Hz, 1 H) 3,61(dd, $J=18,2, 11,9$ Hz, 1 H) 2,93 (dd, $J=18,2, 5,0$ Hz, 1 H) 1,34 (s, 9 H).

Ví dụ 193

1-(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon



Hydrazin monohydrat nguyên chất (17,07ml, 352mmol) được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu. Dung dịch chứa xinnamaldehyt (19,05ml, 141mmol) trong tert-butanol (40ml) được bổ sung từng giọt, và hỗn hợp này được hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi trong chân không để thu được chất dầu màu vàng. Chất cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (AcOEt/CyH 0-50%) để

thu được 5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol (11,645g, 80mmol, hiệu suất 56,6%) ở dạng chất dầu màu vàng. MS (m/z) 147 (M+H⁺).

Huyền phù chứa axit piperidin-4-carboxylic (5g, 38,7mmol) trong anhydrit axetic (36,5ml, 387mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ 130°C trong 3 giờ (hỗn hợp phản ứng này trở nên đồng nhất). Sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi trong chân không để thu được chất dầu màu nâu, sản phẩm này được kết tinh qua đêm. Chất rắn được tán trong iPr₂O và được lọc để thu được axit 1-axetyl piperidin-4-carboxylic (6,42g, 30,8mmol, hiệu suất 79%) ở dạng chất rắn màu kem. MS (m/z) 172 (M+H⁺).

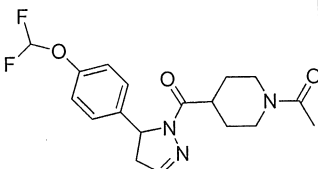
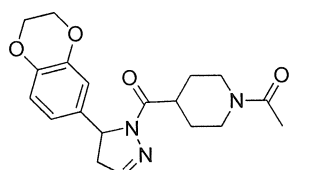
Dung dịch chứa 5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol (1g, 6,84mmol), axit 1-axetyl piperidin-4-carboxylic (1,757g, 10,26mmol) và DIPEA (2,389ml, 13,68mmol) trong DCM (30ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung chất rắn HATU (3,90g, 10,26mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung HCl 0,5 M (100ml) và EtOAc (100ml). Sau khi phân tách, lớp chứa nước được chiết bằng EtOAc (2 lần, mỗi lần 100ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulphat và được làm bay hơi trong chân không để thu được chất dầu màu cam đậm. Phương pháp sắc ký cột [(EtOAc/EtOH 4:1)/CyH 0-100%) không tạo ra sản phẩm mong muốn tinh khiết. Thực hiện phương pháp sắc ký cột lần thứ 2 (EtOH/DCM 0-5%) thu được 1-(4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon tinh khiết (926mg, 3,09mmol, hiệu suất 45%) ở dạng chất dầu màu vàng nhạt. MS (m/z) 300 (M+H⁺).

Các chất đồng phân đối hình được phân tách bằng phương pháp sắc ký bất đối trên HPLC pha đảo (Chiralpak AD-H, 5µm, 1ml/phút; C7/EtOH 50/50) để thu được 125mg (25%) (*S*)-2,2-dimetyl-1-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on (thời gian lưu = 10,1 phút) và 125mg (25%) (*R*)-2,2-dimetyl-1-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on (thời gian lưu = 16,3 phút) dưới dạng các chất rắn màu trắng. Cấu hình tuyệt đối của chất đồng phân đối hình hoạt tính được gán là (*S*), dựa trên việc gán (*S*)-2,2-dimetyl-1-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-

pyrazol-1-yl)propan-1-on là chất đồng phân đối hình hoạt tính như đã được mô tả.
MS (m/z) 300 (M+H⁺).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,23 -1,58 (m, 2 H), 1,65-1,75 (m, 1 H), 1,78-1,87 (m, 1 H), 1,98 (s, 3 H), 2,56 - 2,71 (m, 2 H), 3,04 - 3,16 (m, 1 H), 3,25 - 3,32 (m, 1 H), 3,42 - 3,54 (m, 1 H), 3,82 (d, J=13,7 Hz, 1 H), 4,30 - 4,39 (m, 1 H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,7 Hz, 1 H), 7,11 (d, J=7,40 Hz, 2 H), 7,21 - 7,28 (m, 2 H), 7,29 - 7,36 (m, 2 H).

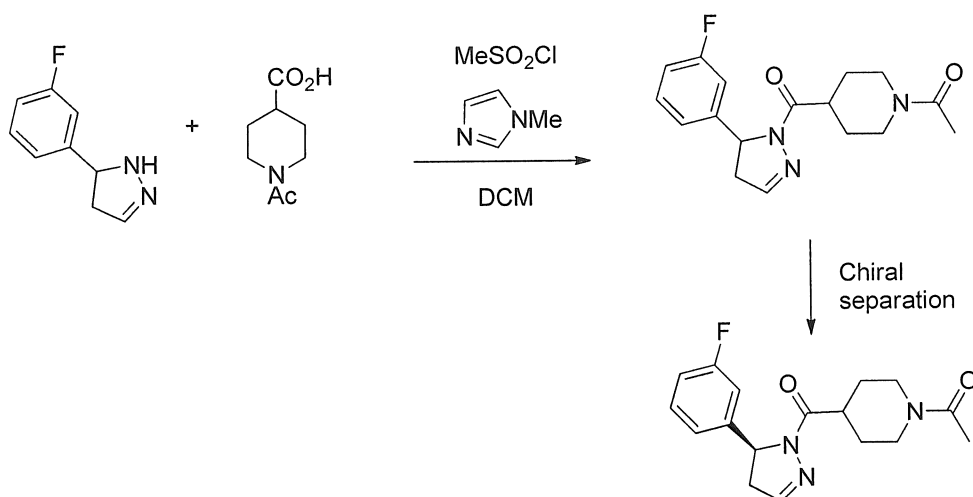
Các hợp chất sau đây được tổng hợp theo cách tương tự sử dụng 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouroni hexaflophosphat (V) (HATU) hoặc bromotripyrolidinophosphoni hexaflophosphat (PyBroP) làm tác nhân ghép cặp và sử dụng DCM hoặc DMF làm dung môi.

Ví dụ	Tên	Cấu trúc	¹ H NMR LC thời gian lưu (phút)	MS (M+H) ⁺
194	1-(4-(5-(4-(diflometoxy)phenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,31-7,05 (m, 5H), 8,32 (br d J=8,5 Hz, 1H), 4,34 (br s, 1H), 3,80 (br d, J=12 Hz, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,39-3,22 (m, 1H), 3,17-2,99 (m, 1H), 2,75-2,56 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,89-1,64 (m, 2H), 1,58-1,23 (m, 2H). Phương pháp LC 12,93 phút	366
195	1-(4-(5-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,20(s, 1H), 6,79 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 6,57 (m, 2H), 5,20(dd, J=11,7, 4,3 Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,21 (s, 4H), 3,82 (m, 1H), 3,42 (dd, J=18,7, 12,1 Hz, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,81	358

			(m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,47 (m, 2H) Phương pháp LC 1 1,85 phút	
--	--	--	---	--

Ví dụ 196

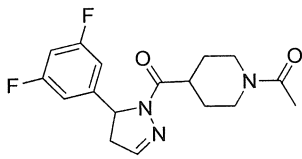
(S)-1-(4-(5-(3-flophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon

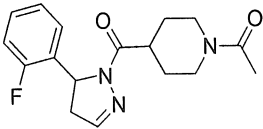
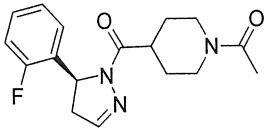


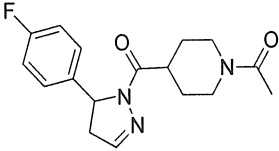
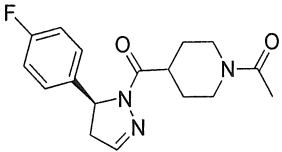
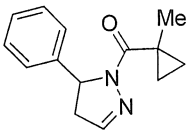
Dung dịch đã được khuấy chứa 1-metylimidazol (3,88ml, 48,7mmol) trong DCM (15ml) được bổ sung metansulfonyl clorua (0,95ml, 12,2mmol) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút và sau đó axit 1-axetylpiperidin-4-carboxylic (2,1g, 12,2mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp phản ứng thu được này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó bổ sung dung dịch 5-(3-flophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol (2g, 12,18mmol) trong DCM (15,00ml), sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó dung dịch natri bicarbonat (30ml) được bổ sung và được chiết bằng DCM (2 lần, mỗi lần 30ml), các chất hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và cô để thu được sản phẩm thô (2,5g).

Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silicagel(100-200 mesh) sử dụng MeOH 0,5-1% trong DCM để thu được 1,1g hợp chất mong muốn, hợp chất này được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế để thu được 1-(4-(5-(3-flophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon (800mg, 2,5mmol, hiệu suất 20%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z) 318 (M+H⁺). Chất triệt quang (714mg) được tách thành 2 chất đồng phân đối hình bằng phương pháp sắc ký bất đối trên HPLC pha đảo (Chiralpak AD-H, cột 4,6x150mm, 60:40 EtOH:Heptan với isopropylamin 0,1% ở 254nm, 1ml/phút) để thu được 316mg (44%) (S)-1-(4-(5-(3-flophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon và 309mg (43%) (R)-1-(4-(5-(3-flophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon dưới dạng các chất rắn màu trắng. Cấu hình tuyệt đối của chất đồng phân đối hình hoạt tính được gán là (S), dựa trên việc gán (S)-2,2-dimetyl-1-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-on làm chất đồng phân đối hình hoạt tính như đã được mô tả. MS (m/z) 318 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,28 - 1,56 (m, 2 H), 1,62 - 1,77 (m, 1 H), 1,77 - 1,90 (m, 1 H), 1,98 (s, 3H), 2,54 - 2,84 (m, 2 H), 3,00 - 3,20 (m, 1 H), 3,20 - 3,38 (m, 1 H), 3,40 - 3,56 (m, 1 H), 3,82 (d, J=12,4 Hz, 1 H), 4,24 - 4,48 (m, 1 H), 5,33 (dd, J=11,9, 4,8 Hz, 1 H), 6,82 - 7,02 (m, 2 H), 7,02 - 7,16 (m, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,37 (td, J=8,0, 6,1 Hz, 1 H).

Các hợp chất sau đây được tổng hợp theo cách tương tự.

Ví dụ	Tên	Cấu trúc	¹ H NMR LC, HPLC bất đối hoặc SFC bất đối thời gian lưu (phút)	MS (M+H) ⁺
197	1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,24 (s, 1 H), 7,12 (t, J=9,3 Hz, 1 H), 6,83 (d, J=8,2 Hz, 2 H), 5,34 (dd, J=12,0, 5,1 Hz, 1 H), 4,26 - 4,48 (m, 1 H), 3,69 - 3,97 (m, 1 H), 3,48 (dd, J=18,6, 12,5 Hz, 1 H), 3,20 - 3,31 (m, 1 H), 2,97 - 3,20 (m, 1 H), 2,54 - 2,84 (m, 2 H), 1,98 (s,	336

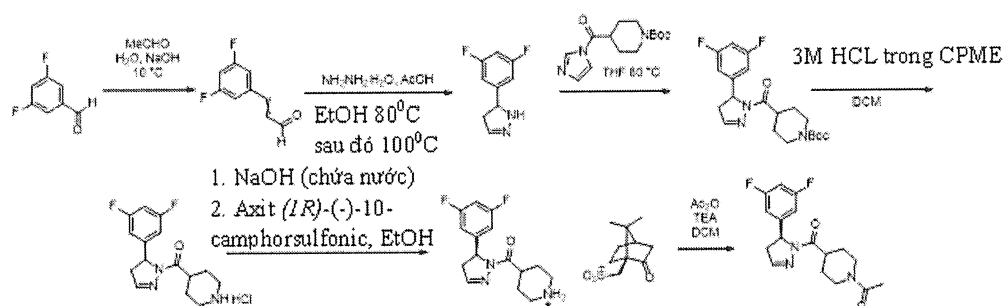
			3H), 1,84 (d, $J=13,1$ Hz, 1H), 1,61 - 1,77 (m, 1 H), 1,41 - 1,61 (m, 1 H), 1,17 - 1,41 (m, 1 H). SFC bất đối 4,314,86 phút	
198	1-(4-(5-(2-flophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,24 - 7,35 (m, 2 H), 7,10 - 7,21 (m, 2 H), 6,98 - 7,08 (m, 1 H), 5,44 (dd, $J=12,1$, 5,0 Hz, 1 H), 4,25 - 4,40 (m, 1 H), 3,81 (br d, $J=13,4$ Hz, 1 H), 3,51 (ddd, $J=18,8$, 12,1, 1,3 Hz, 1 H), 3,23 - 3,29 (m, 1 H), 3,01 - 3,16 (m, 1 H), 2,55 - 2,77 (m, 2 H), 1,97 (s, 3 H), 1,75 - 1,88 (m, 1 H), 1,70 (br t, $J=11,4$ Hz, 1 H), 1,26 - 1,56 (m, 2 H). SFC bất đối 5,88,13 phút	318
199	(S)-1-(4-(5-(2-flophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,23 - 7,39 (m, 2 H), 7,09 - 7,23 (m, 2 H), 6,95 - 7,09 (m, 1 H), 5,45 (dd, $J=12,1$, 5,1 Hz, 1 H), 4,24 - 4,43 (m, 1 H), 3,81 (d, $J=12,6$ Hz, 1 H), 3,51 (ddd, $J=9,0$, 12,1, 1,5 Hz, 1 H), 3,22 - 3,31 (m, 1 H), 3,00 - 3,20 (m, 1 H), 2,55 - 2,83 (m, 2 H), 1,98 (s, 3 H), 1,82 (d, $J=13,4$ Hz, 1 H), 1,63 - 1,76 (m, 1 H), 1,24 - 1,53 (m, 2 H). HP bất đối: LC 5,85 phút	318

200	1-(4-(5-(4-flophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,22 (s, 1 H), 7,14 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 4 H), 5,31 (dd, <i>J</i> =11,8, 4,60 Hz, 1 H), 3,80 (br d, <i>J</i> =12,9 Hz, 1 H), 3,40 - 3,59 (m, 1 H), 3,29 (s, 1 H), 2,97 - 3,13 (m, 1 H), 2,56 - 2,77 (m, 2 H), 1,97 (s, 3 H), 1,80 (br d, <i>J</i> =12,5 Hz, 1 H), 1,69 (br t, <i>J</i> =11,2 Hz, 1 H), 1,22 - 1,54 (m, 2 H). SFC bất đối 3,375,01 phút	318
201	(S)-1-(4-(5-(4-flophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,23 (s, 1H), 7,07 - 7,20 (m, 4 H), 5,32 (dd, <i>J</i> =11,9, 4,8 Hz, 1 H), 4,34 (td, <i>J</i> =8,0, 4,6 Hz, 1H), 3,81 (d, <i>J</i> =12,6 Hz, 1 H), 3,48 (dd, <i>J</i> =18,4, 12,4 Hz, 1 H), 3,21 - 3,31 (m, 1 H), 3,00 - 3,20 (m, 1 H), 2,54 - 2,76 (m, 2 H), 1,98 (s, 3 H), 1,80 (d, <i>J</i> =12,6 Hz, 1 H), 1,70 (t, <i>J</i> =10,9 Hz, 1 H), 1,39 - 1,60 (m, 1 H), 1,18 - 1,39 (m, 1 H). Phương pháp LC 1, HP bất đối: 7,80 phút	318
202	((1-metyl-xyclopropyl)(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,28 - 7,36 (m, 2 H), 7,15 - 7,26 (m, 2 H), 7,01 - 7,12 (m, 2 H), 5,27 (dd, <i>J</i> =11,95, 4,93 Hz, 1 H), 3,41 (ddd, <i>J</i> =18,80, 11,89, 1,53 Hz, 1 H), 2,60 (ddd, <i>J</i> =18,74, 4,93, 1,75 Hz, 1 H), 1,38 (s, 3 H), 1,01 (ddd, <i>J</i> =9,54, 5,92, 3,62 Hz, 1 H), 0,83 - 0,92 (m, 1 H), 0,41 - 0,62 (m, 2 H).	229

			SFC bất đối: 2,503,13 phút	
--	--	--	----------------------------	--

Ví dụ 203

(S)-1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon



Bước 1: Huyền phù chứa 3,5-diflobenzaldehyt (200g, 1,407mol) trong H₂O (1,6L) được khuấy ở nhiệt độ 10°C bằng thiết bị khuấy cơ học được bổ sung vào axetaldehyt nguyên chất (87ml, 1,548mol). Dung dịch NaOH 1M (1548ml, 1,548mol) được bổ sung từng giọt trong 50 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng DCM (3 lần, mỗi lần 450ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi để tạo chất dầu màu can mà được hóa cứng. Tán trong *i*Pr₂O tạo ra 3-(3,5-diflophenyl)acrylaldehyt (58g, 345mmol, độ tinh khiết: 95%, độ thu hồi: 24,5%) ở dạng chất bột màu vàng nhạt. LCMS (m/z) 169 (M+H⁺), thời gian lưu: 2,31 phút, phương pháp 1 20 V. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,69 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J=15,9 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,36 (tt, J=9,32,3 Hz, 1H), 6,99 (dd, J=15,97,6 Hz, 1H).

Bước 2: Dung dịch chứa Hydrazin monohydrat (118ml, 2427mmol trong EtOH (2,2l) được khuấy ở nhiệt độ 0°C được bổ sung vào axit axetic nguyên chất

(150ml, 2,629mol). Sau khi bổ sung hoàn tất, chất rắn 3-(3,5-diflophenyl) và acrylaldehyt (340g, 2,022mol) được bổ sung vào từng phần. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 21 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi trong chân không để thu được 5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol (365g, 2,004mol, độ tinh khiết: 51%, độ thu hồi: 99%) ở dạng chất dầu màu cam. Chất dầu này được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (m/z) 183 (M+H⁺), thời gian lưu: 1,93 phút, phương pháp 1 20 V.

Bước 3A: Tổng hợp *tert*-butyl 4-(1H-imidazol-1carbonyl)piperidin-1-carboxylat:

Axit 1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-carboxylic (512g, 2233mmol) được hòa tan trong DCM (2l) ở nhiệt độ 0°C. 1,1'-Carbonyldiimidazol (380g, 2345mmol) được bổ sung vào từng phần và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. H₂O (1,5l) và DCM được bổ sung. Sau khi phân tách, pha hữu cơ được rửa bằng nước (2 lần x 800ml) và sau đó được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tán trong *i*Pr₂O; chất rắn được lọc và được rửa bằng *i*Pr₂O (2 lần x 800ml) để thu được *tert*-butyl 4-(1H-imidazol-1carbonyl)piperidin-1-carboxylat (621g, 2223mmol, độ tinh khiết: > 95%, độ thu hồi: 100%) ở dạng chất bột màu trắng. LCMS (m/z) 228 (M-H⁻) tương ứng với axit thu được từ sự thủy phân imidazolyl amit trên cột LC, thời gian lưu: 2,07 phút, phương pháp 1 20 V. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,53 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,98 (d, J=11,92,0 Hz, 2H), 3,46 (tt, J=11,23,4 Hz, 1H), 2,90 (br s, 2H), 1,87 (d, J=12,7 Hz, 2H), 1,58–1,45 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Bước 3B: Dung dịch chứa 5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol (365g, 2,004mol) trong THF (1,5l) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung từng phần chất rắn *tert*-butyl 4-(1H-imidazol-1carbonyl)piperidin-1-carboxylat (560g, 2,004mol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi trong chân không. DCM (1,5l) được bổ sung và được rửa bằng H₂O (2 lần x 1l). Lóp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄ và được làm bay hơi trong chân

không để thu được *tert*-butyl 4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-carboxylat (858g, 2,181mol, độ tinh khiết: 82%, độ thu hồi: 109%) ở dạng chất dầu màu cam. Chất dầu này được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (m/z) 394 (M+H⁺), thời gian lưu: 2,75 phút, phương pháp 1 20 V.

Bước 4: Dung dịch chứa *tert*-butyl 4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-carboxylat (858g, 2,181mol) trong DCM (1,5l) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung từng phần dung dịch chứa HCl 3M trong CPME (1,454l, 4,362mol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 giờ. Chất rắn được lọc, được rửa bằng *i*Pr₂O (2 x 1l), sau đó rửa bằng Et₂O (2 x 1l) để thu được (5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(piperidin-4-yl)metanon, hydroclorua ở dạng chất bột màu vàng (460g, 1,395mol, độ tinh khiết: 68%, độ thu hồi: 64,0%). Chất bột này được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (m/z) 294 (M+H⁺), thời gian lưu: 1,19 phút, phương pháp 1 20 V. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,27 (s, 1H), 7,14 (tt, J=9,32,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J=6,5 Hz, 2H), 5,34 (dd, J=12,04,9 Hz, 1H), 3,48 (dd, J=19,112,0, 1H), 3,29 (m, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,75 (ddd, J=19,15,01,4 Hz, 1H), 1,85 (m, 5H)

Bước 5: Dung dịch chứa (5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(piperidin-4-yl)metanon, hydroclorua (460g, 1,395mol) trong H₂O (1l) được bổ sung dung dịch NaOH 1M (2,092l, 2,092mol). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng DCM (3 lần x 850ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi trong chân không để thu được bazơ tự do ở dạng chất dầu màu nâu nhạt (400 g). Bazơ tự do này được hòa tan trong EtOH (800ml) ở nhiệt độ trong phòng và dung dịch này được phân bố giữa 2 mẻ cân bằng. Chất rắn (1R)-(-)-10-camphorsulfonic (39,5g, 170mmol mỗi mẻ) được bổ sung và các huyền phù này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 30 phút. Các dung dịch thu được sau đó được làm bay hơi trong chân không để thu được các chất rắn dầu màu nâu đậm. Lượng tối thiểu EtOH được bổ sung vào cả 2 mẻ để ngưng các chất rắn, sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu và

EtOH (3,55l tổng từng mẻ) được bổ sung vào cho đến khi hòa tan hoàn toàn các chất rắn. Các hỗn hợp thu được này được kết hợp (tổng 7,9l) và được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Chất rắn thu được được lọc và được rửa bằng etanol lạnh (300ml) và *i*Pr₂O (2 x 400ml) để thu được (S)-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(piperidin-4-yl)metanon, muối axit 1R-(–)-Camphor-10-sulphonic (182g, 346mmol, độ tinh khiết: >95%, độ thu hồi: 24,8%) ở dạng chất bột màu trắng. LCMS (m/z) 294,2 (M+H⁺), thời gian lưu: 1,21 phút, phương pháp 1 20 V. HP bất đối và phương pháp LC 1: 2,603,32 phút, ee=98,5%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,62 (br s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,13 (t, J=9,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J=6,3 Hz, 2H), 5,34 (dd, J=11,85,0 Hz, 1H), 3,49 (dd, J=18,912,1 Hz, 1H), 3,32 (m, 3H), 2,99 (m, 2H), 2,90 (d, J=14,8 Hz, 1H), 2,76 (ddd, J=19,0, 4,71,1 Hz, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,40 (d, J=14,6 Hz, 1H), 2,24 (dt, J=18,03,7 Hz, 1H), 2,01 (d, J=13,2 Hz, 1H), 1,94 (t, J=4,4 Hz, 1H), 1,78 (m, 5H), 1,29 (m, 2H), 1,04 (s, 3H), 0,74 (s, 3H).

Bước 6: Huyền phù chứa (S)-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(piperidin-4-yl)metanon, muối axit 1R-(–)-Camphor-10-sulphonic (182g, 346mmol) trong DCM (1,3l) ở 0°C được bổ sung từng giọt vào TEA (121ml, 866mmol). Ac₂O nguyên chất (32,7ml, 346mmol) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 25 phút. H₂O được bổ sung và độ pH được điều chỉnh đến 8 bằng NaHCO₃. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 0,5M (2 lần x 1,2l), được làm khô bằng Na₂SO₄ và được lọc. Dung dịch này được xử lý bằng than thực vật (25 g). Dung dịch này được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 25 phút, được lọc trên xelit và được cô trong chân không. Phần cặn được tán trong Et₂O nóng (1,2l) trong 1 giờ; Hỗn hợp thu được này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được lọc để thu được (S)-1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon (111g, 331mmol, độ tinh khiết: 100%, độ thu hồi: 96%) ở dạng chất bột màu trắng. Sản phẩm này được làm khô trong chân không cao trong 6 giờ. LCMS (m/z) 336,1 (M+H⁺), thời gian lưu: 2,00 phút, phương pháp 1 20 V. HP bất đối và phương pháp LC 1: 6,043,32 phút,

ee=99,9%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,24 (s, 1H), 7,12 (tt, $J=9,31,9$ Hz, 1H), 6,84 (m, 2H), 5,34 (dd, $J=12,04,9$ Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,48 (ddd, $J=19,0, 12,11,0$ Hz, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,74 (ddd, $J=19,1, 5,01,5$ Hz, 1H), 2,62 (qd, $J=12,82,5$ Hz, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,71 (t, $J=11,5$ Hz, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,33 (m, 1H).

Mẫu PXRD như ở Fig.5 thu được từ mẫu (S)-1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon được điều chế bằng cách tán trong dietyl ete nóng, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc, sử dụng nhiễu xạ kế tia X Rigaku Miniflex II Desktop như dưới đây. Vật liệu được nạp vào thiết bị giữ mẫu trượt nền không và được quét theo các thông số:

Góc bắt đầu = 2 Góc kết thúc = 40

Chiều rộng bước = 0,02

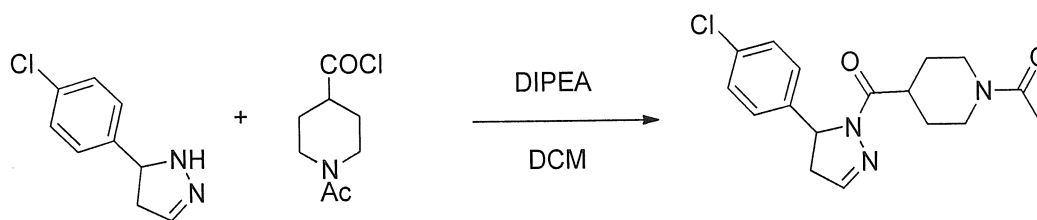
Thời gian đếm = 1,0

kV = 30 mA = 15

Trục quét = 2 theta/theta.

Ví dụ 204

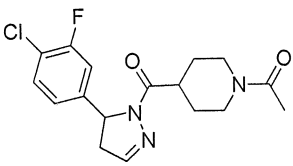
1-(4-(5-(4-clophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon

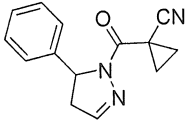


Dung dịch chứa 1-axetylpiperidin-4-carbonyl clorua (1,05g, 5,54mmol) trong DCM (20ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ 0°C được bổ sung vào DIPEA (2,4ml, 13,8mmol), sau đó được bổ sung từng phần 5-(4-clophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol (0,5g, 2,77mmol) trong 1 phút . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 16 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC. TLC pha động: EtOAc 40% trong hexan, giá trị R_f: 0,2. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (10ml) và được chiết bằng DCM (3 lần x 30ml), và

các lớp hữu cơ phân tách được được rửa bằng dung dịch bicarbonat bão hòa (25ml) và dung dịch nước muối (25ml) và được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel (100-200 mesh) được rửa giải bằng EtOAc 10-30% trong hexan. Các phân đoạn thu gom được được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (292mg, 0,83mmol, hiệu suất 30%). Phương pháp LC 4, thời gian lưu: 8,81 phút. MS (m/z) 334/336 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,29-7,43 (m, 2H), 7,23 (s, 1 H), 7,13 (dd, *J*=8,6, 2,9 Hz, 2 H), 5,30 (dd, *J*=11,8, 4,8 Hz, 1 H), 4,33 (br.s, 1H), 3,72-3,88 (m, 1 H), 3,40-3,56 (m, 1 H), 3,22-3,29 (m, 1 H), 3,01 - 3,16 (m, 1 H), 2,52 - 2,74 (m, 2 H), 1,97 (s, 3 H), 1,80 (br. d., *J*=11,6 Hz, 1 H), 1,69 (br. t., *J*=11,2 Hz, 1 H), 1,21 - 1,55 (m, 2 H).

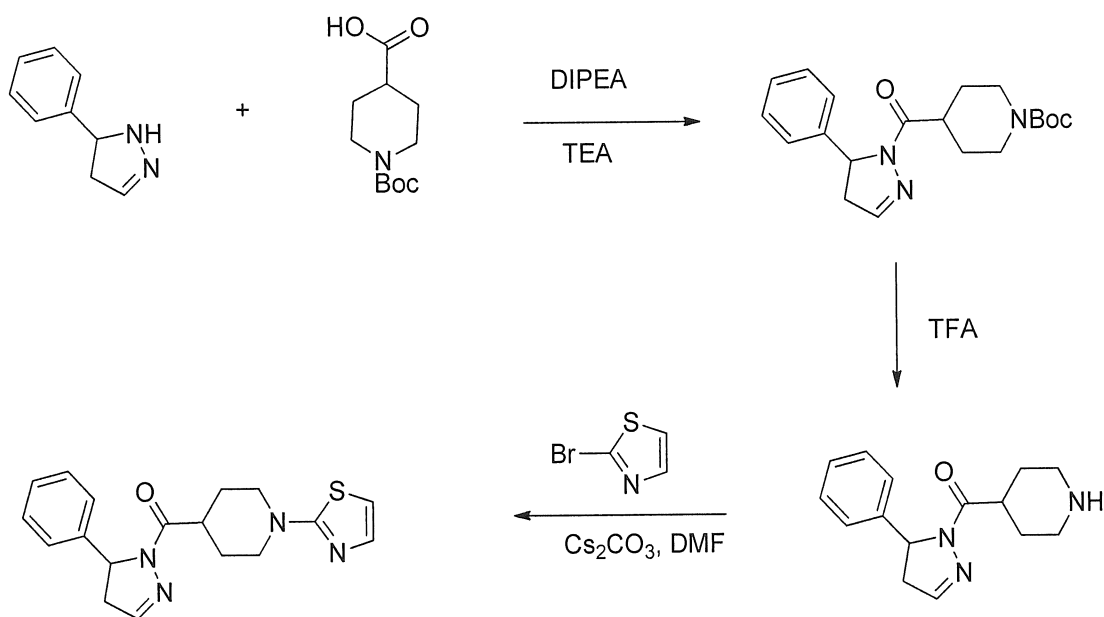
Các hợp chất sau đây được tổng hợp theo cách tương tự sử dụng hoặc DIPEA hoặc TEA làm bazơ.

Ví dụ	Tên	Cấu trúc	¹ H NMR SFC bất đối thời gian lưu (phút)	MS (M+H) ⁺
205	(1-(4-(5-(4-clo-3-flophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,18 - 1,54 (m, 2 H), 1,63 - 1,72 (m, 1 H), 1,81 (br d, <i>J</i> =12,72 Hz, 1 H), 1,97 (s, 3 H), 2,55 - 2,83 (m, 2 H), 3,00 - 3,14 (m, 1 H), 3,29 (s, 1 H), 3,39 - 3,55 (m, 1 H), 3,81 (br d, <i>J</i> =13,59 Hz, 1 H), 4,33 (br d, <i>J</i> =9,21 Hz, 1 H), 5,32 (dd, <i>J</i> =11,95, 4,93 Hz, 1 H), 6,98 (br t, <i>J</i> =6,47 Hz, 1 H), 7,15 (br d, <i>J</i> =10,30 Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,46 - 7,59 (m, 1 H) SFC bất đối: 3,774,29 phút	352 / 354

206	1-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)xyclopropan carbonitril		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,41 - 0,62 (m, 2 H), 0,83 - 0,92 (m, 1 H), 1,01 (ddd, <i>J</i> =9,54, 5,92, 3,62 Hz, 1 H), 1,38 (s, 3 H), 2,60 (ddd, <i>J</i> =18,74, 4,93, 1,75 Hz, 1 H), 3,41 (ddd, <i>J</i> =18,80, 11,89, 1,53 Hz, 1 H), 5,27 (dd, <i>J</i> =11,95, 4,93 Hz, 1 H), 7,01 - 7,12 (m, 2 H), 7,15 - 7,26 (m, 2 H), 7,28 - 7,36 (m, 2 H) SFC bất đối: 2,802,99 phút	240
-----	---	---	---	-----

Ví dụ 207

(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(1-(thiazol-2-yl)piperidin-4-yl)metanon



Dung dịch chứa tert-butyl 4-(clocarbonyl)piperidin-1-carboxylat (10,2g, 41mmol) trong DCM (100ml) được bổ sung 5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol (15g, 103mmol) và DIPEA (54ml, 308mmol) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Nước (100ml) được bổ sung và được chiết bằng DCM (2 lần x 100ml), lớp hữu cơ được phân tách và được làm khô bằng Na₂SO₄

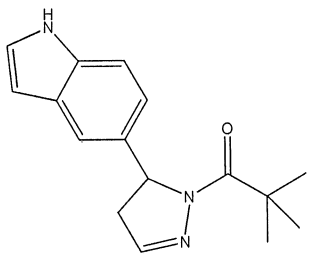
khan, được lọc và cô để thu được tert-butyl 4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-carboxylat thô (2,7g, 7,5mmol, hiệu suất 7%) ở dạng chất bán rắn màu vàng. MS (m/z) 380 ($M+Na^+$).

Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-carboxylat (2,7g, 7,55mmol) trong DCM (40ml) được bổ sung TFA (2,9ml, 37,8mmol) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi phản ứng này hoàn thành, loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô thu được này được hòa tan trong MeOH (50ml) và được bổ sung nhựa trao đổi ion amberlyst A-21 để tăng độ PH~8, nhựa này được lọc và chất lọc được cô và làm khô trong chân không cao để thu được (5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(piperidin-4-yl)metanon (1,5g, 5,78mmol, hiệu suất 76%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z) 258 ($M+H^+$).

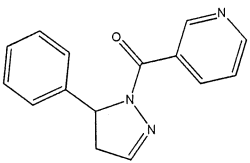
Dung dịch chứa (5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(piperidin-4-yl) và metanon (1g, 3,89mmol) 2-bromothiazol (0,765g, 4,66mmol) trong DMF khan (10ml) được bổ sung Cs_2CO_3 (1,9g, 5,83mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 100 °C trong 16 giờ sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (30ml), được rửa bằng nước (50ml), lớp hữu cơ được phân tách và lớp chứa nước được chiết thêm bằng EtOAc (30ml), các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (50ml), được phân tách, lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được hòa tan trong DCM (10ml) và được hấp thụ trước trên gel silica và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường sử dụng cột silica gel (100-200mesh), được rửa giải bằng hexan/EtOAc (60/40). Các phân đoạn thu gom được được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (130mg, 0,363mmol, hiệu suất 9%) ở dạng chất gồm màu cam. MS (m/z) 341 ($M+H^+$). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm, 7,27-7,38 (m, 2H), 7,18-7,26 (m, 2H), 7,03-7,18 (m, 3H), 6,80 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 5,31 (dd, $J=11,8, 4,6$ Hz, 1H), 3,83-3,95 (m, 2H), 3,49 (ddd, $J=19,0, 12,0, 1,5$ Hz, 1H), 3,30-3,38 (m, 1H), 3,02-3,16 (m, 2H),

2,59-2,74 (m, 1H), 1,90 (br. d., $J=11,4$ Hz, 1H), 1,78 (br. d., $J=11,4$ Hz, 1H), 1,50-1,70 (m, 2H).

Hợp chất sau cũng được điều chế theo phương pháp của ví dụ 90:

Ví dụ	Tên	Cấu trúc	^1H NMR	MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
208	1-(5-(1H-indol-5-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-on		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,03 (br. s., 1H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,19 (t, $J=1,6$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J=8,3, 1,8$ Hz, 1H), 6,36 (ddd, $J=3,0, 2,1, 0,8$ Hz, 1H), 5,37 (dd, $J=11,7, 4,4$ Hz, 1H), 3,39 (ddd, $J=18,8, 11,8, 1,5$ Hz, 1H), 2,60 (ddd, $J=18,8, 4,4, 1,9$ Hz, 1H), 1,25 (s, 9H)	270

Hợp chất sau cũng được điều chế theo phương pháp của ví dụ 171:

Ví dụ	Tên	Cấu trúc	^1H NMR	MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
209	(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(pyridin-3-yl)metanon trifloaxetat		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,73 - 2,99 (m, 1 H), 3,58 (ddd, $J=19,01, 11,68, 1,39$ Hz, 1 H), 5,56 (dd, $J=11,75, 4,93$ Hz, 1 H), 7,57 - 7,85 (m, 1 H) 7,22 - 7,51 (m, 7 H), 8,37 (d, $J=6,82$ Hz, 1 H), 8,80 (br. s., 1 H), 9,06 (br. s., 1 H)	252

Dược phẩm

Ví dụ A – Thuốc mỡ được bào chế bằng cách kết hợp 20% (trọng lượng/trọng lượng) hợp chất của ví dụ 8, và 80% (trọng lượng/trọng lượng) mỡ khoáng. Hỗn hợp này được chuyển vào máy nghiền trục cho đến khi đạt được độ đặc đồng đều.

Ví dụ B – Thuốc phun sol khí: dung dịch được bào chế từ các thành phần sau: [thành phần (lượng (trọng lượng/trọng lượng))]: hợp chất 8 (1,00), propylen glyxol (5,00), golysorbat 80 (1,00), etanol (78,00), nước tinh khiết (15,00). Dung dịch này được đưa vào bình sol khí thông thường, hệ thống van được gắn và bình chứa được nạp nitơ đến 100 psig.

Ví dụ C – Viên nén được điều chế sử dụng các phương pháp thông thường và được bào chế như sau: [Thành phần (lượng mỗi viên)]: Hợp chất (5mg), xenlulo vi tinh thể (100mg), lactoza (100mg), natri tinh bột glycolat (30mg), magie stearat (2mg).

Ví dụ D – Viên nang được điều chế sử dụng các phương pháp thông thường và được bào chế như sau: [Thành phần (lượng mỗi viên)]: Hợp chất (15mg), tinh bột khô (178mg), magie stearat (2mg).

Các thử nghiệm sinh học:

Thử nghiệm sinh học in vitro

Thử nghiệm gắn kết trên cơ sở phân cực huỳnh quang được sử dụng để đánh giá hoạt tính của các hợp chất theo sáng chế, chi tiết của chúng được mô tả trong đơn sáng chế quốc tế số PCT/IB2014/059004, hiện nay là công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2014/125444.

Các pIC_{50} được tính trung bình để xác định giá trị trung bình, đối với tối thiểu là 2 thí nghiệm.

Như được xác định bằng cách sử dụng phương pháp nêu trên, các hợp chất của các ví dụ 1-209 thể hiện pIC_{50} trong khoảng khoảng 5,0 và 9,0.

Ví dụ, các hợp chất của các ví dụ 1, 2, 4-6, 9, 11, 13, 14, 15, 18, 20-22, 25, 27-50, 53-63, 65-69, 71-77, 80, 81, 90-94, 170-173, 175, 176, 178-181 và 208 thể hiện pIC_{50} trong khoảng khoảng 6,0 và 9,0.

Các hợp chất của các ví dụ 2, 3, 5-7, 9, 10, 13-16, 18, 19, 21, 22, 26, 29, 32, 33, 36-38, 40, 43, 44, 53, 54, 56, 58, 62, 65-68, 70, 75, 76, 79, 80, 83, 85, 87, 93, 95, 102, 105, 109, 112-114, 116, 122-125, 130, 131, 133, 136-140, 143, 145-149,

151-159, 164, 168, 169, 171, 172, 175-180, 183-185, 187-190, 193, 196-199, 203, 205 và 207 thể hiện pIC_{50} trong khoảng khoảng 7,0 và 9,0. Ngoài ra, các hợp chất của các ví dụ 3, 7, 68 và 189 thể hiện pIC_{50} trong khoảng khoảng 8,0 và 9,0.

Ví dụ, các hợp chất của các ví dụ 2, 13, 15, 32, 40, 42, 44, 48, 50, 56, 62, 66, 68, 91, 93 và 172 thể hiện RIP1 kinaza trong phương pháp nêu trên có pIC_{50} trung bình khoảng lần lượt 7,4, 7,7, 7,1, 7,5, 7,3, 6,7, 7,8, 6,4, 6,2, 7,2, 7,1, 7,5, 8,1, 6,6, 7,0 và 7,8. Ngoài ra, Các hợp chất của các ví dụ 11, 12, 17, 55, 70, 81, 203 và 209 thể hiện RIP1 kinaza trong phương pháp trên có pIC_{50} trung bình khoảng lần lượt 7,5, 6,3, 6,9, 6,6, 6,4, 6,5, 7,5, và 5,6.

Thử nghiệm sinh học in vivo

Hiệu quả của các chất ức chế RIP2 có thể được thử nghiệm ở chuột in vivo sử dụng mẫu hội chứng đáp ứng viêm hệ thống dẫn động TNF (Duprez, L., et al. 2011. Immunity 35(6):908-918) sử dụng TNF cộng chất ức chế caspaza zVAD. Mẫu này được kết thúc ở khoảng 3 giờ (theo các hướng dẫn IACUC đối với sự mất nhiệt). TNF (hoặc TNF/zVAD) gây ra các biểu hiện bao gồm mất nhiệt, sản sinh nhiều xytokin (bao gồm IL-6, IL-1b, MIP1 β và MIP2) ở vùng ngoại biên, viêm gan và ruột và gia tăng các dấu ấn tổn thương tế bào (LDH và CK) và gan (AST và ALT) trong huyết thanh. Sự ức chế các TNF/zVAD này gây ra các biểu hiện có thể được biểu hiện ra trước nhờ sử dụng trước trong phúc mạc (i.p) các hợp chất được lựa chọn. Ví dụ, các con chuột (8 con chuột mỗi nhóm) được dùng chất dẫn thuốc hoặc hợp chất trong phúc mạc 15 phút trước khi tiêm tĩnh mạch (i.v) đồng thời TNF chuột (30 μ g/con chuột) và zVAD chuột (0,4mg/con) . Sự mất nhiệt ở chuột được xác định bằng đầu dò trực tràng. Nghiên cứu này được kết thúc khi nhóm đối chứng mất 7 độ, theo quy trình IACUC. Tất cả dữ liệu được trình bày bằng giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn của giá trị trung bình. Dữ liệu đại diện đối với các hợp chất của các ví dụ 13, 193, và 2013, thể hiện theo thời gian ở các điểm thời gian lần lượt là 2,5, 3 và 2,5 giờ, được thể hiện trong các Fig. 1A-3B. Dữ liệu đối với các hợp chất của các ví dụ

13, 48, 66, 155, 158, 193 và 203 được thử nghiệm trong mẫu này được thể hiện ở bảng 1.

Bảng 1.

Ví dụ số	Liều (mg/kg)	% ức chế	Đường dùng
13	20	80	Trong phúc mạc
48	0,5	17	Trong phúc mạc
48	5	52	Trong phúc mạc
48	50	91	Trong phúc mạc
66	0,1	52	Trong phúc mạc
155	10	49	qua đường miệng
158	10	77	qua đường miệng
193	140	94	qua đường miệng
203	1	9%	qua đường miệng
203	10	46%	qua đường miệng
203	100	88%	qua đường miệng

Mô hình này có thể thực hiện theo phác đồ dài (chỉ sử dụng TNF tĩnh mạch), theo phác đồ này nghiên cứu kết thúc trong khoảng 8 giờ (theo các hướng dẫn IACUC đối với sự mất nhiệt). Đối với dạng TNF (riêng rẽ) của mô hình này, các con chuột (8 con mỗi nhóm) được cho uống chất dẫn thuốc hoặc hợp chất thử nghiệm với liều 100mg/kg 15 phút trước khi tiêm tĩnh mạch TNF chuột (30 μ g g/con). Tất cả dữ liệu được thể hiện ở dạng giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn của giá trị trung bình. Dữ liệu đối với các hợp chất được thử nghiệm trong mẫu này được thể hiện ở bảng 2. Dữ liệu đại diện đối với ví dụ 203, thể hiện theo thời gian tương ứng ở điểm thời gian 7,5 giờ, được thể hiện ở các Fig. 4A và 4B.

Bảng 2.

Ví dụ số	Liều (mg/kg)	% ức chế
203	1	-14
203	10	45
203	100	86

Thử nghiệm tế bào sinh học in vitro

Hiệu quả của các chất ức chế RIP1 có thể được thử nghiệm ở chuột in vitro sử dụng bạch cầu đơn bào ở người U937 hoặc các tế bào sacom xơ L929 ở chuột trong thử nghiệm hoại tử có điều hòa. Như được xác định bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong tài liệu He, S. et al. 2009. Cell 137(6):1100-1111 Đơn sáng chế quốc tế số PCT/IB2014/059004, hiện nay là công bố đơn quốc tế số WO2014/125444, các hợp chất của các ví dụ 1-209 bộc lộ pIC_{50} nằm trong khoảng 5,0 và 9,0.

Ví dụ, các hợp chất của các ví dụ 2, 3, 6, 7, 9, 10, 13-16, 18, 19, 22, 40, 43, 44, 53, 54, 56, 58, 62, 65-68, 76, 79, 80, 87, 105, 108, 112, 114, 122, 124, 125, 130, 131, 139, 140, 146-148, 151, 153-155, 158, 164, 171, 172, 175-177, 179, 180, 184, 185, 187-190 ức chế quá trình hoại tử trong các tế bào U937 trong phương pháp nêu trên với giá trị trung bình pIC_{50} nằm trong khoảng 7,0 và 9,0.

Ví dụ, các hợp chất của các ví dụ 3, 7, 13, 15, 40, 44, 50, 53, 56, 60, 65, 66, 68, 76, 79, 93, và 190 ức chế quá trình hoại tử trong các tế bào U937 trong phương pháp nêu trên với giá trị trung bình pIC_{50} nằm trong khoảng 7,0 và 9,0.

Ví dụ, các hợp chất của các ví dụ 2, 13, 15, 32, 40, 42, 44, 48, 50, 56, 62, 66, 68, 91, 93 và 172 ức chế quá trình hoại tử trong các tế bào U937 trong phương pháp nêu trên với giá trị trung bình pIC_{50} khoảng lần lượt là 7,8, 8,3, 7,2, 6,8, 7,5, 6,6, 7,8, 6,4, 6,8, 7,5, 7,2, 8,0, 8,6, 7,0, 7,0 và 8,0.

Ngoài ra, các hợp chất của các ví dụ 16, 17, 23, 64, 81, 174 và 209 ức chế quá trình hoại tử trong các tế bào U937 trong phương pháp nêu trên với giá trị trung bình pIC_{50} lần lượt khoảng 7,9, 6,2, 6,3, 6,5, 6,2, 6,3 và 5,7.

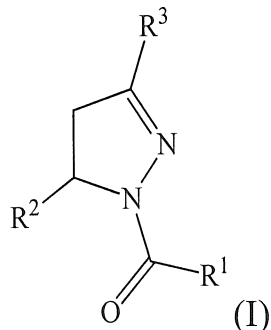
Ví dụ, các hợp chất của các ví dụ 2, 13, 15, 40, 44, 48, 50, 56, 66, 68, 91, 93 và 172 ức chế quá trình hoại tử trong các tế bào L929 trong phương pháp nêu trên với giá trị trung bình pIC_{50} lần lượt khoảng 6,7, 8,3, 7,7, 7,8, 7,4, 6,7, 7,7, 7,3, 11,8, 8,3, 6,6, 7,1 và 6,2. Tính khả thi được xác định bằng cách định lượng các mức độ tế

bào của ATP sử dụng bộ kit Cell Titer-Glo. Tất cả dữ liệu là giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn của giá trị trung bình.

Tài liệu tham khảo: WO2010075561A; EP295695 (US4,839,376; US4,990,529); EP322691 (US4,895,947); WO2009086303 (US20090163545); Postovskii, I. Y.; Vereshchagina, N. N., *Doklady Akademii Nauk SSSR*, 110, 802-804 (1956); Liu, X.-H., *Hecheng Huaxue*, 15 (2), 212-215 (2007); Santos, J. M.; Lopez, Y.; Aparicio, D.; Palacios, F., *J. Org. Chem.*, 73(2), 550-557 (2008); Liu, X.-H.; Zhu, J.; Pan, C. -X.; Song, B.-A., *Yingyong Huaxue*, 24 (10), 1162-1166 (2007).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R^1 là (C_1-C_4) alkoxy- CH_2 -, phenyl (C_1-C_4) alkoxy- CH_2 -, hoặc nhóm (C_2-C_6) alkyl, (C_2-C_4) alkynyl, (C_3-C_6) xycloalkyl, (C_3-C_6) xycloalkyl- (C_1-C_4) alkyl được thế hoặc không được thế, hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế tùy ý được thế thêm bằng halogen hoặc (C_1-C_4) alkyl,

trong đó nhóm (C_2-C_6) alkyl, (C_3-C_6) xycloalkyl, (C_3-C_6) xycloalkyl-alkyl-, hoặc heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thế nêu trên được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxyl, (benzyloxy)carbonyl)amino, xyano, halogen, (C_1-C_4) alkyl, halo (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, (C_1-C_4) alkyl-CO-, xyano (C_1-C_4) alkyl-CO-, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl-CO-, (C_1-C_4) alkoxy-CO-, (C_1-C_4) alkylNHCO-, $((C_1-C_4)alkyl)((C_1-C_4)alkyl)NCO$ -, halo $(C_1-C_4)alkyl$ -CO- tùy ý được thế, (C_3-C_6) xycloalkyl-CO- tùy ý được thế, (C_3-C_6) xycloalkyl- $(C_1-C_4)alkyl$ -CO- tùy ý được thế, phenyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-SO₂- tùy ý được thế, phenyl $(C_1-C_4)alkyl$ -CO- tùy ý được thế, heteroaryl-CO- có 5-6 cạnh tùy ý được thế, và heteroaryl-CO có 9-10 cạnh tùy ý được thế,

trong đó (C_3-C_6) xycloalkyl-CO- tùy ý được thế, (C_3-C_6) xycloalkyl- $(C_1-C_4)alkyl$ -CO- tùy ý được thế, phenyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-SO₂- tùy ý được thế, phenyl $(C_1-C_4)alkyl$ -CO- tùy ý được thế, heteroaryl-CO- có 5-6 cạnh tùy ý được thế, hoặc heteroaryl-CO- có 9-10 cạnh tùy ý

được thể nêu trên tùy ý được thể bằng 1 hoặc 2 phần tử thể độc lập được chọn từ halogen, xyano, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, (C₃-C₆)xycloalkylheteroxycloalkyl có 5-6 cạnh; hoặc nhóm (C₂-C₄)alkynyl, (C₃-C₆)xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thể nêu trên được thể bằng nhóm phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh tùy ý được thể,

trong đó phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh nhóm nêu trên tùy ý được thể bằng 1 hoặc 2 phần tử thể độc lập được chọn từ halogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl, và halo(C₁-C₄)alkyl-CO-;

R² là nhóm phenyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, heteroxycloalkyl chứa oxy có 5-6 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroaryl có 9 cạnh, carboxylic-aryl có 9-10 cạnh, hoặc heteroxyclic-aryl có 9-10 cạnh được thể hoặc không được thể,

trong đó nhóm phenyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroaryl có 9 cạnh, carboxylic-aryl có 9-10 cạnh, hoặc heteroxyclic-aryl có 9-10 cạnh được thể nêu trên được thể bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ halogen, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, halo(C₁-C₄)alkoxy, và xyano;

R³ là H hoặc halogen;

hoặc muối của nó,

với điều kiện hợp chất này không phải là xyclohexyl(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)metanon, hoặc 2,2,-dimetyl-1-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)butan-1-on.

2. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó:

R¹ là nhóm (C₂-C₆)alkyl, (C₄-C₆)xycloalkyl, (C₄-C₆)xycloalkyl-alkyl-, hoặc heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thể hoặc không được thể,

trong đó nhóm (C₂-C₆)alkyl, (C₄-C₆)xycloalkyl, (C₄-C₆)xycloalkyl-alkyl-, hoặc heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thể nêu trên được thể bằng 1, 2 hoặc 3

phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxyl, (benzyloxy)carbonyl)amino, halogen, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, và heteroaryl-CO- có 5-6 cạnh tùy ý được thế, trong đó heteroaryl có 5-6 cạnh-CO- tùy ý được thế nêu trên tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl, và halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, hoặc

nhóm (C₄-C₆)xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thế nêu trên được thế bằng phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh tùy ý được thế, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl, và halo(C₁-C₄)alkyl-CO-;

R² là nhóm phenyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, heteroxycloalkyl chứa oxy có 5 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh được thế hoặc không được thế,

trong đó nhóm phenyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 5 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh được thế nêu trên được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, và xyano; và

R³ là H.

3. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó:

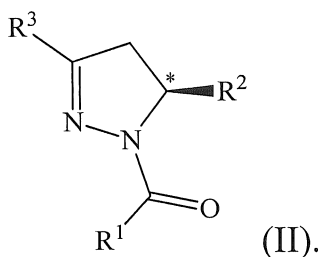
R¹ là nhóm (C₂-C₆)alkyl, (C₄-C₆)xycloalkyl, (C₄-C₆)xycloalkyl-alkyl-, hoặc heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế,

trong đó nhóm (C₂-C₆)alkyl, (C₄-C₆)xycloalkyl, (C₄-C₆)xycloalkyl-alkyl-, hoặc heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thế nêu trên được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxyl, (benzyloxy)carbonyl)amino, halogen, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, và heteroaryl-CO- có 5-6 cạnh tùy ý được thế, trong đó heteroaryl có 5-6 cạnh-CO- tùy ý được thế nêu trên tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl, và halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, hoặc

nhóm (C₄-C₆)xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thế nêu trên được thế bằng phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh tùy ý được thế, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl, và halo(C₁-C₄)alkyl-CO-;

R² là phenyl, heteroxycloalkyl chứa oxy có 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế, trong đó heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thế nêu trên được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, và xyano; R³ là H.

4. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, có công thức (II):



5. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R¹ là nhóm heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế.

6. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R¹ là nhóm heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế tùy ý được thế thêm bằng halogen hoặc (C₁-C₄)alkyl.

7. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R¹ là nhóm piperidinyl được thế, trong đó nhóm piperidinyl được thế được thế bằng phần tử thế được chọn từ (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, xyano(C₁-C₄)alkyl-CO-, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl-CO-, (C₁-C₄)alkylNHCO- tùy ý được thế, (C₃-C₆)xycloalkyl-CO- tùy ý được thế, (C₃-C₆)xycloalkyl-(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-SO₂- tùy ý được thế, phenyl(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thế, heteroaryl-CO- 5-6 cạnh tùy ý được thế, và heteroaryl-CO- 9-10 cạnh tùy ý được thế, trong đó (C₃-C₆)xycloalkyl-CO- tùy ý được thế,

(C₃-C₆)xycloalkyl-(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-SO₂- tùy ý được thế, phenyl(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thế, heteroaryl-CO- có 5-6 cạnh tùy ý được thế, hoặc heteroaryl-CO- có 9-10 cạnh tùy ý được thế nêu trên tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, (C₃-C₆)xycloalkylheteroxycloalkyl có 5-6 cạnh.

8. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R¹ là nhóm piperidinyl được thế, tùy ý được thế thêm bằng halogen hoặc (C₁-C₄)alkyl, trong đó nhóm piperidinyl được thế được thế bằng phần tử thế được chọn từ (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, xyano(C₁-C₄)alkyl-CO-, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl-CO-, (C₁-C₄)alkylNHCO- tùy ý được thế, (C₃-C₆)xycloalkyl-CO- tùy ý được thế, (C₃-C₆)xycloalkyl-(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-SO₂- tùy ý được thế, phenyl(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thế, heteroaryl-CO- 5-6 cạnh tùy ý được thế, và heteroaryl-CO- 9-10 cạnh tùy ý được thế, trong đó (C₃-C₆)xycloalkyl-CO- tùy ý được thế, (C₃-C₆)xycloalkyl-(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-CO- tùy ý được thế, phenyl-SO₂- tùy ý được thế, phenyl(C₁-C₄)alkyl-CO- tùy ý được thế, heteroaryl-CO- có 5-6 cạnh tùy ý được thế, hoặc heteroaryl-CO- có 9-10 cạnh tùy ý được thế nêu trên tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl-CO-, (C₃-C₆)xycloalkylheteroxycloalkyl có 5-6 cạnh.

9. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R¹ là nhóm piperidin-4-yl được thế được thế bằng CH₃CO-, CF₃CO-, hoặc 1-metyl-1H-pyrrol-2-yl-CO-.

10. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R¹ là nhóm piperidinyl được thế, trong đó nhóm piperidinyl được thế tùy ý được thế bằng phần tử thế halogen hoặc (C₁-C₄)alkyl và được thế thêm bằng phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh tùy ý được thế, trong đó nhóm phenyl, heteroaryl có 6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh tùy ý được thế, tùy ý được

thể bằng 1 hoặc 2 phần tử thể độc lập được chọn từ halogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl-CO-, halo(C₁-C₃)alkyl, và halo(C₁-C₃)alkyl-CO-.

11. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó R² là nhóm phenyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, heteroxycloalkyl chứa oxy có 5-6 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroaryl có 9 cạnh, carboxyclic-aryl có 9-10 cạnh, hoặc heteroxyclic-aryl có 9-10 cạnh được thể hoặc không được thể,

trong đó nhóm phenyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroaryl có 9 cạnh, carboxyclic-aryl có 9-10 cạnh, hoặc heteroxyclic-aryl có 9-10 cạnh được thể nêu trên được thể bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ halogen, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, halo(C₁-C₄)alkoxy, và xyano.

12. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó R² là phenyl không được thể.

13. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó R² là phenyl được thể bằng 1 hoặc 2 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, halo(C₁-C₄)alkoxy, và xyano.

14. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó R² là heteroaryl có 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại nitơ tùy ý được thể, trong đó heteroaryl tùy ý được thể bằng 1 hoặc 2 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, và (C₁-C₄)alkoxy.

15. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó R³ là H.

16. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó muối là muối được dụng.

17. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1 mà là (*S*)-1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon, hoặc muối được dụng của nó.

18. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1 mà là (*S*)-1-(4-(5-(3,5-diflophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etanon.

19. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 16-18 và một hoặc nhiều tá dược dược dụng.
20. Dược phẩm theo điểm 19, trong đó dược phẩm này còn chứa ít nhất một tác nhân hoạt tính điều trị khác.

Fig. 1A

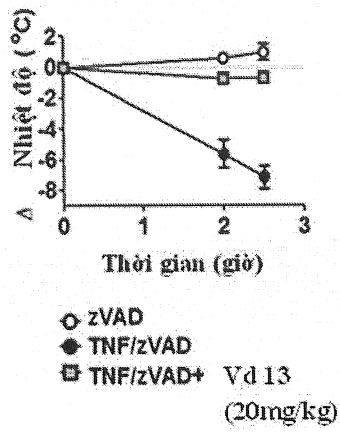


Fig. 1B

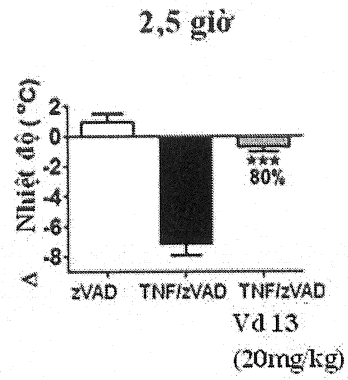


Fig. 2A

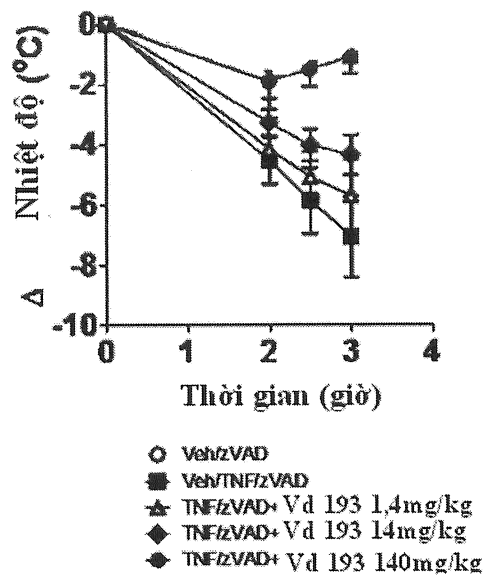


Fig. 2B

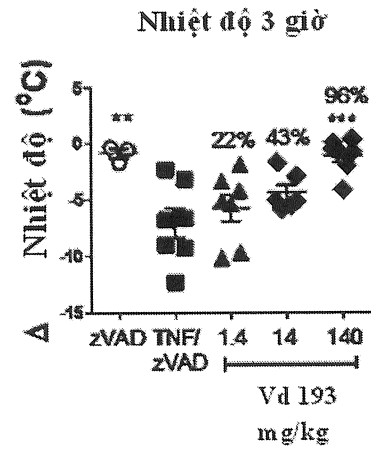


Fig. 3A

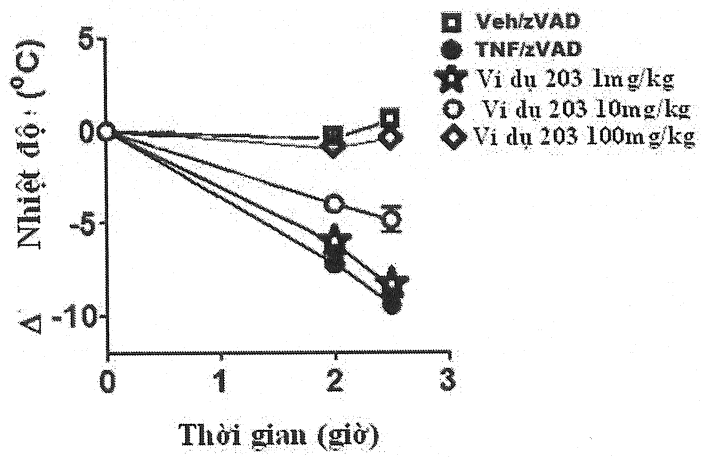


Fig. 3B

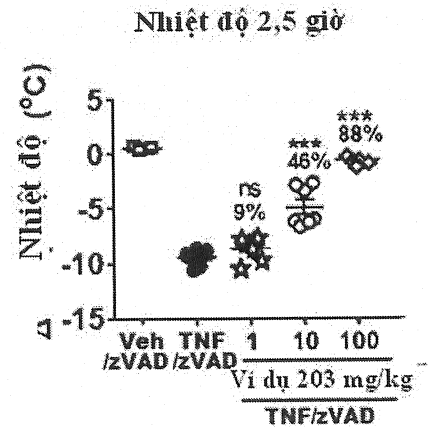


Fig. 4A

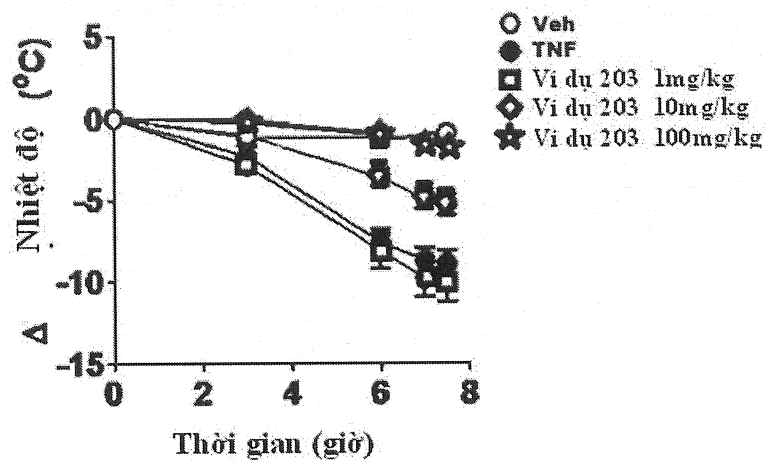


Fig. 4B

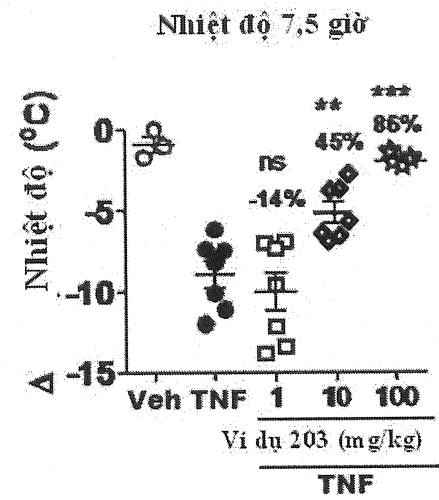


Fig. 5

