



(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)



1-0031931

(51)⁷ C07D 403/12; C07D 471/04; A61K 31/4439; A61P 15/00; A61P 25/00; A61P 3/10; A61P 35/00; A61P 9/00; C07D 231/40; C07D 401/06; C07D 401/12; C07D 401/14; C07D 405/12; C07D 405/14; C07D 413/12; A61K 31/415; A61K 31/4155 (13) B

(21) 1-2016-05087

(22) 02/06/2015

(86) PCT/IB2015/054164 02/06/2015

(87) WO2015/186056 10/12/2015

(30) PCT/IB2014/061901 03/06/2014 IB

(45) 25/05/2022 410

(43) 25/04/2017 349A

(73) Idorsia Pharmaceuticals Ltd (CH)

Hegenheimermattweg 91, CH-4123 Allschwill, Switzerland

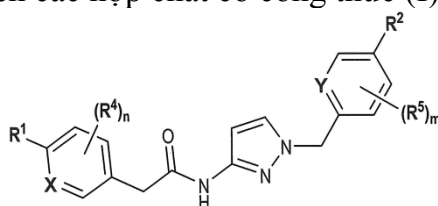
(72) SIEGRIST, Romain (CH); HEIDMANN, Bibia (FR); STAMM, Simon (CH);

GATFIELD, John (DE); BEZENCON, Olivier (CH).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT PYRAZOL VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

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



Công thức (I)

trong đó X, Y, R¹, R², (R⁴)_n, và (R⁵)_m là như đã xác định trong bản mô tả, và muối dược dụng của các hợp chất này. Các hợp chất này là hữu hiệu để làm chất chặn kênh canxi kiểu T. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrazol. Hợp chất này là hữu hiệu để dùng làm chất chặn kênh canxi kiểu T và hữu hiệu trong điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh hoặc rối loạn khác nhau mà ở đó kênh canxi T có liên quan. Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm chứa các hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Nồng độ canxi nội bào kiểm soát các quá trình sống quan trọng như các con đường dẫn truyền tín hiệu, giải phóng hormon và chất dẫn truyền thần kinh, co cơ, sự biểu hiện gen và sự phân chia tế bào. Việc kiểm soát dòng canxi đi qua màng tế bào được điều tiết một phần bởi họ các protein xuyên màng được gọi là kênh canxi đóng mở bằng điện thế (voltage-gated calcium channel - VOC). Chúng được hoạt hóa nhờ sự thay đổi hiệu điện thế qua màng và chúng được phân loại tiếp theo thành các kiểu phụ khác nhau dựa trên các đặc điểm lý sinh và được lý: Cav1.x (kiểu L dùng trong thời gian kéo dài), Cav2.x (các kiểu N, P/Q và R; N dùng cho tế bào thần kinh (Neuronal cells), P dùng cho tế bào Purkinje (Purkinje cells), Q (sau P) và R dùng để duy trì hoặc kháng lại) và Cav3.x (kiểu T để dùng tạm thời). Các kênh kiểu L, N, P và Q hoạt hóa ở điện thế dương lớn hơn (hoạt hóa ở điện áp cao) và thể hiện động học đa dạng và đặc tính phụ thuộc điện áp. Nhóm kênh kiểu T (hoặc “được hoạt hóa ở điện áp thấp”) được đặc trưng bởi sự khử hoạt tính nhanh chóng (tạm thời) và độ dẫn nhỏ (rất nhỏ) và gồm có ba thành phần do các dưới đơn vị $\alpha 1$ tạo lỗ chính khác nhau: Cav3.1 ($\alpha 1 G$), Cav3.2 ($\alpha 1 H$) và Cav3.3 ($\alpha 1 I$).

Gần như tất cả các tế bào “dễ bị kích thích”, như các tế bào thần kinh thuộc hệ thần kinh trung ương (central nervous system - CNS), tế bào thần kinh ngoại biên và các tế bào cơ, bao gồm các tế bào cơ xương, cơ tim, và cơ trơn thuộc tĩnh mạch và động mạch, có kênh canxi phụ thuộc điện áp. Vì vậy, kênh canxi T có liên quan đến nhiều bệnh và rối loạn khác nhau ở người, cụ thể như chứng động kinh, đau, đau do rối loạn thần kinh, các rối loạn giấc ngủ, các nhiễu loạn giấc ngủ, chứng tâm thần phân liệt, rối loạn thần kinh dẫn đến triệu chứng run tay chân, bệnh Parkinson, rối loạn thoái hóa thần kinh, trầm cảm, lo âu, loạn tâm thần, tự kỷ, nghiện ma túy, cao huyết áp, chứng loạn nhịp tim, chẹn tim, bệnh ung thư, bệnh tiểu đường, vô sinh và rối loạn chức năng sinh lý (Bourinet, E.; Alloui, A.; Monteil, A.; Barrere, C.; Couette, B.; Poirot, O.; Pages, A.; McRory, J.; Snutch, T. P.; Eschalier, A.; Nargeot, J., *EMBO J*

2005, 24 (2), 315-324; Flatters, S.J.L., *Drugs Fut.* **2005**, 30(6), 573-580 ; Giordanetto, F.; Knerr, L.; Wallberg, A., *Expert Opin Ther Pat* **2011**, 21 (1), 85-101; Huguenard, J. R.; Prince, D. A., *J Neurosci* **1994**, 14 (9), 5485-502; Lory, P.; Mezghrani, A., *IDrugs* **2010**, 13 (7), 467-71; McGivern, J. G., *Drug Discov Today* **2006**, 11 (5-6), 245-53; Uslaner, J. M.; Vardigan, J. D.; Drott, J. M.; Uebele, V. N.; Renger, J. J.; Lee, A.; Li, Z.; Le, A. D.; Hutson, P. H., *Biol Psychiatry* **2010**, 68 (8), 712-8; Wildburger, N. C.; Lin-Ye, A.; Baird, M. A.; Lei, D.; Bao, J., *Mol Neurodegener* **2009**, 4, 44).

Ở não, kênh canxi kiểu T là cần thiết để điều chỉnh tính dễ bị kích thích và phóng điện bùng nổ (kích phát), cả ở hệ thần kinh trung ương và hệ thần kinh ngoại biên (Lambert, R. C.; Bessaih, T.; Crunelli, V.; Leresche, N., *Pflugers Arch* **2014**, 466 (3), 415-23.). Chúng có liên quan đến các bệnh hoặc các rối loạn mà ở đó hoạt tính dao động bất thường xảy ra ở não, cũng như các bệnh hoặc các rối loạn mà ở đó có hoạt tính kết hợp bất thường, đặc biệt là nhờ đồi thị. Chúng đặc biệt có liên quan đến số lượng các rối loạn thần kinh ngày càng tăng như các rối loạn do chứng động kinh và đau do rối loạn thần kinh.

Kênh canxi kiểu T đóng vai trò trong việc điều chỉnh kiểu phóng điện của tế bào thần kinh trong các điều kiện sinh lý thông thường, như trong suốt nhịp ngủ (Anderson, M. P.; Mochizuki, T.; Xie, J.; Fischler, W.; Manger, J. P.; Talley, E. M.; Scammell, T. E.; Tonegawa, S., *Proc Natl Acad Sci U S A* **2005**, 102 (5), 1743-8; Destexhe, A.; Contreras, D.; Sejnowski, T. J.; Steriade, M., *J Neurophysiol* **1994**, 72 (2), 803-18; Lee, J.; Kim, D.; Shin, H. S., *Proc Natl Acad Sci U S A* **2004**, 101 (52), 18195-9; Steriade, M., *Trends Neurosci* **2005**, 28 (6), 317-24.). Tuy nhiên, kênh canxi kiểu T cũng có liên quan đến các tình trạng sinh bệnh lý như chứng động kinh, tự kỷ, cao huyết áp, rung tâm nhĩ, suy tim bẩm sinh, đau, rối loạn tâm thần và bệnh ung thư (xem Iftinca, M. C., *J Med Life* **2011**, 4 (2), 126-38).

Kênh canxi kiểu T đóng vai trò chủ chốt trong sự phát triển cơn động kinh được sinh ra một cách tự phát ở người và động vật (Cheong, E.; Shin, H. S., *Pflugers Arch* **2014**, 466 (4), 719-34; Khosravani, H.; Zamponi, G. W., *Physiol Rev* **2006**, 86 (3), 941-66; Zamponi, G. W.; Lory, P.; Perez-Reyes, E., *Pflugers Arch* **2010**, 460 (2), 395-403). Ở động vật, việc khuyết thiếu kênh canxi Cav3.1 bảo vệ chuột khỏi các cơn động kinh nhẹ (Kim, D.; Song, I.; Keum, S.; Lee, T.; Jeong, M. J.; Kim, S. S.; McEnery, M. W.; Shin, H. S., *Neuron* **2001**, 31 (1), 35-45; Song, I.; Kim, D.; Choi, S.; Sun, M.; Kim, Y.; Shin, H. S., *J Neurosci* **2004**, 24 (22), 5249-57). Ở mô hình chuột cống không bị mắc chứng động kinh (GAERS hoặc WAG/Rij), sự đột biến chức năng

của gen Cav3.2 đã được báo cáo (Powell, K. L.; Cain, S. M.; Ng, C.; Sirdesai, S.; David, L. S.; Kyi, M.; Garcia, E.; Tyson, J. R.; Reid, C. A.; Bahlo, M.; Foote, S. J.; Snutch, T. P.; O'Brien, T. J., *J Neurosci* **2009**, *29* (2), 371-80), cũng như mức ARN thông tin của Cav3.1 và Cav3.2 gia tăng và sự gia tăng biên độ của dòng canxi kiểu T so với giống chuột cống thông thường (Broicher, T.; Kanyshkova, T.; Meuth, P.; Pape, H. C.; Budde, T., *Mol Cell Neurosci* **2008**, *39* (3), 384-99; Talley, E. M.; Solorzano, G.; Depaulis, A.; Perez-Reyes, E.; Bayliss, D. A., *Brain Res Mol Brain Res* **2000**, *75* (1), 159-65; Tsakiridou, E.; Bertollini, L.; de Curtis, M.; Avanzini, G.; Pape, H. C., *J Neurosci* **1995**, *15* (4), 3110-7; Powell, K. L.; Cain, S. M.; Ng, C.; Sirdesai, S.; David, L. S.; Kyi, M.; Garcia, E.; Tyson, J. R.; Reid, C. A.; Bahlo, M.; Foote, S. J.; Snutch, T. P.; O'Brien, T. J., *J Neurosci* **2009**, *29* (2), 371-80). Ở người, một số đột biến đã được mô tả trong kênh Cav3.2 ở các bệnh nhân không bị động kinh khi còn nhỏ và các dạng bệnh động kinh được gây ra tự phát (Heron, S. E.; Khosravani, H.; Varela, D.; Bladen, C.; Williams, T. C.; Newman, M. R.; Scheffer, I. E.; Berkovic, S. F.; Mulley, J. C.; Zamponi, G. W., *Ann Neurol* **2007**, *62* (6), 560-8; Khosravani, H.; Zamponi, G. W., *Physiol Rev* **2006**, *86* (3), 941-66; Zamponi, G. W.; Lory, P.; Perez-Reyes, E., *Pflügers Arch* **2010**, *460* (2), 395-403). Các đột biến này được dự đoán là gây ra sự cải tiến về chức năng với sự gia tăng dòng canxi, hoặc có thể khởi sự một sự thay đổi về sự cân bằng giữa các yếu tố kích thích và ức chế thần kinh. Kết quả trực tiếp là, nó có thể dẫn đến gia tăng hoạt động của các xung ở các tế bào thần kinh mà thể hiện phản ứng giật mình, nhờ đó góp phần vào việc tạo ra sự hình thành chứng động kinh.

Một loại khác của chứng động kinh, nghĩa là chứng động kinh thùy thái dương, đã được chỉ ra trong mô hình loài gặm nhấm được cho dùng pilocarpine mà dòng canxi kiểu T được điều tiết tăng sau tình trạng động kinh và gợi ý vai trò của kênh này trong việc cải biến mô hình phóng điện thần kinh trong thời gian dài (từ bình thường đến phóng điện kịch phát) và góp phần tiềm năng vào sự phát triển và biểu hiện của tình trạng bệnh động kinh sau SE (Yaari, Y.; Yue, C.; Su, H., *J Physiol* **2007**, *580* (Pt. 2), 435-50; Becker, A. J.; Pitsch, J.; Sochivko, D.; Opitz, T.; Staniek, M.; Chen, C. C.; Campbell, K. P.; Schoch, S.; Yaari, Y.; Beck, H., *J Neurosci* **2008**, *28* (49), 13341-53; Graef, J. D.; Nordskog, B. K.; Wiggins, W. F.; Godwin, D. W., *J Neurosci* **2009**, *29* (14), 4430-41; Su, H.; Sochivko, D.; Becker, A.; Chen, J.; Jiang, Y.; Yaari, Y.; Beck, H., *J Neurosci* **2002**, *22* (9), 3645-55).

Hoạt tính kênh canxi kiểu T gia tăng có liên quan đến các tình trạng đau do rối

loạn thần kinh và đau do viêm (xem tài liệu: Todorovic, S. M.; Jevtovic-Todorovic, V., *Br J Pharmacol* **2011**, *163* (3), 484-95). Khi các cơ quan nhận cảm kích thích ở trong trạng thái phản ứng gia tăng, chúng thường phản ứng lại các tác nhân kích thích giác quan thông thường như thể là chúng bị đau (loạn cảm đau) và phản ứng lại các tác nhân kích thích đau nhẹ như thể là chúng bị rất đau (tăng cảm đau). Câu trả lời về mặt điện sinh lý của các đáp ứng đau biến đổi này, bao gồm ngưỡng hoạt hóa thấp hơn, tần số phóng điện để phản ứng lại tác nhân kích thích ở trên ngưỡng nhận cảm và phóng điện tự phát (Coderre, T. J.; Katz, J.; Vaccarino, A. L.; Melzack, R., *Pain* **1993**, *52* (3), 259-85; Bhavé, G.; Gereau, R. W. t., *J Neurobiol* **2004**, *61* (1), 88-106). Kênh canxi kiểu T được biểu lộ một cách phong phú ở cơ quan nhận cảm đau, sừng sau tủy sống và các tế bào thần kinh vùng đồi thị (Talley, E. M.; Cribbs, L. L.; Lee, J. H.; Daud, A.; Perez-Reyes, E.; Bayliss, D. A., *J Neurosci* **1999**, *19* (6), 1895-911) và hoạt tính kênh canxi kiểu T có liên quan đến tình trạng đau do rối loạn thần kinh và đau do viêm ở động vật và người (Jagodic, M. M.; Pathirathna, S.; Nelson, M. T.; Mancuso, S.; Joksovic, P. M.; Rosenberg, E. R.; Bayliss, D. A.; Jevtovic-Todorovic, V.; Todorovic, S. M., *J Neurosci* **2007**, *27* (12), 3305-16; Todorovic, S. M.; Jevtovic-Todorovic, V., *Channels (Austin)* **2007**, *1* (4), 238-45; Jagodic, M. M.; Pathirathna, S.; Joksovic, P. M.; Lee, W.; Nelson, M. T.; Naik, A. K.; Su, P.; Jevtovic-Todorovic, V.; Todorovic, S. M., *J Neurophysiol* **2008**, *99* (6), 3151-6). Kênh T có thể đóng vai trò trong việc làm giảm ngưỡng phóng điện do tín hiệu điện truyền dọc theo sợi trục tế bào thần kinh ở các tế bào hạch rễ sau (dorsal root ganglia - DRG) biểu hiện kênh T (Nelson, M. T.; Todorovic, S. M.; Perez-Reyes, E., *Curr Pharm Des* **2006**, *12* (18), 2189-97; Jagodic, M. M.; Pathirathna, S.; Nelson, M. T.; Mancuso, S.; Joksovic, P. M.; Rosenberg, E. R.; Bayliss, D. A.; Jevtovic-Todorovic, V.; Todorovic, S. M., *J Neurosci* **2007**, *27* (12), 3305-16). Kênh canxi kiểu T sẽ đóng vai trò khuếch đại các tín hiệu đau ngoại biên. Việc điều tiết giảm về mặt dược lý học và phân tử đối với chức năng của các kênh này ở các tế bào thần kinh DRG chứng minh ý kiến cho rằng kênh T góp phần vào những tình trạng đau mạn tính có liên quan đến thương tổn sợi trục thần kinh ngoại biên (Bourinet, E.; Alloui, A.; Monteil, A.; Barrere, C.; Couette, B.; Poirot, O.; Pages, A.; McRory, J.; Snutch, T. P.; Eschalier, A.; Nargeot, J., *EMBO J* **2005**, *24* (2), 315-24; Wen, X. J.; Li, Z. J.; Chen, Z. X.; Fang, Z. Y.; Yang, C. X.; Li, H.; Zeng, Y. M., *Acta Pharmacol Sin* **2006**, *27* (12), 1547-52) (or for review, see (Jevtovic-Todorovic, V.; Todorovic, S. M., *Cell Calcium* **2006**, *40* (2), 197-203)).

Ngoài ra, hoạt tính kênh canxi kiểu T được điều hòa tăng trong quá trình rối

loạn hệ thần kinh do tiểu đường (Hall, K. E.; Sima, A. A.; Wiley, J. W., *J Physiol* **1995**, 486 (2), 313-22; Jagodic, M. M.; Pathirathna, S.; Nelson, M. T.; Mancuso, S.; Joksovic, P. M.; Rosenberg, E. R.; Bayliss, D. A.; Jevtovic-Todorovic, V.; Todorovic, S. M., *J Neurosci* **2007**, 27 (12), 3305-16). Việc khuyết thiếu chọn lọc dòng DRG Cav3.2 *in vivo* làm đảo ngược một cách hữu hiệu sự tăng cảm đau bởi tác động cơ học và nhiệt ở bệnh rối loạn thần kinh do tiểu đường gây ra bởi STZ ở chuột cống (Messinger, R. B.; Naik, A. K.; Jagodic, M. M.; Nelson, M. T.; Lee, W. Y.; Choe, W. J.; Orestes, P.; Latham, J. R.; Todorovic, S. M.; Jevtovic-Todorovic, V., *Pain* **2009**, 145 (1-2), 184-95). Ngoài ra, sự điều tiết tăng ARN thông tin thuộc kênh Cav3.2 T ở dịch treo mô đồng thể DRG và sự điều tiết tăng đồng thời dòng Cav3.2 T ở các tế bào nhận cảm đau DRG đã được báo cáo trong một mô hình rối loạn thần kinh do tiểu đường gây đau đớn khác, chuột nhắt ob/ob thiếu hụt leptin (Latham, J. R.; Pathirathna, S.; Jagodic, M. M.; Choe, W. J.; Levin, M. E.; Nelson, M. T.; Lee, W. Y.; Krishnan, K.; Covey, D. F.; Todorovic, S. M.; Jevtovic-Todorovic, V., *bệnh tiểu đường* **2009**, 58 (11), 2656-65). Ở người, những dữ liệu ngoại bào từ vùng đồi thị trung gian của các bệnh nhân bị đau do thương tổn thần kinh đã chỉ ra sự bất thường của các phản ứng đột ngột qua trung gian LTS mà có thể bóp phần ít nhất là vào chứng đau dai dẳng (Jeanmonod, D.; Magnin, M.; Morel, A., *Brain* **1996**, 119 (2), 363-75).

Đã chỉ ra rằng kênh canxi (Ca) kiểu T trong CNS có liên quan mật thiết với sự phát ra phản ứng lặp lại hoặc những dao động thần kinh (Llinas, R.; Yarom, Y., *J Physiol* **1986**, 376, 163-82; Gutnick, M. J.; Yarom, Y., *J Neurosci Methods* **1989**, 28 (1-2), 93-9; Iftinca, M. C.; Zamponi, G. W., *Trends Pharmacol Sci* **2009**, 30 (1), 32-40). Run là sự cử động không chủ tâm bất ngờ nói chung, và nó có liên quan đến các bệnh thần kinh khác nhau hoặc các tình trạng bệnh lý như rối loạn thần kinh dẫn đến triệu chứng run tay chân (essential tremor - ET) và bệnh Parkinson (PD) và các rối loạn có liên quan của nó. Do các hoạt động thần kinh có liên quan đến run có thể có liên quan mật thiết đến các hoạt động lặp lại hoặc dao động ở hệ thần kinh trung ương CNS, việc điều chỉnh kênh Ca kiểu T có thể có tác dụng trị liệu. Giả thuyết này được chứng minh bởi sự biểu hiện về mặt cấu trúc và chức năng của hệ thần kinh của sự biểu hiện kênh canxi kiểu T ở vùng tham gia vào cơ chế sinh lý bệnh của chứng run do harmalin gây ra, mô hình được lý học của ET ở loài gặm nhấm (Llinas, R.; Yarom, Y., *J Physiol* **1986**, 376, 163-82; Cavelier, P.; Lohof, A. M.; Lonchamp, E.; Beekenkamp, H.; Mariani, J.; Bossu, J. L., *Neuroreport* **2008**, 19 (3), 299-303). Ngoài ra, dữ liệu động vật bao gồm sự khuyết thiếu một cách chọn lọc gen Cav3.1 hoặc

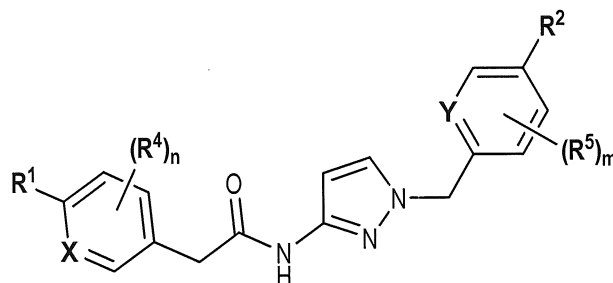
chuột nhất không mang gen Cav3.1 đã chỉ ra rằng các kênh Cav3.1 đóng vai trò đặc biệt trong ET (Park, Y. G.; Park, H. Y.; Lee, C. J.; Choi, S.; Jo, S.; Choi, H.; Kim, Y. H.; Shin, H. S.; Llinas, R. R.; Kim, D., *Proc Natl Acad Sci U S A* **2010**, *107* (23), 10731-6). Mặt khác, vai trò của các isoform khác của kênh canxi kiểu T (Cav3.2 and Cav 3.3) trong bệnh học này vẫn chưa được biết đến nhưng không thể bị loại trừ (Miwa, H.; Kondo, T., *Cerebellum* **2011**, *10* (3), 563-9).

Ở các bệnh nhân bị bệnh Parkinson (PD), sự kích thích não một cách sâu sắc của các nhân dưới đồi đã tỏ ra là giúp điều trị hữu hiệu các triệu chứng bệnh parkinson, cho thấy vai trò then chốt của vùng này trong sinh bệnh học của PD: Ở các bệnh nhân, cũng như ở mô hình động vật bị PD, vùng này dường như có kiểu phóng điện bất thường với sự gia tăng phương thức phóng điện bùng nổ. Và phương thức phản ứng đột ngột này đã tỏ ra liên quan đến kênh Ca^{2+} kiểu T (xem tài liệu Yang, Y. C.; Tai, C. H.; Pan, M. K.; Kuo, C. C., *Pflugers Arch* **2014**, *466* (4), 747-55).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất là các chất chặn kênh canxi kiểu T và do vậy hữu hiệu để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh hoặc các rối loạn mà ở đó có sự tham gia của kênh canxi T.

1) Khía cạnh thứ nhất của sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I)



Công thức (I)

trong đó

X là nguyên tử cacbon thuộc vòng hoặc nguyên tử nitơ thuộc vòng;

• R^1 là

- (C_{2-6}) alkyl [cụ thể là isopropyl, *tert.*-butyl, hoặc isobutyl];
- (C_{2-4}) alkyl được thế một lần bằng xyano, hoặc (C_{1-3}) alkoxy (đặc biệt là metoxy); [cụ thể là nhóm này là 1-metoxi-etyl, hoặc 1-xyano-1-metyl-etyl];
- (C_{1-4}) floalkyl [cụ thể là triflometyl, 2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl];
- (C_{1-3}) floalkoxy [cụ thể là triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxi, 3,3,3-

triflopropoxy];

➤ pentafluoro-sulfanyl;

➤ (C₃₋₆)xycloalkyl-L¹- trong đó

- (C₃₋₆)xycloalkyl đã nêu tùy ý chứa một nguyên tử oxy thuộc vòng; trong đó (C₃₋₆)xycloalkyl đã nêu không được thế, hoặc được thế một lần bằng flo, (C₁₋₃)alkyl (đặc biệt là metyl), (C₁₋₃)alkoxy (đặc biệt là metoxy), hydroxy, xyano, hoặc (C₁₋₃)floalkyl (đặc biệt là triflometyl), hoặc được thế hai lần bằng flo, hoặc được thế ba lần bằng hai phần tử thế flo và một phần tử thế được chọn từ (C₁₋₃)alkyl (đặc biệt là metyl) và xyano; và
- liên kết L¹ là liên kết trực tiếp, (C₁₋₂)alkylen, oxy, hoặc (C₁₋₂)alkylen-oxy (được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy);

[cụ thể là nhóm (C₃₋₆)xycloalkyl-L¹- như vậy là xyclopropyl, 3-fluoro-oxetan-3-yl, 3-methoxy-oxetan-3-yl, 3-methyl-oxetan-3-yl, 3,3-difluoro-xyclobutyl, 1-cyano-3,3-difluoro-xyclobutyl, 1-trifluoromethyl-xyclopropyl, 2-trifluoromethyl-xyclopropyl, 1-methyl-xyclopropyl, 1-cyano-xyclopropyl, 1-hydroxy-xyclopropyl, 1-methoxy-xyclopropyl, hoặc 3-hydroxy-oxetan-3-yl; hoặc nhóm này là xyclopropyl-methyl; hoặc nhóm này là xyclopropyl-oxy, oxetan-3-yl-oxy, xyclobutyl-oxy, hoặc 3,3-difluoro-xyclobutyl-oxy; hoặc nhóm này là xyclopropyl-methoxy, oxetan-3-yl-methoxy, (3-fluoro-oxetan-3-yl)-methoxy, (3,3-difluoro-xyclobutyl)-methoxy, (3-methyl-oxetan-3-yl)-methoxy, hoặc (3,3-difluoro-1-methyl-xyclobutyl)-methoxy];

➤ heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, độc lập tùy ý được thế một lần bằng (C₁₋₃)alkyl (đặc biệt là metyl); [cụ thể là oxadiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, hoặc pyridinyl];

➤ -NR¹¹R¹², trong đó

- R¹¹ và R¹² độc lập là hydro, (C₁₋₃)alkyl, (C₂₋₃)floalkyl, (C₃₋₆)xycloalkyl, (C₃₋₆)xycloalkyl được thế một hoặc hai lần bằng flo, (C₃₋₆)xycloalkyl-(C₁₋₃)alkyl, (C₁₋₃)alkoxy-(C₂₋₃)alkyl [cụ thể là nhóm -NR¹¹R¹² như vậy là dimethylamino, ethyl-methyl-amino, diethylamino, xyclopropyl-methyl-amino, (2-methoxyethyl)-methyl-amino, (xyclopropylmethyl)-methyl-amino, hoặc (2,2-difluoro-ethyl)-methyl-amino];

- hoặc R^{11} và R^{12} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế một hoặc hai lần bằng flo; nhóm 2-oxo-pyrolidinyl; hoặc nhóm morpholinyl [cụ thể là nhóm $-NR^{11}R^{12}$ như vậy là azetidinyl, 3-flo-azetidinyl, 3,3-diflo-azetidinyl, pyrolidinyl, 3-flo-pyrolidinyl, 3,3-diflo-pyrolidinyl, hoặc 2-oxo-pyrolidinyl];

và $(R^4)_n$ là một hoặc hai phần tử thế tùy ý (nghĩa là n là số nguyên bằng 0, 1, hoặc 2) độc lập được chọn từ (C_{1-4}) alkyl (đặc biệt là metyl, etyl), (C_{3-6}) xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl), (C_{1-4}) alkoxy (đặc biệt là metoxy), (C_{1-3}) floalkyl (đặc biệt là triflometyl), (C_{1-3}) floalkoxy (đặc biệt là triflometoxy), halogen (đặc biệt là flo), và xyano [đặc biệt là $(R^4)_n$ không có mặt (nghĩa là $n = 0$); hoặc $(R^4)_n$ là một phần tử thế halogen hoặc metyl];

- hoặc R^1 cùng với $(R^4)_n$ tạo thành vòng không thơm có 5 hoặc 6 cạnh mà được ngưng tụ với vòng phenyl/pyridin; trong đó vòng có 5 hoặc 6 cạnh này tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy và nitơ; trong đó vòng không thơm có 5 hoặc 5 cạnh ngưng tụ đã nêu độc lập tùy ý còn được thế một lần bằng oxo hoặc (C_{1-3}) alkyl (đặc biệt là metyl); được thế hai lần bằng (C_{1-3}) alkyl (đặc biệt là metyl); hoặc được thế hai, ba hoặc bốn lần trong đó một phần tử thế là oxo và các phần tử thế còn lại là (C_{1-3}) alkyl (đặc biệt là metyl); [cụ thể là vòng không thơm có 5 hoặc 6 cạnh được ngưng tụ với vòng phenyl/pyridin như vậy, cùng với vòng phenyl/pyridin này, tạo thành nhóm được chọn từ 2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl, 3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl, 4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]-oxazin-7-yl, 3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl, 3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl, 1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl, 2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofuran-6-yl, 2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl, 3,3-dimetyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl, 3,3-dimetyl-2,3-dihydro-benzofuran-6-yl, hoặc 3-metylcroman-7-yl];
- hoặc R^1 cùng với $(R^4)_n$ tạo thành vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh mà được ngưng tụ với vòng phenyl/pyridin; trong đó vòng có 5 hoặc 6 cạnh này tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, trong đó vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh được ngưng tụ này độc lập tùy ý được thế một hoặc hai lần nữa trong đó các phần tử thế độc lập được chọn từ (C_{1-3}) alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, isopropyl), (C_{3-6}) xycloalkyl (đặc biệt là xyclobutyl), (C_1) floalkyl (đặc biệt là triflometyl), hoặc xyano [cụ thể là vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh được ngưng tụ với vòng

phenyl/pyridin này, cùng với vòng phenyl/pyridin này, tạo thành nhóm được chọn từ 1-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, 1,3-dimetyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, 1H-indol-5-yl, 1H-indol-6-yl, 1-metyl-1H-indazol-5-yl, 1-metyl-1H-indazol-6-yl, 1-etyl-1H-indazol-5-yl, 1-etyl-1H-indazol-6-yl, 1,3-dimetyl-1H-indazol-5-yl, 1-metyl-1H-indol-5-yl, 1-metyl-1H-indol-6-yl, 1,3-dimetyl-1H-indol-5-yl, 1,3-dimetyl-1H-indol-6-yl, 3-xyano-1-metyl-1H-indol-5-yl, 3-isopropyl-1-metyl-1H-indol-5-yl, 3-xyclobutyl-1-metyl-1H-indol-5-yl, 1-metyl-3-triflometyl-1H-indol-5-yl, quinoxalin-6-yl, 2-metyl-1H-benzoimidazol-6-yl, 1-metyl-1H-benzoimidazol-5-yl, 1-metyl-1H-benzoimidazol-6-yl, hoặc quinolin-7-yl];

- hoặc R^1 là metyl, hoặc halogen (đặc biệt là flo); và $(R^4)_n$ là một phần tử thể được chọn từ (C_{1-3}) floalkoxy (đặc biệt là 2,2,2-trifloetoxy) mà được gắn vào vòng phenyl/pyridinyl ở vị trí *ortho* hoặc *meta* so với điểm gắn của nhóm $-CH_2-CO-NH-$;

Y là nguyên tử cacbon thuộc vòng hoặc nguyên tử nitơ thuộc vòng; và

R^2 là (C_{1-4}) alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, isopropyl, isobutyl, *tert.*-butyl); (C_{3-6}) xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl); (C_{1-4}) alkoxy (đặc biệt là metoxy, isopropoxy); (C_{3-6}) xycloalkyl-oxy (đặc biệt là xyclopropyl-oxy); (C_{1-3}) floalkyl (đặc biệt là triflometyl); (C_{1-3}) floalkoxy (đặc biệt là diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy); (C_{1-3}) alkoxy- (C_{2-3}) alkoxy (đặc biệt là 2-metoxi-etoxy); halogen; xyano; hoặc $-NR^{21}R^{22}$, trong đó R^{21} và R^{22} độc lập là hydro, hoặc (C_{1-3}) alkyl (đặc biệt là dimetyl-amino), hoặc R^{21} và R^{22} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thể một hoặc hai lần bằng flo, hoặc nhóm morpholinyl (đặc biệt là azetidiny, pyrrolidiny, 3-flo-pyrrolidiny);

và

$(R^5)_m$ là một hoặc hai phần tử thể tùy ý (nghĩa là m là số nguyên bằng 0, 1, hoặc 2) độc lập được chọn từ (C_{1-4}) alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, isobutyl); (C_{3-6}) xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl); (C_{1-4}) alkoxy (đặc biệt là metoxy, isopropoxy); halogen; xyano; (C_{1-3}) floalkyl (đặc biệt là diflometyl, triflometyl); and (C_{1-3}) floalkoxy (đặc biệt là triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy); [đặc biệt là $(R^5)_m$ không có mặt (nghĩa là $m = 0$), hoặc $(R^5)_m$ là một phần tử thể halogen; tốt hơn là $(R^5)_m$ không có mặt].

Hợp chất có công thức (I) có thể chứa một hoặc nhiều tâm lập thể hoặc tâm bất đối, như một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bất đối. Vì vậy, hợp chất có công thức (I) có thể có mặt ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể hoặc tốt hơn là ở dạng

chất đồng phân lập thể tinh khiết. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể có thể được tách theo cách mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết.

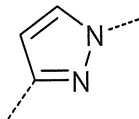
Ngoài ra, trong một số trường hợp, hợp chất theo sáng chế có thể có mặt ở dạng hỗn biến. Dạng hỗn biến bất kỳ như vậy được bao hàm. Ví dụ, cần phải hiểu rõ rằng, trong trường hợp gốc benzimidazol không được thế ở nguyên tử nitơ thuộc vòng mang một hóa trị tự do, thì gốc benzimidazol này có dạng hỗn biến. Vì vậy, các phân tử thế tiếp theo của gốc benzimidazol có thể được gắn vào (các) vị trí *ortho* so với các nguyên tử nằm ở đầu cầu nối (nghĩa là được gắn vào (các) vị trí 4 và/hoặc 7), và/hoặc vào (các) vị trí *meta* so với các nguyên tử ở đầu cầu nối, (nghĩa là được gắn vào (các) vị trí 5 và/hoặc 6). Cần hiểu rằng hai vị trí *ortho*, và, tương ứng, hai vị trí *meta* được xem là tương đương. Ví dụ, nhóm 4-metyl-1H-benzoimidazol-2-yl được hiểu là để biểu thị cùng một nhóm như 7-metyl-1H-benzoimidazol-2-yl và 4-metyl-3H-benzoimidazol-2-yl và 7-metyl-3H-benzoimidazol-2-yl.

Sáng chế cũng bao gồm các hợp chất có công thức (I) được đánh dấu bằng chất đồng vị, đặc biệt là được đánh dấu bằng ^2H (đơteri) theo các phương án từ 1) đến 29), các hợp chất này là giống hệt với các hợp chất có công thức (I) chỉ khác là mỗi trong số một hoặc nhiều nguyên tử được thay bằng một nguyên tử có cùng nguyên tử số nhưng khối lượng nguyên tử khác với khối lượng nguyên tử thường được tìm thấy trong tự nhiên. Hợp chất có công thức (I) được đánh dấu bằng chất đồng vị, đặc biệt là được đánh dấu bằng ^2H (đơteri) và muối của nó là thuộc phạm vi của sáng chế. Việc thay thế hydro bằng đồng vị ^2H (đơteri) nặng hơn có thể dẫn đến độ ổn định chuyển hóa lớn hơn, chẳng hạn dẫn đến chu kỳ bán rã in-vivo gia tăng hoặc yêu cầu liều lượng giảm, hoặc có thể dẫn đến sự ức chế enzym cytochrome P450 là giảm, dẫn đến profile an toàn được cải thiện chẳng hạn. Theo một phương án của sáng chế, hợp chất có công thức (I) không được đánh dấu bằng chất đồng vị, hoặc chúng chỉ được đánh dấu bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri. Theo một phương án phụ, hợp chất có công thức (I) không hề được đánh dấu bằng chất đồng vị. Hợp chất có công thức (I) được đánh dấu bằng chất đồng vị có thể được điều chế theo phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả dưới đây, nhưng sử dụng biến thể đồng vị thích hợp của các chất phản ứng hoặc các chất ban đầu thích hợp.

Trong đơn sáng chế này, các liên kết được gắn theo cách có thể biến đổi được có thể được sử dụng cho các phân tử thế hoặc nhóm thế (chẳng hạn $(\text{R}^4)_n$ và $(\text{R}^5)_m$). Trong trường hợp như vậy, có nghĩa là phân tử thế hoặc nhóm bất kỳ như vậy có thể

được gắn với nguyên tử cacbon bất kỳ thuộc hệ vòng mà liên kết được gắn theo cách có thể thay đổi được được đưa vào, miễn là nguyên tử cacbon này vẫn chưa được thế.

Trong đơn sáng chế này, liên kết được đưa vào dưới dạng nét đứt thể hiện điểm gắn của gốc được đưa vào. Ví dụ, gốc được đưa vào dưới đây



là nhóm 1*H*-pyrazol-1,3-diyl.

Mô tả chi tiết sáng chế

Khi dạng số nhiều được sử dụng cho các hợp chất, muối, dược phẩm, bệnh và các đối tượng tương tự, dạng này được dự định cũng có nghĩa là một hợp chất, muối, dược phẩm, bệnh hoặc đối tượng tương tự.

Ám chỉ bất kỳ đến các hợp chất có công thức (I) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 31) được hiểu là cũng đề cập đến muối (và đặc biệt là muối được dụng) của các hợp chất này, nếu phù hợp và có lợi.

Thuật ngữ "muối được dụng" dùng để chỉ muối mà vẫn có hoạt tính sinh học mong muốn của hợp chất đã nêu và thể hiện tác dụng gây độc không mong muốn ở mức tối thiểu. Những muối như vậy bao gồm muối cộng axit và/hoặc bazơ vô cơ hoặc hữu cơ tùy thuộc vào sự có mặt của các nhóm bazơ và/hoặc axit trong hợp chất đã nêu. Để tham khảo, xem tài liệu "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008; and "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters and Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

Các định nghĩa được đưa ra ở đây nhằm áp dụng đồng nhất cho các hợp chất có công thức (I), như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 29), và, có thay đổi nếu cần thiết, trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ trừ khi định nghĩa chỉ ra riêng theo cách khác đưa ra định nghĩa rộng hơn hoặc hẹp hơn. Cũng cần hiểu rõ rằng định nghĩa hoặc định nghĩa được ưu tiên của một thuật ngữ xác định và có thể thay thế cho thuật ngữ tương ứng theo cách độc lập với (và phối hợp với) định nghĩa bất kỳ hoặc định nghĩa được ưu tiên của bất kỳ hoặc tất cả các thuật ngữ khác như được xác định trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "halogen" có nghĩa là flo, clo, brom, hoặc iot, tốt hơn là flo hoặc clo, đặc biệt là flo.

Thuật ngữ "xyano" dùng để chỉ nhóm -CN.

Thuật ngữ "alkyl", được sử dụng một mình hoặc kết hợp, dùng để chỉ nhóm hydrocarbon bão hòa mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa một đến sáu (đặc biệt là một đến bốn) nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "(C_{x-y})alkyl" (mỗi x và y là một số nguyên), dùng để chỉ nhóm alkyl như được định nghĩa trước đây chứa từ x đến y nguyên tử cacbon. Trong trường hợp nhóm (C_{1-y})alkyl (hoặc, nói chung, nhóm (C_{x-y})alkyl) được sử dụng kết hợp với một phần tử thể khác, thuật ngữ này có nghĩa là nhóm thể này được liên kết với phần còn lại của phân tử qua nhóm (C_{1-y})alkyl (hoặc nhóm (C_{x-y})alkyl, tương ứng). Trong một số trường hợp, nhóm này còn được đề cập đến như là (C_{1-y})alkylen. Ví dụ nhóm (C₁₋₆)alkyl chứa từ một đến sáu nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm (C₁₋₆)alkyl là nhóm (C₁₋₄)alkyl như metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec.-butyl, tert.-butyl, và isobutyl, cùng như là n-pentyl, và isopentyl. Tốt hơn là metyl, etyl, n-propyl, và isopropyl. Tốt nhất là metyl. Đối với phần tử thể R¹, ví dụ được ưu tiên về (C₂₋₆)alkyl là isopropyl, tert.-butyl, và isobutyl; đặc biệt là tert.-butyl.

Ví dụ về nhóm (C₂₋₄)alkyl được thế một lần bằng xyano, hoặc (C₁₋₃)alkoxy như được sử dụng đối với R¹ là 1-metoxi-etyl, and 1-xyano-1-metyl-etyl.

Thuật ngữ "alkoxy" có nghĩa là nhóm có công thức alkyl-O- trong đó thuật ngữ alkyl có nghĩa như được đưa ra trước đây. Thuật ngữ "(C_{x-y})alkoxy" (x và y là số nguyên) dùng để chỉ nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ x đến y nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm alkoxy là nhóm (C₁₋₄)alkoxy như metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy và tert-butoxy. Tốt hơn là metoxy.

Thuật ngữ "floalkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl như được xác định trước đây chứa một đến ba nguyên tử cacbon trong đó một hoặc nhiều (và có thể tất cả) nguyên tử hydro được thay bằng flo. Thuật ngữ "(C_{x-y})floalkyl" (mỗi x và y là số nguyên) dùng để chỉ nhóm floalkyl như được xác định trước đây chứa từ x đến y nguyên tử cacbon. Ví dụ nhóm (C₁₋₃)floalkyl chứa từ một đến ba nguyên tử cacbon trong đó một đến bảy nguyên tử hydro được thay bằng flo. Một ví dụ được ưu tiên là triflometyl. Ví dụ về nhóm (C₂₋₃)floalkyl bao gồm 2-floetyl, 2,2-difloetyl và 2,2,2-trifloetyl (đặc biệt là 2-floetyl và 2,2,2-trifloetyl). Trong trường hợp cụ thể của nhóm (C₁₋₄)floalkyl, nhóm floalkyl này chứa từ một đến bốn nguyên tử cacbon, trong đó một đến chín nguyên tử hydro được thay bằng flo. Ví dụ về nhóm (C₁₋₄)floalkyl như được sử dụng cho R¹ bao gồm triflometyl, 2-floetyl, 2,2-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, và 2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl; đặc biệt là triflometyl, và 2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl.

Thuật ngữ "floalkoxy" dùng để chỉ nhóm alkoxy như được xác định trước đây chứa một đến ba nguyên tử cacbon, trong đó một hoặc nhiều (và có thể tất cả) nguyên tử hydro được thay bằng flo. Thuật ngữ "(C_{x-y})floalkoxy" (mỗi x và y là số nguyên) dùng để chỉ nhóm floalkoxy như được xác định trước đây chứa từ x đến y nguyên tử cacbon. Ví dụ nhóm (C₁₋₃) floalkoxy chứa từ một đến ba nguyên tử cacbon, trong đó một đến bảy nguyên tử hydro được thay bằng flo. Các ví dụ được ưu tiên là triflometoxy, diflometoxy và 2,2,2-trifloetoxi. Ví dụ điển hình về nhóm floalkoxy như được sử dụng cho R¹ bao gồm triflometoxy, diflometoxy, 2-floetoxi, 2,2-difloetoxi và 2,2,2-trifloetoxi; đặc biệt là 2,2,2-trifloetoxi. Một ví dụ khác về nhóm (C₁₋₃)floalkoxy như được sử dụng cho R¹ là 3,3,3-triflopropoxy.

Thuật ngữ "xycloalkyl" dùng để chỉ nhân vòng cacbon bão hòa một hoặc hai vòng chứa từ ba đến tám nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "(C_{x-y})xycloalkyl" (mỗi x và y là số nguyên), dùng để chỉ nhóm xycloalkyl như được xác định trước đây chứa từ x đến y nguyên tử cacbon. Ví dụ nhóm (C₃₋₆)xycloalkyl dùng để chỉ nhân vòng cacbon một vòng bão hòa chứa từ ba đến sáu nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl. Được ưu tiên là xyclopropyl.

Thuật ngữ "(C₃₋₆)xycloalkyl, trong đó xycloalkyl có thể tùy ý chứa nguyên tử oxy thuộc vòng", dùng để chỉ nhóm xycloalkyl vòng đơn như được xác định trước đây. Ngoài ra, một nguyên tử cacbon thuộc vòng của xycloalkyl đã nêu có thể được thay bằng nguyên tử oxy. Đối với nhóm thế R¹, Ví dụ về các nhóm này đặc biệt là xyclopropyl, xyclobutyl, và ngoài ra, oxetan-3-yl. Các nhóm này không được thế hoặc được thế như được định nghĩa một cách rõ ràng.

Thuật ngữ "(C₃₋₆)xycloalkyl-(C₁₋₃)alkyl" dùng để chỉ nhóm (C₃₋₆)xycloalkyl như được định nghĩa một cách rõ ràng, nhóm này được liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm (C₁₋₃)alkylen như được xác định trước đây. Đối với phần tử thế R¹, phần nhóm (C₁₋₂)alkylen của (C₃₋₆)xycloalkyl-(C₁₋₂)alkyl cụ thể là nhóm metylen.

Thuật ngữ "(C₃₋₆)xycloalkyl-oxy" dùng để chỉ nhóm (C₃₋₆)xycloalkyl như được định nghĩa một cách rõ ràng mà được liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "(C₃₋₆)xycloalkyl-(C₁₋₂)alkylen-oxy" dùng để chỉ nhóm (C₃₋₆)xycloalkyl như được định nghĩa một cách rõ ràng mà được liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm -(CH₂)₁₋₂-O-. Đối với phần tử thế R¹, phần nhóm -(C₁₋

${}_2$ alkylen-oxy của (C_{3-6}) cycloalkyl- (C_{1-2}) alkylen-oxy cụ thể là nhóm $-CH_2-O-$.

Thuật ngữ " (C_{1-3}) alkoxy- (C_{2-3}) alkoxy" dùng để chỉ nhóm (C_{1-3}) alkoxy- như được xác định trước đây mà được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm (C_{2-3}) alkoxy như được xác định trước đây. Ví dụ là 2-metoxy-etoxy.

Thuật ngữ " (C_{1-3}) alkoxy- (C_{2-3}) alkyl" có nghĩa nhóm (C_{1-3}) alkoxy- như được xác định trước đây mà được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm (C_{2-3}) alkylen như được xác định trước đây. Ví dụ là 2-metoxy-etyl.

Thuật ngữ "aryl", được sử dụng một mình hoặc kết hợp, có nghĩa là phenyl hoặc naphthyl, tốt hơn là phenyl. Tương tự, nhóm arylen là nhóm aryl như được xác định trước đây có hai điểm gắn với phần còn lại tương ứng của phân tử. Nhóm aryl/arylen nêu trên không được thể hoặc được thể như được định nghĩa một cách rõ ràng.

Thuật ngữ "heteroaryl", được sử dụng một mình hoặc kết hợp, có nghĩa vòng thơm một vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh chứa từ một đến tối đa là bốn nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử độc lập được chọn từ oxy, nitơ và lưu huỳnh. Ví dụ về nhóm heteroaryl như vậy là heteroaryl có 5 cạnh như furanyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiophenyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl; heteroaryl có 6 cạnh như pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl; và heteroaryl hai vòng như indolyl, isoindolyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzothiophenyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzothiazolyl, benzoisothiazolyl, benzotriazolyl, benzoxadiazolyl, benzothiadiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, naphthyridinyl, cinnolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phtalazinyl, pyrolopyridinyl, pyrazolopyridinyl, pyrazolopyrimidinyl, pyrolopyrazinyl, imidazopyridinyl, imidazopyridazinyl, và imidazothiazolyl. Ví dụ về nhóm heteroaryl như được sử dụng cho R^1 đặc biệt là oxadiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, và pyridinyl. Nhóm heteroaryl nêu trên không được thể hoặc được thể như được định nghĩa một cách rõ ràng.

Trong trường hợp hai phần tử thể tạo thành vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử nitơ mà vòng này được ngưng tụ với vòng phenyl/pyridin, ví dụ về nhân heteroaryl hai vòng được tạo thành như vậy là pyrolo[2,3-b]pyridinyl, indolyl, indazolyl, quinoxalinyl, benzoimidazolyl, và quinolinyl. Nhóm nêu trên không mang các phần tử thể tiếp theo trên phần phenyl/pyridin của vòng, trong khi vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh đã nêu có thể không

được thế hoặc được thế như được định nghĩa một cách rõ ràng.

Trong trường hợp hai phần tử thế tạo thành vòng không thơm có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, vòng này được ngưng tụ với vòng phenyl/pyridin, ví dụ về vòng thơm một phần có hai vòng được tạo thành theo cách này là 2,3-dihydro-benzooxazolyl, 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, và 2,3-dihydro-benzofuranyl. Một ví dụ khác là chromanyl. Nhóm nêu trên không mang các phần tử thế tiếp theo trên phần phenyl/pyridin của vòng, trong khi vòng không thơm có 5 hoặc 6 cạnh đã nêu có thể không được thế hoặc được thế như được định nghĩa một cách rõ ràng.

Ví dụ về nhóm $-NR^{11}R^{12}$ như được sử dụng cho R^1 đặc biệt là nhóm amino được thế hai lần trong đó một phần tử thế là methyl hoặc ethyl, và phần tử thế còn lại là (C_{1-3}) alkyl, (C_{2-3}) floalkyl, (C_{3-6}) xycloalkyl, (C_{3-6}) xycloalkyl được thế một hoặc hai lần bằng flo, (C_{3-6}) xycloalkyl- (C_{1-3}) alkyl, (C_{1-3}) alkoxy- (C_{2-3}) alkyl. Các ví dụ là dimethylamino, ethyl-methyl-amino, diethylamino, xyclopropyl-methyl-amino, (2-metoxyetyl)-methyl-amino, (xyclopropylmetyl)-methyl-amino, và (2,2-diflo-etyl)-methyl-amino. Ví dụ về nhóm $-NR^{11}R^{12}$ trong đó R^{11} và R^{12} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh như được sử dụng cho R^1 đặc biệt là các vòng có 4 và 5 cạnh azetidiny, 3-flo-azetidiny, 3,3-diflo-azetidiny, pyrrolidiny, 3-flo-pyrrolidiny, 3,3-diflo-pyrrolidiny.

Ví dụ về nhóm $-NR^{21}R^{22}$ như được sử dụng cho R^2 là dimethylamino. Ví dụ về nhóm $-NR^{21}R^{22}$ trong đó R^{21} và R^{22} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh như được sử dụng cho R^2 là 3-flo-pyrrolidiny. Các ví dụ khác nữa là azetidiny và pyrrolidiny.

Các phương án khác của sáng chế được thể hiện dưới đây:

2) Phương án thứ hai đề cập đến hợp chất theo phương án 1), trong đó X là nguyên tử cacbon thuộc vòng hoặc nguyên tử nitơ thuộc vòng;

- R^1 là
 - (C_{2-6}) alkyl [cụ thể là isopropyl, *tert.*-butyl, hoặc isobutyl];
 - (C_{2-4}) alkyl được thế một lần bằng xyano, hoặc (C_{1-3}) alkoxy (đặc biệt là metoxy); [cụ thể là nhóm này là 1-metoxy-etyl, hoặc 1-xyano-1-metyl-etyl];
 - (C_{1-4}) floalkyl [cụ thể là triflometyl, 2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl];
 - (C_{1-3}) floalkoxy [cụ thể là 2,2,2-trifloetoxy];
 - pentaflor-sulfanyl;

➤ (C₃₋₆)xycloalkyl-L¹- trong đó

- (C₃₋₆)xycloalkyl đã nêu tùy ý chứa một nguyên tử oxy thuộc vòng; trong đó (C₃₋₆)xycloalkyl đã nêu không được thế, hoặc được thế một lần bằng flo, (C₁₋₃)alkyl (đặc biệt là metyl), (C₁₋₃)alkoxy (đặc biệt là metoxy), hydroxy, xyano, hoặc (C₁₋₃)floalkyl (đặc biệt là triflometyl), hoặc được thế hai lần bằng flo, hoặc được thế ba lần bằng hai phần tử thế flo và một phần tử thế (C₁₋₃)alkyl (đặc biệt là metyl); và
- liên kết L¹ là liên kết trực tiếp, (C₁₋₂)alkylen, oxy, hoặc (C₁₋₂)alkylen-oxy (được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy);

[cụ thể là nhóm (C₃₋₆)xycloalkyl-L¹- như vậy là xyclopropyl, 3-flo-oxetan-3-yl, 3-metoxi-oxetan-3-yl, 3-metyl-oxetan-3-yl, 3,3-diflo-xyclobutyl, 1-triflometyl-xyclopropyl, 2-triflometyl-xyclopropyl, 1-metyl-xyclopropyl, 1-xyano-xyclopropyl, 1-hydroxy-xyclopropyl, 1-xyano-xyclopropyl, hoặc 3-hydroxy-oxetan-3-yl; hoặc nhóm này là xyclopropyl-metyl; hoặc nhóm này là xyclopropyl-oxy, oxetan-3-yl-oxy, xyclobutyl-oxy, hoặc 3,3-diflo-xyclobutyl-oxy; hoặc nhóm này là oxetan-3-yl-metoxi, (3-flo-oxetan-3-yl)-metoxi, (3,3-diflo-xyclobutyl)-metoxi, (3-metyl-oxetan-3-yl)-metoxi, hoặc (3,3-diflo-1-metyl-xyclobutyl)-metoxi];

➤ heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, độc lập tùy ý được thế một lần bằng (C₁₋₃)alkyl (đặc biệt là metyl); [cụ thể là oxadiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, hoặc pyridinyl];

➤ -NR¹¹R¹², trong đó

- R¹¹ và R¹² độc lập là hydro, (C₁₋₃)alkyl, (C₂₋₃)floalkyl, (C₃₋₆)xycloalkyl, (C₃₋₆)xycloalkyl được thế một hoặc hai lần bằng flo, (C₃₋₆)xycloalkyl-(C₁₋₃)alkyl, (C₁₋₃)alkoxy-(C₂₋₃)alkyl [cụ thể là nhóm -NR¹¹R¹² như vậy là dimetyl-amino, etyl-metyl-amino, dietyl-amino, xyclopropyl-metyl-amino, (2-metoxietyl)-metyl-amino, (xyclopropylmetyl)-metyl-amino, hoặc (2,2-diflo-etyl)-metyl-amino];
- hoặc R¹¹ và R¹², cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế một hoặc hai lần bằng flo; nhóm 2-oxo-pyrolidinyl; hoặc nhóm morpholinyl [cụ thể là nhóm

-NR¹¹R¹² như vậy là azetidinyl, 3-flo-azetidinyl, 3,3-diflo-azetidinyl, pyrrolidinyl, 3-flo-pyrrolidinyl, 3,3-diflo-pyrrolidinyl, hoặc 2-oxo-pyrrolidinyl];

và (R⁴)_n là một hoặc hai phần tử thế tùy ý (nghĩa là n là số nguyên bằng 0, 1, hoặc 2) độc lập được chọn từ (C₁₋₄)alkyl (đặc biệt là metyl), (C₁₋₄)alkoxy (đặc biệt là metoxy), (C₁₋₃)floalkyl (đặc biệt là triflometyl), (C₁₋₃)floalkoxy (đặc biệt là triflometoxy), halogen (đặc biệt là flo), và xyano [đặc biệt là (R⁴)_n không có mặt (nghĩa là n = 0); hoặc (R⁴)_n là một phần tử thế halogen hoặc metyl];

- hoặc R¹ cùng với (R⁴)_n tạo thành vòng không thơm có 5 hoặc 6 cạnh mà được ngưng tụ với vòng phenyl/pyridin; trong đó vòng có 5 hoặc 6 cạnh này tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy và nitơ; trong đó vòng không thơm có 5 hoặc 5 cạnh ngưng tụ đã nêu tùy ý độc lập còn được thế một lần bằng oxo; hoặc được thế hai, ba hoặc bốn lần trong đó một phần tử thế là oxo và các phần tử thế còn lại là (C₁₋₃)alkyl (đặc biệt là metyl); [cụ thể là vòng không thơm có 5 hoặc 6 cạnh được ngưng tụ với vòng phenyl/pyridin này, cùng với vòng phenyl/pyridin này, tạo thành nhóm được chọn từ 2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl, 3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl, 4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl, 3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl, 3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl, 1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl, 2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofuran-6-yl, 2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl, hoặc 3,3-dimetyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl];
- hoặc R¹ cùng với (R⁴)_n tạo thành vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh mà được ngưng tụ với vòng phenyl/pyridin; trong đó vòng có 5 hoặc 6 cạnh này tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, trong đó vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh được ngưng tụ này độc lập tùy ý được thế một hoặc hai lần nữa trong đó các phần tử thế độc lập được chọn từ (C₁₋₃)alkyl (đặc biệt là metyl, isopropyl), (C₃₋₆)xycloalkyl (đặc biệt là xyclobutyl), (C₁)floalkyl (đặc biệt là triflometyl), hoặc xyano [cụ thể là vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh được ngưng tụ với vòng phenyl/pyridin này, cùng với vòng phenyl/pyridin này, tạo thành nhóm được chọn từ 1-metyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl, 1,3-dimetyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl, 1H-indol-5-yl, 1H-indol-6-yl, 1-metyl-1H-indazol-5-yl, 1-metyl-1H-indazol-6-yl, 1-etyl-1H-indazol-5-yl, 1-etyl-1H-indazol-6-yl, 1,3-dimetyl-1H-indazol-5-yl, 1-metyl-1H-indol-5-yl, 1-metyl-1H-indol-6-yl, 1,3-dimetyl-1H-indol-5-yl, 1,3-dimetyl-1H-indol-6-yl, 3-xyano-1-metyl-1H-indol-5-yl, 3-isopropyl-1-metyl-1H-

indol-5-yl, 3-xyclobutyl-1-metyl-1H-indol-5-yl, 1-metyl-3-triflometyl-1H-indol-5-yl, quinoxalin-6-yl, 2-metyl-1H-benzoimidazol-6-yl, 1-metyl-1H-benzoimidazol-5-yl, 1-metyl-1H-benzoimidazol-6-yl, hoặc quinolin-7-yl];

- hoặc R^1 là metyl, hoặc halogen (đặc biệt là flo); và $(R^4)_n$ là một phần tử thể được chọn từ (C_{1-3}) floalkoxy (đặc biệt là 2,2,2-trifloetoxy) mà được gắn vào vòng phenyl/pyridinyl ở vị trí *ortho* hoặc *meta* so với điểm gắn của nhóm $-CH_2-CO-NH-$;

Y là nguyên tử cacbon thuộc vòng hoặc nguyên tử nitơ thuộc vòng; và

R^2 là (C_{1-4}) alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, isopropyl, isobutyl, *tert.*-butyl); (C_{3-6}) xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl); (C_{1-4}) alkoxy (đặc biệt là metoxy, isopropoxy); (C_{3-6}) xycloalkyl-oxy (đặc biệt là xyclopropyl-oxy); (C_{1-3}) floalkyl (đặc biệt là triflometyl); (C_{1-3}) floalkoxy (đặc biệt là diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy); (C_{1-3}) alkoxy- (C_{2-3}) alkoxy (đặc biệt là 2-metoxi-etoxy); halogen; xyano; hoặc $-NR^{21}R^{22}$, trong đó R^{21} và R^{22} độc lập là hydro, hoặc (C_{1-3}) alkyl (đặc biệt là dimetyl-amino), hoặc R^{21} và R^{22} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế một hoặc hai lần bằng flo, hoặc nhóm morpholinyl (đặc biệt là 3-flo-pyrolidinyl);

và

$(R^5)_m$ là một hoặc hai phần tử thể tùy ý (nghĩa là m là số nguyên bằng 0, 1, hoặc 2) độc lập được chọn từ (C_{1-4}) alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, isobutyl); (C_{3-6}) xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl); (C_{1-4}) alkoxy (đặc biệt là metoxy, isopropoxy); halogen; xyano; (C_{1-3}) floalkyl (đặc biệt là triflometyl); và (C_{1-3}) floalkoxy (đặc biệt là triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy); [đặc biệt là $(R^5)_m$ không có mặt (nghĩa là $m = 0$), hoặc $(R^5)_m$ là một phần tử thể halogen; tốt hơn là $(R^5)_m$ không có mặt].

3) Một phương án khác đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1) hoặc 2), trong đó

X là nguyên tử cacbon thuộc vòng.

4) Một phương án khác đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1) hoặc 2), trong đó

X là nguyên tử nitơ thuộc vòng.

5) Một phương án khác đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 4), trong đó R^1 là

- (C_{2-6}) alkyl [cụ thể là isopropyl, *tert.*-butyl, hoặc isobutyl];

- (C₂₋₄)alkyl được thế một lần bằng xyano, hoặc (C₁₋₃)alkoxy (đặc biệt là metoxy); [cụ thể là nhóm này là 1-metoxi-etyl, hoặc 1-xyano-1-metyl-etyl];
- (C₁₋₄)floalkyl [cụ thể là triflometyl, 2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl];
- (C₁₋₃)floalkoxy [cụ thể là 2,2,2-trifloetoxi];
- pentaflor-sulfanyl;
- (C₃₋₆)xycloalkyl-L¹- trong đó
 - (C₃₋₆)xycloalkyl đã nêu tùy ý chứa một nguyên tử oxy thuộc vòng; trong đó (C₃₋₆)xycloalkyl đã nêu không được thế, hoặc được thế một lần bằng flo, (C₁₋₃)alkyl (đặc biệt là metyl), (C₁₋₃)alkoxy (đặc biệt là metoxy), hydroxy, xyano, hoặc (C₁₋₃)floalkyl (đặc biệt là triflometyl), hoặc được thế hai lần bằng flo, hoặc được thế ba lần bằng hai phần tử thế flo và một phần tử thế (C₁₋₃)alkyl (đặc biệt là metyl); và
 - liên kết L¹ là liên kết trực tiếp, (C₁₋₂)alkylen, oxy, hoặc (C₁₋₂)alkylen-oxy (được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy);
[cụ thể là nhóm (C₃₋₆)xycloalkyl-L¹- như vậy là xyclopropyl, 3-flo-oxetan-3-yl, 3-metoxi-oxetan-3-yl, 3-metyl-oxetan-3-yl, 3,3-diflo-xyclobutyl, 1-triflometyl-xyclopropyl, 2-triflometyl-xyclopropyl, 1-metyl-xyclopropyl, 1-hydroxy-xyclopropyl, 1-xyano-xyclopropyl, hoặc 3-hydroxy-oxetan-3-yl; hoặc nhóm này là xyclopropyl-metyl; hoặc nhóm này là xyclopropyl-oxy, oxetan-3-yl-oxy, xyclobutyl-oxy, hoặc 3,3-diflo-xyclobutyl-oxy; hoặc nhóm này là oxetan-3-yl-metoxi, (3-flo-oxetan-3-yl)-metoxi, (3,3-diflo-xyclobutyl)-metoxi, (3-metyl-oxetan-3-yl)-metoxi, hoặc (3,3-diflo-1-metyl-xyclobutyl)-metoxi];
- heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được chọn từ oxadiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, và pyridinyl; trong đó heteroaryl này tùy ý độc lập được thế một lần bằng (C₁₋₃)alkyl (đặc biệt là metyl); hoặc
- -NR¹¹R¹², trong đó
 - R¹¹ và R¹² độc lập là hydro, (C₁₋₃)alkyl, (C₂₋₃)floalkyl, (C₃₋₆)xycloalkyl, (C₃₋₆)xycloalkyl được thế một hoặc hai lần bằng flo, (C₃₋₆)xycloalkyl-(C₁₋₃)alkyl, (C₁₋₃)alkoxy-(C₂₋₃)alkyl [cụ thể là nhóm -NR¹¹R¹² như vậy là dimetyl-amino, etyl-metyl-amino, dietyl-amino, xyclopropyl-metyl-amino, (2-metoxietyl)-metyl-amino,

(xyclopropylmetyl)-metyl-amino, hoặc (2,2-diflo-etyl)-metyl-amino];

- hoặc R^{11} và R^{12} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng azetidinyl hoặc pyrrolidinyl, cả hai độc lập tùy ý được thế một hoặc hai lần bằng flo; hoặc nhóm 2-oxo-pyrrolidinyl; [cụ thể là nhóm $-NR^{11}R^{12}$ như vậy là azetidinyl, 3-flo-azetidinyl, 3,3-diflo-azetidinyl, pyrrolidinyl, 3-flo-pyrrolidinyl, 3,3-diflo-pyrrolidinyl, hoặc 2-oxo-pyrrolidinyl];

và $(R^4)_n$ là một phần tử thế tùy ý (nghĩa là n là số nguyên bằng 0, hoặc 1) được chọn từ (C_{1-4}) alkyl (đặc biệt là metyl), (C_{1-4}) alkoxy (đặc biệt là metoxy), (C_{1-3}) floalkyl (đặc biệt là triflometyl), (C_{1-3}) floalkoxy (đặc biệt là triflometoxy), halogen (đặc biệt là flo), và xyano [đặc biệt là $(R^4)_n$ không có mặt (nghĩa là $n = 0$); hoặc $(R^4)_n$ là một phần tử thế halogen hoặc metyl];

- hoặc R^1 cùng với $(R^4)_n$ tạo thành vòng không thơm có 5 hoặc 6 cạnh mà được ngưng tụ với vòng phenyl/pyridin để tạo thành hệ vòng hai vòng; trong đó hệ vòng hai vòng này được chọn từ 2,3-dihydro-benzooxazolyl, 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, và 2,3-dihydro-benzofuranlyl; trong đó phần vòng không thơm có 5 hoặc 6 cạnh của hệ vòng hai vòng đã nêu tùy ý độc lập còn được thế một lần bằng oxo; hoặc được thế hai, ba hoặc bốn lần trong đó một phần tử thế là oxo và các phần tử thế còn lại là (C_{1-3}) alkyl (đặc biệt là metyl); [cụ thể là hệ vòng hai vòng là nhóm được chọn từ 2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl, 3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl, 4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl, 3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl, 3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl, 1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl, hoặc 2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofuran-6-yl, 2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl, hoặc 3,3-dimetyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl];
- hoặc R^1 cùng với $(R^4)_n$ tạo thành vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh mà được ngưng tụ với vòng phenyl/pyridin để tạo thành hệ vòng thơm hai vòng được chọn từ pyrolo[2,3-b]pyridinyl, indolyl, indazolyl, quinoxalinyl, benzoimidazolyl, và quinolinyl (đặc biệt là indolyl hoặc indazolyl); trong đó phần vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh được ngưng tụ của hệ vòng thơm hai vòng đã nêu độc lập tùy ý được thế một hoặc hai lần nữa, trong đó các phần tử thế độc lập được chọn từ (C_{1-3}) alkyl (đặc biệt là metyl, isopropyl), (C_{3-6}) xycloalkyl (đặc biệt là xyclobutyl), (C_1) floalkyl (đặc biệt là triflometyl), hoặc xyano [cụ thể là phần thơm của hệ vòng hai vòng

thơm đã nêu là nhóm được chọn từ 1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl, 1,3-dimetyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl, 1H-indol-5-yl, 1H-indol-6-yl, 1-metyl-1H-indazol-5-yl, 1-metyl-1H-indazol-6-yl, 1-etyl-1H-indazol-5-yl, 1-etyl-1H-indazol-6-yl, 1,3-dimetyl-1H-indazol-5-yl, 1-metyl-1H-indol-5-yl, 1-metyl-1H-indol-6-yl, 1,3-dimetyl-1H-indol-5-yl, 1,3-dimetyl-1H-indol-6-yl, 3-xyano-1-metyl-1H-indol-5-yl, 3-isopropyl-1-metyl-1H-indol-5-yl, 3-xyclobutyl-1-metyl-1H-indol-5-yl, 1-metyl-3-triflometyl-1H-indol-5-yl, quinoxalin-6-yl, 2-metyl-1H-benzoimidazol-6-yl, 1-metyl-1H-benzoimidazol-5-yl, 1-metyl-1H-benzoimidazol-6-yl, hoặc quinolin-7-yl];

- hoặc R^1 là metyl, hoặc halogen (đặc biệt là flo); và $(R^4)_n$ là một phần tử thể được chọn từ (C_{1-3}) floalkoxy (đặc biệt là 2,2,2-trifloetoxy) mà được gắn vào vòng phenyl/pyridinyl ở vị trí *ortho* hoặc *meta* so với điểm gắn của nhóm $-CH_2-CO-NH-$.

6) Một phương án khác đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 4), trong đó R^1 là

- (C_{2-6}) alkyl [cụ thể là isopropyl, *tert.*-butyl, hoặc isobutyl];
- (C_{2-4}) alkyl được thế một lần bằng xyano, hoặc (C_{1-3}) alkoxy (đặc biệt là metoxy); [cụ thể là nhóm này là 1-metoxi-etyl, hoặc 1-xyano-1-metyl-etyl];
- (C_{1-4}) floalkyl [cụ thể là triflometyl, 2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl];
- (C_{1-3}) floalkoxy [cụ thể là 2,2,2-trifloetoxy];
- pentaflu-sulfanyl;
- (C_{3-6}) xycloalkyl- L^1 - trong đó
 - (C_{3-6}) xycloalkyl đã nêu tùy ý chứa một nguyên tử oxy thuộc vòng; trong đó (C_{3-6}) xycloalkyl đã nêu không được thế, hoặc được thế một lần bằng flo, (C_{1-3}) alkyl (đặc biệt là metyl), (C_{1-3}) alkoxy (đặc biệt là metoxy), hydroxy, xyano, hoặc (C_{1-3}) floalkyl (đặc biệt là triflometyl), hoặc được thế hai lần bằng flo, hoặc được thế ba lần bằng hai phần tử thể flo và một phần tử thể (C_{1-3}) alkyl (đặc biệt là metyl); và
 - liên kết L^1 là liên kết trực tiếp, (C_{1-2}) alkylen, oxy, hoặc (C_{1-2}) alkylen-oxy (được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy);
[cụ thể là nhóm (C_{3-6}) xycloalkyl- L^1 - như vậy là xylopropyl, 3-flo-oxetan-3-yl, 3-metoxi-oxetan-3-yl, 3-metyl-oxetan-3-yl, 3,3-diflo-

xyclobutyl, 1-triflometyl-xyclopropyl, 2-triflometyl-xyclopropyl, 1-metyl-xyclopropyl, 1-hydroxy-xyclopropyl, 1-xyano-xyclopropyl, hoặc 3-hydroxy-oxetan-3-yl; hoặc nhóm này là xyclopropyl-metyl; hoặc nhóm này là xyclopropyl-oxy, oxetan-3-yl-oxy, xyclobutyl-oxy, hoặc 3,3-diflo-xyclobutyl-oxy; hoặc nhóm này là oxetan-3-yl-metoxi, (3-flo-oxetan-3-yl)-metoxi, (3,3-diflo-xyclobutyl)-metoxi, (3-metyl-oxetan-3-yl)-metoxi, hoặc (3,3-diflo-1-metyl-xyclobutyl)-metoxi];

- heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được chọn từ oxadiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, và pyridinyl; trong đó heteroaryl này tùy ý độc lập được thế một lần bằng (C₁₋₃)alkyl (đặc biệt là metyl); hoặc
- -NR¹¹R¹², trong đó
 - R¹¹ và R¹² độc lập là (C₁₋₃)alkyl, (C₂₋₃)floalkyl, (C₃₋₆)xycloalkyl, (C₃₋₆)xycloalkyl được thế một hoặc hai lần bằng flo, (C₃₋₆)xycloalkyl-(C₁₋₃)alkyl, (C₁₋₃)alkoxy-(C₂₋₃)alkyl [cụ thể là nhóm -NR¹¹R¹² như vậy là dimethylamino, etyl-metyl-amino, diethylamino, xyclopropyl-metyl-amino, (2-metoxietyl)-metyl-amino, (xyclopropylmetyl)-metyl-amino, hoặc (2,2-diflo-etyl)-metyl-amino];
 - hoặc R¹¹ và R¹², cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng azetidinyl hoặc pyrrolidinyl, cả hai độc lập tùy ý được thế một hoặc hai lần bằng flo; [cụ thể là nhóm -NR¹¹R¹² như vậy là azetidinyl, 3-flo-azetidinyl, 3,3-diflo-azetidinyl, pyrrolidinyl, 3-flo-pyrrolidinyl, hoặc 3,3-diflo-pyrrolidinyl];

và (R⁴)_n là một phần tử thế tùy ý (nghĩa là n là số nguyên bằng 0, hoặc 1) được chọn từ (C₁₋₄)alkyl (đặc biệt là metyl), (C₁₋₄)alkoxy (đặc biệt là metoxi), (C₁₋₃)floalkyl (đặc biệt là triflometyl), (C₁₋₃)floalkoxy (đặc biệt là triflometoxi), halogen (đặc biệt là flo), và xyano [đặc biệt là (R⁴)_n không có mặt (nghĩa là n = 0)]; hoặc (R⁴)_n là một phần tử thế halogen hoặc metyl].

7) Một phương án khác đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 4), trong đó R¹ là

- (C₂₋₆)alkyl [cụ thể là isopropyl, *tert.*-butyl, hoặc isobutyl];
- (C₁₋₄)floalkyl [cụ thể là triflometyl, 2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl];
- (C₁₋₃)floalkoxy [cụ thể là 2,2,2-trifloetoxi];
- (C₃₋₆)xycloalkyl-L¹- trong đó

- (C₃₋₆)xycloalkyl đã nêu tùy ý chứa một nguyên tử oxy thuộc vòng; trong đó (C₃₋₆)xycloalkyl đã nêu không được thế, hoặc được thế một lần bằng flo, (C₁₋₃)alkyl (đặc biệt là metyl), (C₁₋₃)alkoxy (đặc biệt là metoxy), hydroxy, xyano, hoặc (C₁₋₃)floalkyl (đặc biệt là triflometyl), hoặc được thế hai lần bằng flo, hoặc được thế ba lần bằng hai phần tử thế flo và một phần tử thế (C₁₋₃)alkyl (đặc biệt là metyl); và
- liên kết L¹ là liên kết trực tiếp, (C₁₋₂)alkylen, oxy, hoặc (C₁₋₂)alkylen-oxy (được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy);

[cụ thể là nhóm (C₃₋₆)xycloalkyl-L¹- như vậy là xyclopropyl, 3-flo-oxetan-3-yl, 3-metoxi-oxetan-3-yl, 3-metyl-oxetan-3-yl, 3,3-diflo-xyclobutyl, 1-triflometyl-xyclopropyl, 2-triflometyl-xyclopropyl, 1-metyl-xyclopropyl, 1-hydroxy-xyclopropyl, 1-xyano-xyclopropyl, hoặc 3-hydroxy-oxetan-3-yl; hoặc nhóm này là xyclopropyl-metyl; hoặc nhóm này là xyclopropyl-oxy, oxetan-3-yl-oxy, xyclobutyl-oxy, hoặc 3,3-diflo-xyclobutyl-oxy; hoặc nhóm này là oxetan-3-yl-metoxi, (3-flo-oxetan-3-yl)-metoxi, (3,3-diflo-xyclobutyl)-metoxi, (3-metyl-oxetan-3-yl)-metoxi, hoặc (3,3-diflo-1-metyl-xyclobutyl)-metoxi];

- heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được chọn từ oxadiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, và pyridinyl (đặc biệt là oxadiazolyl, pyridinyl); trong đó heteroaryl đã nêu độc lập tùy ý được thế một lần bằng (C₁₋₃)alkyl (đặc biệt là metyl); hoặc
- -NR¹¹R¹², trong đó
 - R¹¹ và R¹², cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng azetidinyl hoặc pyrrolidinyl, cả hai độc lập tùy ý được thế một hoặc hai lần bằng flo; [cụ thể là azetidinyl, 3-flo-azetidinyl, 3,3-diflo-azetidinyl, pyrrolidinyl, 3-flo-pyrrolidinyl, hoặc 3,3-diflo-pyrrolidinyl];

và (R⁴)_n là một phần tử thế tùy ý (nghĩa là n là số nguyên bằng 0, hoặc 1) được chọn từ (C₁₋₄)alkyl (đặc biệt là metyl), (C₁₋₄)alkoxy (đặc biệt là metoxi), (C₁₋₃)floalkyl (đặc biệt là triflometyl), (C₁₋₃)floalkoxy (đặc biệt là triflometoxi), halogen (đặc biệt là flo), và xyano [đặc biệt là (R⁴)_n không có mặt (nghĩa là n = 0); hoặc (R⁴)_n là một phần tử thế halogen hoặc metyl].

8) Một phương án khác đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 4), trong đó R^1 là

- (C_{2-6}) alkyl [cụ thể là isopropyl, *tert.*-butyl, hoặc isobutyl];
- (C_{1-4}) floalkyl [cụ thể là triflometyl, 2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl];
- (C_{1-3}) floalkoxy [cụ thể là 2,2,2-trifloetoxy];
- (C_{3-6}) xycloalkyl trong đó
 - (C_{3-6}) xycloalkyl đã nêu tùy ý chứa một nguyên tử oxy thuộc vòng; trong đó (C_{3-6}) xycloalkyl đã nêu không được thế, hoặc được thế một lần bằng flo, (C_{1-3}) alkyl (đặc biệt là metyl), (C_{1-3}) alkoxy (đặc biệt là metoxy), hydroxy, xyano, hoặc (C_{1-3}) floalkyl (đặc biệt là triflometyl), hoặc được thế hai lần bằng flo; [cụ thể là xyclopropyl, 3-flo-oxetan-3-yl, 3-metoxi-oxetan-3-yl, 3-metyl-oxetan-3-yl, 3,3-diflo-xyclobutyl, 1-triflometyl-xyclopropyl, 2-triflometyl-xyclopropyl, 1-metyl-xyclopropyl, 1-hydroxy-xyclopropyl, 1-xyano-xyclopropyl, hoặc 3-hydroxy-oxetan-3-yl];
- (C_{3-6}) xycloalkyl- (C_{1-2}) alkylen- [cụ thể là xyclopropyl-metyl];
- (C_{3-6}) xycloalkyl-oxy- trong đó
 - (C_{3-6}) xycloalkyl đã nêu tùy ý chứa một nguyên tử oxy thuộc vòng; trong đó (C_{3-6}) xycloalkyl đã nêu không được thế, hoặc được thế một hoặc hai lần bằng flo; [cụ thể là xyclopropyl-oxy, oxetan-3-yl-oxy, xyclobutyl-oxy, hoặc 3,3-diflo-xyclobutyl-oxy];
- (C_{3-6}) xycloalkyl- (C_{1-2}) alkylen-oxy- trong đó
 - (C_{3-6}) xycloalkyl đã nêu tùy ý chứa một nguyên tử oxy thuộc vòng; trong đó (C_{3-6}) xycloalkyl đã nêu không được thế, hoặc được thế một lần bằng flo, hoặc (C_{1-3}) alkyl (đặc biệt là metyl), hoặc được thế hai lần bằng flo; [cụ thể là oxetan-3-yl-metoxi, (3-flo-oxetan-3-yl)-metoxi, (3,3-diflo-xyclobutyl)-metoxi, hoặc (3-metyl-oxetan-3-yl)-metoxi];
- heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được chọn từ oxadiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, và pyridinyl (đặc biệt là oxadiazolyl, pyridinyl); trong đó heteroaryl đã nêu độc lập tùy ý được thế một lần bằng (C_{1-3}) alkyl (đặc biệt là metyl); hoặc
- $-NR^{11}R^{12}$, trong đó
 - R^{11} và R^{12} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng pyrrolidinyl tùy ý được thế một hoặc hai lần bằng flo [cụ thể là

pyrrolidinyl, 3-flo-pyrrolidinyl, 3,3-diflo-pyrrolidinyl];

và $(R^4)_n$ là một phần tử thể tùy ý (nghĩa là n là số nguyên bằng 0, hoặc 1) được chọn từ (C_{1-4}) alkyl (đặc biệt là metyl), (C_{1-4}) alkoxy (đặc biệt là metoxy), (C_{1-3}) floalkyl (đặc biệt là triflometyl), (C_{1-3}) floalkoxy (đặc biệt là triflometoxy), halogen (đặc biệt là flo), và xyano [đặc biệt là $(R^4)_n$ không có mặt (nghĩa là $n = 0$); hoặc $(R^4)_n$ là một phần tử thể halogen hoặc metyl].

9) Một phương án khác đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 4), trong đó R^1 là

- (C_{2-6}) alkyl [cụ thể là isopropyl, *tert.*-butyl, hoặc isobutyl, tốt hơn là *tert.*-butyl];
- (C_{1-4}) floalkyl [cụ thể là triflometyl, 2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl; tốt hơn là 2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl];
- (C_{1-3}) floalkoxy [cụ thể là 2,2,2-trifloetoxyl];
- (C_{3-6}) xcycloalkyl trong đó
 - (C_{3-6}) xcycloalkyl đã nêu tùy ý chứa một nguyên tử oxy thuộc vòng; trong đó (C_{3-6}) xcycloalkyl đã nêu được thế một lần bằng flo hoặc (C_{1-3}) floalkyl (đặc biệt là triflometyl), hoặc được thế hai lần bằng flo; [cụ thể là 3-flo-oxetan-3-yl, 3,3-diflo-xyclobutyl, 1-triflometyl-xyclopropyl, hoặc 2-triflometyl-xyclopropyl; đặc biệt là 3-flo-oxetan-3-yl, 3,3-diflo-xyclobutyl, hoặc 1-triflometyl-xyclopropyl; tốt hơn là 1-triflometyl-xyclopropyl]; hoặc
- (C_{3-6}) xcycloalkyl-oxy- trong đó
 - (C_{3-6}) xcycloalkyl đã nêu tùy ý chứa một nguyên tử oxy thuộc vòng; trong đó (C_{3-6}) xcycloalkyl đã nêu không được thế, hoặc được thế hai lần bằng flo; [cụ thể là xyclopropyl-oxy, oxetan-3-yl-oxy, xyclobutyl-oxy, hoặc 3,3-diflo-xyclobutyl-oxy, đặc biệt là 3,3-diflo-xyclobutyl-oxy];

và $(R^4)_n$ là một phần tử thể tùy ý (nghĩa là n là số nguyên bằng 0, hoặc 1) được chọn từ (C_{1-4}) alkyl (đặc biệt là metyl), hoặc halogen (đặc biệt là flo) [đặc biệt là $(R^4)_n$ không có mặt (nghĩa là $n = 0$); hoặc $(R^4)_n$ là một phần tử thể halogen hoặc metyl].

10) Một phương án khác đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 4), trong đó

- R^1 cùng với $(R^4)_n$ tạo thành vòng không thơm có 5 hoặc 6 cạnh mà được ngưng tụ

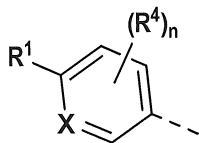
với vòng phenyl/pyridin để tạo thành hệ vòng hai vòng; trong đó hệ vòng hai vòng này được chọn từ 2,3-dihydro-benzooxazolyl, 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, và 2,3-dihydro-benzofuranyl; trong đó phần vòng không thơm có 5 hoặc 6 cạnh của hệ vòng hai vòng đã nêu độc lập tùy ý còn được thể một lần bằng oxo; hoặc được thể hai, ba hoặc bốn lần trong đó một phần tử thể là oxo và các phần tử thể còn lại là (C₁₋₃)alkyl (đặc biệt là metyl); [cụ thể là hệ vòng hai vòng này là nhóm được chọn từ 2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl, 3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl, 4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl, 3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl, 3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl, 1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl, 2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofuran-6-yl, 2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl, hoặc 3,3-dimetyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl];

- hoặc (một cách đặc biệt) R¹ cùng với (R⁴)_n tạo thành vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh mà được ngưng tụ với vòng phenyl/pyridin để tạo thành hệ vòng thơm hai vòng được chọn từ pyrolo[2,3-b]pyridinyl, indolyl, indazolyl, quinoxalinyl, benzoimidazolyl, và quinolinyl; trong đó phần vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh được ngưng tụ của hệ vòng hai vòng thơm độc lập tùy ý được thể một hoặc hai lần nữa trong đó các phần tử thể độc lập được chọn từ (C₁₋₃)alkyl (đặc biệt là metyl, isopropyl), (C₃₋₆)xycloalkyl (đặc biệt là xyclobutyl), (C₁)floalkyl (đặc biệt là triflometyl), hoặc xyano [đặc biệt là, hệ vòng hai vòng thơm như vậy là indolyl hoặc indazolyl, cả hai được thể một lần bằng metyl; cụ thể là hệ vòng hai vòng thơm như vậy là nhóm được chọn từ 1-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, 1,3-dimetyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, 1H-indol-5-yl, 1H-indol-6-yl, 1-metyl-1H-indazol-5-yl, 1-metyl-1H-indazol-6-yl, 1-etyl-1H-indazol-5-yl, 1-etyl-1H-indazol-6-yl, 1,3-dimetyl-1H-indazol-5-yl, 1-metyl-1H-indol-5-yl, 1-metyl-1H-indol-6-yl, 1,3-dimetyl-1H-indol-5-yl, 1,3-dimetyl-1H-indol-6-yl, 3-xyano-1-metyl-1H-indol-5-yl, 3-isopropyl-1-metyl-1H-indol-5-yl, 3-xyclobutyl-1-metyl-1H-indol-5-yl, 1-metyl-3-triflometyl-1H-indol-5-yl, quinoxalin-6-yl, 2-metyl-1H-benzoimidazol-6-yl, 1-metyl-1H-benzoimidazol-5-yl, 1-metyl-1H-benzoimidazol-6-yl, hoặc quinolin-7-yl].

11) Một phương án khác đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 4), trong đó R¹ là metyl, hoặc halogen (đặc biệt là flo); và (R⁴)_n là một phần tử thể được chọn từ (C₁₋₃)floalkoxy (đặc biệt là 2,2,2-trifloetoxy) mà được gắn vào vòng phenyl/pyridinyl ở vị trí *ortho* hoặc *meta* so với điểm gắn của nhóm –

CH₂-CO-NH-.

12) Một phương án khác đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 4), trong đó đoạn này



là 4-xyclopropyl-phenyl, 4-isopropyl-phenyl, 4- dimethylamino -phenyl, 4- triflometyl-phenyl, 4- *tert.*-butyl -phenyl, 4- isobutyl -phenyl, 4-(1-metoxi-etyl)-phenyl, 4-(1-metyl-xyclopropyl)-phenyl, 4-(xyclopropyl-metyl)-phenyl, 4-(1-hydroxy-xyclopropyl)-phenyl, 4-(xyclopropyl-oxy)-phenyl, 4-(azetidin-1-yl)-phenyl, 4-(oxetan-3-yl-oxy)-phenyl, 4-(3-hydroxy-oxetan-3-yl)-phenyl, 4-(3-flo-oxetan-3-yl)-phenyl, 4-(xyclobutyl-oxy)-phenyl, 4-(3-metyl-oxetan-3-yl)-phenyl, 4-([1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl, 4-(5-metyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl, 4-(3-flo-azetidin-1-yl)-phenyl, 4-(1-xyano-xyclopropyl)-phenyl, 4-(1-xyano-1-metyl-etyl)-phenyl, 4-(diethylamino)-phenyl, 4-(pentaflor-sulfanyl)-phenyl, 4-(2,2,2-trifloetoxi)-phenyl, 3-metyl-4-(2,2,2-trifloetoxi)-phenyl, 3-flo-4-(2,2,2-trifloetoxi)-phenyl, 4-((2-metoxietyl)-metyl-amino)-phenyl, 4-(3,3-diflo-xyclobutyl)-phenyl, 4-(3-metoxi-oxetan-3-yl)-phenyl, 4-(oxetan-3-yl-metoxi)-phenyl, 4-(pyrazin-2-yl)-phenyl, 4-(3-metyl-pyrazin-2-yl)-phenyl, 4-(pyrimidin-4-yl)-phenyl, 4-(5-metyl-pyrimidin-4-yl)-phenyl, 4-(pyrimidin-2-yl)-phenyl, 4-(pyrimidin-5-yl)-phenyl, 4-(pyridin-4-yl)-phenyl, 4-(pyridin-3-yl)-phenyl, 4-(pyridin-2-yl)-phenyl, 4-(3-flo-pyrolidin-1-yl)-phenyl, 4-(3,3-diflo-azetidin-1-yl)-phenyl, 4-(2-oxo-pyrolidin-1-yl)-phenyl, 4-(2-triflometyl-xyclopropyl)-phenyl, 4-(1-triflometyl-xyclopropyl)-phenyl, 4-((3-flo-oxetan-3-yl)-metoxi)-phenyl, 4-(3,3-diflo-xyclobutyl-oxy)-phenyl, 4-(2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl)-phenyl, 4-((3,3-diflo-xyclobutyl)-metoxi)-phenyl, 4-((3,3-diflo-1-metyl-xyclobutyl)-metoxi)-phenyl; 2-xyclopropyl-pyridin-5-yl, 2-dimethylamino-pyridin-5-yl, 2-isopropyl-pyridin-5-yl, 2-(etyl-metyl-amino)-pyridin-5-yl, 2-(3-flo-azetidin-1-yl)-pyridin-5-yl, 2-(pyrolidin-1-yl)-pyridin-5-yl, 2-(xyclopropyl-metyl-amino)-pyridin-5-yl, 2-(3-flo-oxetan-3-yl)-pyridin-5-yl, 2-(diethylamino)-pyridin-5-yl, 2-((2,2-diflo-etyl)-metyl-amino)-pyridin-5-yl, 2-((2-metoxietyl)-metyl-amino)-pyridin-5-yl, 2-(2,2,2-trifloetoxi)-pyridin-5-yl, 3-flo-2-(2,2,2-trifloetoxi)-pyridin-5-yl, 3-flo-2-(pyrolidin-1-yl)-pyridin-5-yl, 2-(3-flo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-5-yl, 2-((xyclopropylmetyl)-metyl-amino)-pyridin-5-yl, 2-(3,3-diflo-azetidin-1-yl)-pyridin-5-yl, 2-(3-metoxi-oxetan-3-yl)-pyridin-5-yl, 2-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-5-yl; 2-

oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl, 3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl, 4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl, 3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl, 3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl, 1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl, 2,2-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuran-6-yl, 2,2-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl, 3,3-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl; 1-methyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl, 1,3-dimethyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl, 1H-indol-5-yl, 1H-indol-6-yl, 1-methyl-1H-indazol-5-yl, 1-methyl-1H-indazol-6-yl, 1-ethyl-1H-indazol-5-yl, 1-ethyl-1H-indazol-6-yl, 1,3-dimethyl-1H-indazol-5-yl, 1-methyl-1H-indol-5-yl, 1-methyl-1H-indol-6-yl, 1,3-dimethyl-1H-indol-5-yl, 1,3-dimethyl-1H-indol-6-yl, 3-xyano-1-methyl-1H-indol-5-yl, 3-isopropyl-1-methyl-1H-indol-5-yl, 3-xyclobutyl-1-methyl-1H-indol-5-yl, 1-methyl-3-triflometyl-1H-indol-5-yl, quinoxalin-6-yl, 2-methyl-1H-benzoimidazol-6-yl, 1-methyl-1H-benzoimidazol-5-yl, 1-methyl-1H-benzoimidazol-6-yl, quinolin-7-yl; 4-methyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)-phenyl; hoặc 4-flo-2-(2,2,2-trifloetoxy)-phenyl.

13) Một phương án khác đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 12), trong đó

- Y là nguyên tử nitơ thuộc vòng; và

- R^2 là (C_{1-4}) alkyl (đặc biệt là methyl, ethyl, isopropyl, isobutyl, *tert.*-butyl); (C_{3-6}) xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl); (C_{1-4}) alkoxy (đặc biệt là metoxy, isopropoxy); (C_{3-6}) xycloalkyl-oxy (đặc biệt là xyclopropyl-oxy); (C_{1-3}) floalkyl (đặc biệt là triflometyl); (C_{1-3}) floalkoxy (đặc biệt là diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy); (C_{1-3}) alkoxy- (C_{2-3}) alkoxy (đặc biệt là 2-metoxo-etoxy); halogen (đặc biệt là flo); xyano; hoặc $-NR^{21}R^{22}$, trong đó R^{21} và R^{22} độc lập là (C_{1-3}) alkyl (đặc biệt là dimetyl-amino), hoặc R^{21} và R^{22} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng được chọn từ azetidinyl tùy ý được thế một hoặc hai lần bằng flo, pyrrolidinyl tùy ý được thế một hoặc hai lần bằng flo, hoặc piperidinyl tùy ý được thế một hoặc hai lần bằng flo; và
- $(R^5)_m$ là một hoặc hai phần tử thế tùy ý (nghĩa là m là số nguyên bằng 0, 1, hoặc 2) độc lập được chọn từ nhóm gồm (C_{1-4}) alkyl (đặc biệt là methyl, ethyl, isobutyl); (C_{3-6}) xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl); (C_{1-4}) alkoxy (đặc biệt là metoxy, isopropoxy); halogen (đặc biệt là flo); xyano; (C_{1-3}) floalkyl (đặc biệt là triflometyl); and (C_{1-3}) floalkoxy (đặc biệt là triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy); [đặc biệt là $(R^5)_m$ không có mặt (nghĩa là $m = 0$), hoặc $(R^5)_m$ là

một phần tử thế halogen, tốt hơn là $(R^5)_m$ không có mặt]; hoặc

- Y là nguyên tử cacbon thuộc vòng; và
 - R^2 là (C_{1-4}) alkyl (đặc biệt là methyl, ethyl, isopropyl, *tert.*-butyl); (C_{3-6}) xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl); (C_{1-4}) alkoxy (đặc biệt là metoxy); (C_{3-6}) xycloalkyl-oxy (đặc biệt là xyclopropyl-oxy); (C_{1-3}) floalkyl (đặc biệt là triflometyl); (C_{1-3}) floalkoxy (đặc biệt là diflometoxy, triflometoxy); halogen (đặc biệt là flo); hoặc xyano; và
 - $(R^5)_m$ là một hoặc hai phần tử tùy ý (nghĩa là m là số nguyên bằng 0, 1, hoặc 2) độc lập được chọn từ nhóm gồm (C_{1-4}) alkyl (đặc biệt là methyl); (C_{3-6}) xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl); (C_{1-4}) alkoxy (đặc biệt là metoxy); halogen (đặc biệt là flo); xyano; (C_{1-3}) floalkyl (đặc biệt là triflometyl); và (C_{1-3}) floalkoxy (đặc biệt là triflometoxy); [đặc biệt là $(R^5)_m$ không có mặt (nghĩa là $m = 0$), hoặc $(R^5)_m$ là một phần tử thế halogen, tốt hơn là $(R^5)_m$ không có mặt].

14) Một phương án khác đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 12), trong đó

- Y là nguyên tử nitơ thuộc vòng; và
 - R^2 là (C_{1-4}) alkyl (đặc biệt là methyl, ethyl, isobutyl); (C_{3-6}) xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl); (C_{1-4}) alkoxy (đặc biệt là metoxy, isopropoxy); (C_{1-3}) floalkyl (đặc biệt là triflometyl); (C_{1-3}) floalkoxy (đặc biệt là 2,2,2-trifloetoxy); (C_{1-3}) alkoxy- (C_{2-3}) alkoxy (đặc biệt là 2-metoxy-etoxy); halogen (đặc biệt là flo); hoặc xyano; [cụ thể là R^2 là flo hoặc xyano]; và
 - $(R^5)_m$ là một phần tử tùy ý (nghĩa là m là số nguyên 0, hoặc 1) độc lập được chọn từ nhóm gồm (C_{1-4}) alkyl (đặc biệt là methyl, ethyl, isobutyl); (C_{3-6}) xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl); (C_{1-4}) alkoxy (đặc biệt là metoxy, isopropoxy); halogen (đặc biệt là flo); xyano; (C_{1-3}) floalkyl (đặc biệt là diflometyl, triflometyl); and (C_{1-3}) floalkoxy (đặc biệt là triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy); [đặc biệt là $(R^5)_m$ không có mặt (nghĩa là $m = 0$), hoặc $(R^5)_m$ là một phần tử thế halogen, tốt hơn là $(R^5)_m$ không có mặt]; hoặc
- Y là nguyên tử cacbon thuộc vòng; và
 - R^2 là (C_{1-4}) alkyl (đặc biệt là methyl, ethyl, isopropyl, *tert.*-butyl); (C_{3-6}) xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl); (C_{1-4}) alkoxy (đặc biệt là metoxy); (C_{3-6}) xycloalkyl-oxy (đặc biệt là xyclopropyl-oxy); (C_{1-3}) floalkyl (đặc biệt là triflometyl); (C_{1-3}) floalkoxy (đặc biệt là diflometoxy, triflometoxy);

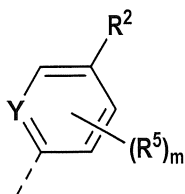
halogen (đặc biệt là flo); hoặc xyano; và

- $(R^5)_m$ là một hoặc hai phần tử thể tùy ý (nghĩa là m là số nguyên bằng 0, 1, hoặc 2) độc lập được chọn từ nhóm gồm (C_{1-4}) alkyl (đặc biệt là metyl); (C_{1-4}) alkoxy (đặc biệt là metoxy); halogen (đặc biệt là flo); xyano; (C_{1-3}) floalkyl (đặc biệt là triflometyl), và (C_{1-3}) floalkoxy (đặc biệt là triflometoxy) [đặc biệt là $(R^5)_m$ không có mặt (nghĩa là $m = 0$), hoặc $(R^5)_m$ là một phần tử thể halogen, tốt hơn là $(R^5)_m$ không có mặt].

15) Một phương án khác đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 12), trong đó

- Y là nguyên tử nitơ thuộc vòng; và
 - R^2 là (C_{1-4}) alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, isopropyl, isobutyl, *tert.*-butyl); (C_{3-6}) xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl); (C_{1-4}) alkoxy (đặc biệt là metoxy, isopropoxy); (C_{1-3}) floalkyl (đặc biệt là triflometyl); (C_{1-3}) floalkoxy (đặc biệt là diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy); (C_{1-3}) alkoxy- (C_{2-3}) alkoxy (đặc biệt là 2-metoxy-etoxy); halogen (đặc biệt là flo); hoặc (tốt hơn là) xyano; [cụ thể là R^2 là flo hoặc xyano]; và
 - $(R^5)_m$ là một phần tử thể tùy ý (nghĩa là m là số nguyên 0, hoặc 1) độc lập được chọn từ nhóm gồm (C_{1-4}) alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, isobutyl); (C_{3-6}) xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl); (C_{1-4}) alkoxy (đặc biệt là metoxy, isopropoxy); halogen (đặc biệt là flo); xyano; (C_{1-3}) floalkyl (đặc biệt là diflometyl, triflometyl), và (C_{1-3}) floalkoxy (đặc biệt là triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy) [đặc biệt là $(R^5)_m$ không có mặt (nghĩa là $m = 0$), hoặc $(R^5)_m$ là một phần tử thể halogen, tốt hơn là $(R^5)_m$ không có mặt].

16) Một phương án khác đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 12), trong đó đoạn này



là 4-flophenyl, 4-clophenyl, 4-bromophenyl, 4-metylphenyl, 4-etylphenyl, 3-flo-4-metyl-phenyl, 4-flo-3-metyl-phenyl, 4-flo-3-xyano-phenyl, 4-flo-3,5-dimetylphenyl, 4-clo-3-flophenyl, 3-clo-4-flophenyl, 3,4-diflophenyl, 3,5-diflo-4-metoxi-phenyl, 4-xyano-3,5-diflo-phenyl, 4-metoxi-phenyl, 4-xyanophenyl, 4-xyclopropyl-phenyl, 3,4,5-triflophenyl, 4-*tert.*-butyl-phenyl, 4-isopropyl-phenyl, 4-(xyclopropyl-oxy)-

phenyl, 4-clo-3-triflometyl-phenyl, 4-flo-3-triflometyl-phenyl, 4-metoxo-3-triflometyl-phenyl, 4-diflometoxo-phenyl, 4-triflometoxo-phenyl, 4-clo-3-triflometoxo-phenyl, 4-flo-3-triflometoxo-phenyl; 5-flo-pyridin-2-yl, 5-bromo-pyridin-2-yl, 5-xyano-pyridin-2-yl, 5-metyl-pyridin-2-yl, 5-etyl-pyridin-2-yl, 5-metoxo-pyridin-2-yl, 6-clo-5-flo-pyridin-2-yl, 5-xyclopropyl-pyridin-2-yl, 6-xyano-5-flo-pyridin-2-yl, 5-xyano-6-flo-pyridin-2-yl, 6-clo-5-xyano-pyridin-2-yl, 5-clo-6-xyano-pyridin-2-yl, 5-xyano-6-metyl-pyridin-2-yl, 5-xyano-4-metyl-pyridin-2-yl, 6-xyano-5-metyl-pyridin-2-yl, 5-xyano-6-isobutyl-pyridin-2-yl, 5-xyano-6-metoxo-pyridin-2-yl, 5-xyano-6-isopropoxy-pyridin-2-yl, 5-triflometyl-pyridin-2-yl, 5-(2,2,2-trifloetoxo)-pyridin-2-yl, 5-xyano-6-(2,2,2-trifloetoxo)-pyridin-2-yl, 5-isobutyl-pyridin-2-yl, 5-isopropoxy-pyridin-2-yl, 5-dimetyl-amino-pyridin-2-yl, 4-xyclopropyl-5-xyano-pyridin-2-yl, 5-(2-metoxo-etoxo)-pyridin-2-yl, hoặc 5-(3-flopyrolidin-1-yl)-pyridin-2-yl.

17) Một phương án khác đề cập đến hợp chất theo phương án 1), trong đó X là nguyên tử cacbon thuộc vòng hoặc nguyên tử nitơ thuộc vòng;

• R¹ là

- (C₂₋₆)alkyl [cụ thể là isopropyl, *tert.*-butyl, hoặc isobutyl];
- (C₂₋₄)alkyl được thế một lần bằng xyano hoặc (C₁₋₃)alkoxy (đặc biệt là metoxo); [cụ thể là nhóm này là 1-metoxo-etyl, hoặc 1-xyano-1-metyl-etyl];
- (C₁₋₄)floalkyl [cụ thể là triflometyl, 2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl];
- (C₁₋₃)floalkoxy [cụ thể là triflometoxo, 2,2,2-trifloetoxo, 3,3,3-triflopropoxy];
- (C₃₋₆)xycloalkyl-L¹- trong đó
 - (C₃₋₆)xycloalkyl đã nêu tùy ý chứa một nguyên tử oxy thuộc vòng; trong đó (C₃₋₆)xycloalkyl đã nêu không được thế, hoặc được thế một lần bằng flo, (C₁₋₃)alkyl (đặc biệt là metyl), (C₁₋₃)alkoxy (đặc biệt là metoxo), hydroxy, xyano, hoặc (C₁₋₃)floalkyl (đặc biệt là triflometyl), hoặc được thế hai lần bằng flo; và
 - liên kết L¹ là liên kết trực tiếp, (C₁₋₂)alkylen, hoặc oxygen; [cụ thể là nhóm (C₃₋₆)xycloalkyl-L¹- như vậy là xyclopropyl, 3-flo-oxetan-3-yl, 3-metoxo-oxetan-3-yl, 3-metyl-oxetan-3-yl, 3,3-diflo-xyclobutyl, 1-triflometyl-xyclopropyl, 2-triflometyl-xyclopropyl, 1-metyl-xyclopropyl, 1-xyano-xyclopropyl, 1-hydroxy-xyclopropyl, 1-metoxo-xyclopropyl, hoặc 3-hydroxy-oxetan-3-yl; hoặc nhóm này là

xyclopropyl-metyl; hoặc nhóm này là xyclopropyl-oxy, oxetan-3-yl-oxy, xyclobutyl-oxy, hoặc 3,3-diflo-xyclobutyl-oxy];

➤ heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, độc lập tùy ý được thế một lần bằng (C₁₋₃)alkyl (đặc biệt là metyl); [cụ thể là oxadiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, hoặc pyridinyl];

➤ -NR¹¹R¹², trong đó

- R¹¹ và R¹² độc lập là hydro, (C₁₋₃)alkyl, (C₃₋₆)xycloalkyl, (C₃₋₆)xycloalkyl-(C₁₋₃)alkyl, (C₁₋₃)alkoxy-(C₂₋₃)alkyl [cụ thể là nhóm -NR¹¹R¹² như vậy là dimethylamino, etyl-metyl-amino, diethylamino, xyclopropyl-metyl-amino, (2-metoxetyl)-metyl-amino, hoặc (xyclopropylmetyl)-metyl-amino];

- hoặc R¹¹ và R¹², cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế một hoặc hai lần bằng flo; [cụ thể là nhóm -NR¹¹R¹² là azetidinyl, 3-flo-azetidinyl, 3,3-diflo-azetidinyl, pyrrolidinyl, 3-flo-pyrrolidinyl, hoặc 3,3-diflo-pyrrolidinyl];

và (R⁴)_n là một hoặc hai phần tử thế tùy ý (nghĩa là n là số nguyên bằng 0, 1, hoặc 2) độc lập được chọn từ (C₁₋₄)alkyl (đặc biệt là metyl, etyl), (C₃₋₆)xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl), (C₁₋₃)floalkyl (đặc biệt là triflometyl), (C₁₋₃)floalkoxy (đặc biệt là triflometoxy), halogen (đặc biệt là flo), và xyano [đặc biệt là (R⁴)_n không có mặt (nghĩa là n = 0)]; hoặc (R⁴)_n là một phần tử thế halogen hoặc metyl];

- hoặc R¹ cùng với (R⁴)_n tạo thành vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh mà được ngưng tụ với vòng phenyl/pyridin; trong đó vòng có 5 hoặc 6 cạnh này chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, trong đó vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh được ngưng tụ này độc lập tùy ý được thế một hoặc hai lần nữa trong đó các phần tử thế độc lập được chọn từ (C₁₋₃)alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, isopropyl), (C₃₋₆)xycloalkyl (đặc biệt là xyclobutyl), (C₁)floalkyl (đặc biệt là triflometyl), hoặc xyano [cụ thể là vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh được ngưng tụ với vòng phenyl/pyridin này, cùng với vòng phenyl/pyridin này, tạo thành nhóm được chọn từ 1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl, 1,3-dimetyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl, 1H-indol-5-yl, 1H-indol-6-yl, 1-metyl-1H-indazol-5-yl, 1-metyl-1H-indazol-6-yl, 1-etyl-1H-indazol-5-yl, 1,3-dimetyl-1H-indazol-5-yl, 1-metyl-1H-indol-5-yl, 1-metyl-1H-indol-6-yl, 1,3-dimetyl-1H-indol-5-yl, 1,3-dimetyl-1H-indol-6-yl, 3-xyano-1-metyl-1H-indol-5-yl, 3-isopropyl-1-metyl-1H-indol-5-yl, 3-xyclobutyl-1-metyl-1H-indol-5-yl, 1-metyl-3-triflometyl-1H-indol-5-yl, quinoxalin-6-yl, 2-metyl-1H-benzoimidazol-6-yl, 1-metyl-1H-benzoimidazol-5-yl, 1-metyl-1H-

benzoimidazol-6-yl, hoặc quinolin-7-yl];

Y là nguyên tử cacbon thuộc vòng hoặc nguyên tử nitơ thuộc vòng; và

R^2 là (C_{1-4}) alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, isopropyl, isobutyl, *tert.*-butyl); (C_{3-6}) xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl); (C_{1-4}) alkoxy (đặc biệt là metoxy, isopropoxy); (C_{3-6}) xycloalkyl-oxy (đặc biệt là xyclopropyl-oxy); (C_{1-3}) floalkyl (đặc biệt là triflometyl); (C_{1-3}) floalkoxy (đặc biệt là diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy); halogen; hoặc xyano;

và

$(R^5)_m$ là một hoặc hai phần tử thế tùy ý (nghĩa là m là số nguyên bằng 0, 1, hoặc 2) độc lập được chọn từ (C_{1-4}) alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, isobutyl); (C_{3-6}) xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl); (C_{1-4}) alkoxy (đặc biệt là metoxy, isopropoxy); halogen; xyano; (C_{1-3}) floalkyl (đặc biệt là diflometyl, triflometyl); và (C_{1-3}) floalkoxy (đặc biệt là triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy); [đặc biệt là $(R^5)_m$ không có mặt (nghĩa là $m = 0$), hoặc $(R^5)_m$ là một phần tử thế halogen; tốt hơn là $(R^5)_m$ không có mặt].

18) Một phương án khác đề cập đến hợp chất theo phương án 1), trong đó

X là nguyên tử cacbon thuộc vòng hoặc nguyên tử nitơ thuộc vòng;

• R^1 là

- (C_{2-6}) alkyl [cụ thể là isopropyl, *tert.*-butyl, hoặc isobutyl];
- (C_{2-4}) alkyl được thế một lần bằng xyano; [cụ thể là nhóm này là 1-xyano-1-metyl-etyl];
- (C_{1-4}) floalkyl [cụ thể là triflometyl, 2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl];
- (C_{3-6}) xycloalkyl- L^1 - trong đó
 - (C_{3-6}) xycloalkyl đã nêu tùy ý chứa một nguyên tử oxy thuộc vòng; trong đó (C_{3-6}) xycloalkyl đã nêu không được thế, hoặc được thế một lần bằng flo, (C_{1-3}) alkyl (đặc biệt là metyl), (C_{1-3}) alkoxy (đặc biệt là metoxy), hydroxy, xyano, hoặc (C_{1-3}) floalkyl (đặc biệt là triflometyl), hoặc được thế hai lần bằng flo; và
 - liên kết L^1 là liên kết trực tiếp, hoặc (C_{1-2}) alkylen; [cụ thể là nhóm (C_{3-6}) xycloalkyl- L^1 - này là xyclopropyl, 3-flo-oxetan-3-yl, 3-metoxi-oxetan-3-yl, 3-metyl-oxetan-3-yl, 3,3-diflo-xyclobutyl, 1-triflometyl-xyclopropyl, 2-triflometyl-xyclopropyl, 1-metyl-xyclopropyl, 1-xyano-xyclopropyl, 1-hydroxy-xyclopropyl, 1-metoxi-xyclopropyl, hoặc 3-hydroxy-oxetan-3-yl; hoặc nhóm này là xyclopropyl-metyl];

- heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, độc lập tùy ý được thế một lần bằng (C₁₋₃)alkyl (đặc biệt là metyl); [cụ thể là oxadiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, hoặc pyridinyl];
- và (R⁴)_n là một hoặc hai phần tử thế tùy ý (nghĩa là n là số nguyên bằng 0, 1, hoặc 2) độc lập được chọn từ (C₁₋₄)alkyl (đặc biệt là metyl, etyl), (C₃₋₆)xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl), (C₁₋₃)floalkyl (đặc biệt là triflometyl), halogen (đặc biệt là flo), và xyano [đặc biệt là (R⁴)_n không có mặt (nghĩa là n = 0)]; hoặc (R⁴)_n là một phần tử thế halogen hoặc metyl];
- hoặc R¹ cùng với (R⁴)_n tạo thành vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh mà được ngưng tụ với vòng phenyl/pyridin để tạo thành hệ vòng thơm hai vòng được chọn từ indolyl, indazolyl và quinolinyl; trong đó phần vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh được ngưng tụ của hệ vòng hai vòng thơm đã nêu độc lập tùy ý được thế một hoặc hai lần nữa trong đó các phần tử thế độc lập được chọn từ (C₁₋₃)alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, isopropyl), (C₃₋₆)xycloalkyl (đặc biệt là xyclobutyl), (C₁)floalkyl (đặc biệt là triflometyl), hoặc xyano [cụ thể là vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh được ngưng tụ với vòng phenyl/pyridin này, cùng với vòng phenyl/pyridin này, tạo thành nhóm được chọn từ 1H-indol-5-yl, 1H-indol-6-yl, 1-metyl-1H-indazol-5-yl, 1-metyl-1H-indazol-6-yl, 1-etyl-1H-indazol-5-yl, 1,3-dimetyl-1H-indazol-5-yl, 1-metyl-1H-indol-5-yl, 1-metyl-1H-indol-6-yl, 1,3-dimetyl-1H-indol-5-yl, 1,3-dimetyl-1H-indol-6-yl, 3-xyano-1-metyl-1H-indol-5-yl, 3-isopropyl-1-metyl-1H-indol-5-yl, 3-xyclobutyl-1-metyl-1H-indol-5-yl, 1-metyl-3-triflometyl-1H-indol-5-yl, hoặc quinolin-7-yl];

Y là nguyên tử cacbon thuộc vòng hoặc nguyên tử nito thuộc vòng; và

R² là (C₁₋₄)alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, isopropyl, isobutyl, *tert.*-butyl); (C₃₋₆)xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl); (C₁₋₄)alkoxy (đặc biệt là metoxy, isopropoxy); (C₃₋₆)xycloalkyl-oxy (đặc biệt là xyclopropyl-oxy); (C₁₋₃)floalkyl (đặc biệt là triflometyl); (C₁₋₃)floalkoxy (đặc biệt là diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxo); halogen; hoặc xyano;

và

(R⁵)_m là một hoặc hai phần tử thế tùy ý (nghĩa là m là số nguyên bằng 0, 1, hoặc 2) độc lập được chọn từ (C₁₋₄)alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, isobutyl); (C₃₋₆)xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl); (C₁₋₄)alkoxy (đặc biệt là metoxy, isopropoxy); halogen; xyano; (C₁₋₃)floalkyl (đặc biệt là diflometyl, triflometyl); và (C₁₋₃)floalkoxy (đặc biệt là triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxo); [đặc biệt là (R⁵)_m không có mặt (nghĩa là m = 0),

hoặc $(R^5)_m$ là một phần tử thế halogen; tốt hơn là $(R^5)_m$ không có mặt].

19) Một phương án khác đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 17) hoặc 18), trong đó

X là nguyên tử cacbon thuộc vòng.

20) Một phương án khác đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 17) hoặc 18), trong đó

X là nguyên tử nitơ thuộc vòng.

21) Một phương án khác đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 4), từ 13) đến 17), 19) hoặc 20), trong đó

R^1 là $(C_{3-6})xycloalkyl-L^1$ - trong đó $(C_{3-6})xycloalkyl$ đã nêu tùy ý chứa một nguyên tử oxy thuộc vòng; trong đó $(C_{3-6})xycloalkyl$ đã nêu không được thế, hoặc được thế một lần bằng flo, $(C_{1-3})alkyl$ (đặc biệt là metyl), $(C_{1-3})alkoxy$ (đặc biệt là metoxy), hydroxy, xyano, hoặc $(C_{1-3})floalkyl$ (đặc biệt là triflometyl), hoặc được thế hai lần bằng flo; và liên kết L^1 là liên kết trực tiếp, $(C_{1-2})alkylen$, hoặc oxygen;

[cụ thể là nhóm $(C_{3-6})xycloalkyl-L^1$ - này là xyclopropyl, 3-flo-oxetan-3-yl, 3-metoxi-oxetan-3-yl, 3-metyl-oxetan-3-yl, 3,3-diflo-xyclobutyl, 1-triflometyl-xyclopropyl, 2-triflometyl-xyclopropyl, 1-metyl-xyclopropyl, 1-xyano-xyclopropyl, 1-hydroxy-xyclopropyl, 1-metoxi-xyclopropyl, hoặc 3-hydroxy-oxetan-3-yl; hoặc nhóm này là xyclopropyl-metyl; hoặc nhóm này là xyclopropyl-oxy, oxetan-3-yl-oxy, xyclobutyl-oxy, hoặc 3,3-diflo-xyclobutyl-oxy].

22) Một phương án khác đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 4) hoặc từ 13) đến 20), trong đó

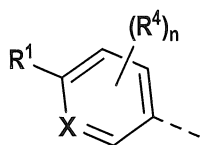
R^1 là xyclopropyl trong đó xyclopropyl đã nêu không được thế, hoặc được thế một lần bằng $(C_{1-3})alkyl$ (đặc biệt là metyl), $(C_{1-3})alkoxy$ (đặc biệt là metoxy), xyano, hoặc $(C_{1-3})floalkyl$ (đặc biệt là triflometyl); [cụ thể là xyclopropyl, 1-triflometyl-xyclopropyl, 2-triflometyl-xyclopropyl, 1-metyl-xyclopropyl, 1-xyano-xyclopropyl, hoặc 1-metoxi-xyclopropyl].

23) Một phương án khác đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 4) hoặc từ 13) đến 20), trong đó

R^1 cùng với $(R^4)_n$ tạo thành vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh mà được ngưng tụ với vòng phenyl/pyridin để tạo thành hệ vòng thơm hai vòng được chọn từ indolyl, indazolyl và quinoliny; trong đó phần vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh được ngưng tụ của hệ vòng hai vòng thơm đã nêu độc lập tùy ý được thế một hoặc hai lần nữa, trong đó các phần tử

thể độc lập được chọn từ (C₁₋₃)alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, isopropyl), (C₃₋₆)xycloalkyl (đặc biệt là xyclobutyl), (C₁)floalkyl (đặc biệt là triflometyl), hoặc xyano [cụ thể là vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh được ngưng tụ với vòng phenyl/pyridin này, cùng với vòng phenyl/pyridin này, tạo thành nhóm được chọn từ 1H-indol-5-yl, 1H-indol-6-yl, 1-metyl-1H-indazol-5-yl, 1-metyl-1H-indazol-6-yl, 1-etyl-1H-indazol-5-yl, 1,3-dimetyl-1H-indazol-5-yl, 1-metyl-1H-indol-5-yl, 1-metyl-1H-indol-6-yl, 1,3-dimetyl-1H-indol-5-yl, 1,3-dimetyl-1H-indol-6-yl, 3-xyano-1-metyl-1H-indol-5-yl, 3-isopropyl-1-metyl-1H-indol-5-yl, 3-xyclobutyl-1-metyl-1H-indol-5-yl, 1-metyl-3-triflometyl-1H-indol-5-yl, hoặc quinolin-7-yl].

24) Một phương án khác đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1), 3), 4) hoặc từ 13) đến 16), trong đó đoạn này



là 4-(1-metoxi-xyclopropyl)-phenyl, 4-(1-xyano-xyclopropyl)-3-triflometyl-phenyl, 4-(1-xyano-3,3-diflo-xyclobutyl)-phenyl, 4-xyclopropylmetoxy-3-triflometoxy-phenyl, 3-xyano-4-*iso*-butyl-phenyl, 3-metyl-4-triflometoxy-phenyl, 3,5-dimetyl-4-(2,2,2-trifloetoxi)-phenyl, 3-etyl-4-(2,2,2-trifloetoxi)-phenyl, 3-metyl-4-(3,3,3-triflopropoxi)-phenyl, 3-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxi)-phenyl, 5-metyl-6-(2,2,2-trifloetoxi)-pyridin-3-yl, 3,3-dimetyl-2,3-dihydro-benzofuran-6-yl, hoặc 3-metylcroman-7-yl.

25) Một phương án khác đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 12) hoặc từ 17) đến 24), trong đó

Y là nguyên tử nitơ thuộc vòng;

R² là (C₁₋₄)alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, isopropyl, isobutyl, *tert*.-butyl); (C₃₋₆)xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl); (C₁₋₄)alkoxy (đặc biệt là metoxy, isopropoxy); (C₁₋₃)floalkyl (đặc biệt là triflometyl); (C₁₋₃)floalkoxy (đặc biệt là diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxi); halogen (đặc biệt là flo); hoặc xyano; và

(R⁵)_m là một phần tử thể tùy ý (nghĩa là m là số nguyên 0, hoặc 1) được chọn từ nhóm gồm (C₁₋₄)alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, isobutyl); (C₃₋₆)xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl); (C₁₋₄)alkoxy (đặc biệt là metoxy, isopropoxy); halogen (đặc biệt là flo); xyano; (C₁₋₃)floalkyl (đặc biệt là diflometyl); và (C₁₋₃)floalkoxy (đặc biệt là triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxi); [đặc biệt là (R⁵)_m không có mặt (nghĩa là m = 0), hoặc (R⁵)_m là một phần tử thể halogen, tốt hơn là (R⁵)_m không có mặt].

26) Một phương án khác đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 12) hoặc từ 17) đến 24), trong đó

Y là nguyên tử cacbon thuộc vòng;

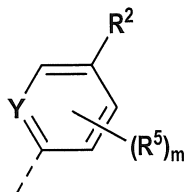
R^2 là (C_{1-4}) alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, isopropyl, *tert.*-butyl); (C_{3-6}) xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl); (C_{1-4}) alkoxy (đặc biệt là metoxy); (C_{3-6}) xycloalkyl-oxy (đặc biệt là xyclopropyl-oxy); (C_{1-3}) floalkyl (đặc biệt là triflometyl); (C_{1-3}) floalkoxy (đặc biệt là diflometoxy, triflometoxy); halogen (đặc biệt là flo); hoặc xyano; và

$(R^5)_m$ là một hoặc hai phần tử thế tùy ý (nghĩa là m là số nguyên bằng 0, 1, hoặc 2) độc lập được chọn từ nhóm gồm (C_{1-4}) alkyl (đặc biệt là metyl); halogen (đặc biệt là flo); xyano; (C_{1-3}) floalkyl (đặc biệt là triflometyl); và (C_{1-3}) floalkoxy (đặc biệt là triflometoxy); [đặc biệt là $(R^5)_m$ không có mặt (nghĩa là $m = 0$), hoặc $(R^5)_m$ là một phần tử thế halogen, tốt hơn là $(R^5)_m$ không có mặt].

27) Một phương án khác đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 15) hoặc từ 17) đến 26),

trong đó $(R^5)_m$ không có mặt (nghĩa là $m = 0$).

28) Một phương án khác đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 12) hoặc từ 21) đến 24), trong đó đoạn này



là 5-xyano-3-flo-pyridin-2-yl, 4-xyano-5-flo-pyridin-2-yl, 5-xyano-6-diflometyl-pyridin-2-yl, 5-xyano-4-diflometyl-pyridin-2-yl, 5-(azetidin-1-yl)-pyridin-2-yl, 5-(pyrrolidin-1-yl)-pyridin-2-yl, hoặc 5-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-2-yl.

29) Sáng chế, vì vậy, đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được xác định trong phương án 1), hoặc đề cập đến các hợp chất này còn bị giới hạn bởi các đặc tính của phương án bất kỳ trong số các phương án từ 2) đến 28), có tính đến tính phụ thuộc tương ứng của chúng; và muối được dụng của chúng. Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng các hợp chất này làm thuốc đặc biệt là trong điều trị các bệnh hoặc rối loạn mà ở đó kênh canxi T có liên quan như được mô tả dưới đây. Vì vậy, để tránh bất cứ sự nghi ngờ nào, đặc biệt là các phương án sau đây liên quan đến hợp chất có công thức (I) là có thể có và được dự định và được mô tả cụ thể dưới đây ở dạng riêng rẽ:

1, 2+1, 3+1, 3+2+1, 4+1, 4+2+1, 5+2+1, 5+3+2+1, 5+4+2+1, 6+2+1, 6+3+2+1,

6+4+2+1, 7+2+1, 7+3+2+1, 7+4+2+1, 8+2+1, 8+3+2+1, 8+4+2+1, 9+2+1, 9+3+2+1,
 9+4+2+1, 10+2+1, 10+3+2+1, 10+4+2+1, 11+2+1, 11+3+2+1, 11+4+2+1, 12+2+1,
 12+3+2+1, 12+4+2+1, 13+1, 13+2+1, 13+3+1, 13+3+2+1, 13+4+1, 13+4+2+1,
 13+5+2+1, 13+5+3+2+1, 13+5+4+2+1, 13+6+2+1, 13+6+3+2+1, 13+6+4+2+1,
 13+7+2+1, 13+7+3+2+1, 13+7+4+2+1, 13+8+2+1, 13+8+3+2+1, 13+8+4+2+1,
 13+9+2+1, 13+9+3+2+1, 13+9+4+2+1, 13+10+2+1, 13+10+3+2+1, 13+10+4+2+1,
 13+11+2+1, 13+11+3+2+1, 13+11+4+2+1, 13+12+2+1, 13+12+3+2+1,
 13+12+4+2+1, 14+1, 14+2+1, 14+3+1, 14+3+2+1, 14+4+1, 14+4+2+1, 14+5+2+1,
 14+5+3+2+1, 14+5+4+2+1, 14+6+2+1, 14+6+3+2+1, 14+6+4+2+1, 14+7+2+1,
 14+7+3+2+1, 14+7+4+2+1, 14+8+2+1, 14+8+3+2+1, 14+8+4+2+1, 14+9+2+1,
 14+9+3+2+1, 14+9+4+2+1, 14+10+2+1, 14+10+3+2+1, 14+10+4+2+1, 14+11+2+1,
 14+11+3+2+1, 14+11+4+2+1, 14+12+2+1, 14+12+3+2+1, 14+12+4+2+1, 15+1,
 15+2+1, 15+3+1, 15+3+2+1, 15+4+1, 15+4+2+1, 15+5+2+1, 15+5+3+2+1,
 15+5+4+2+1, 15+6+2+1, 15+6+3+2+1, 15+6+4+2+1, 15+7+2+1, 15+7+3+2+1,
 15+7+4+2+1, 15+8+2+1, 15+8+3+2+1, 15+8+4+2+1, 15+9+2+1, 15+9+3+2+1,
 15+9+4+2+1, 15+10+2+1, 15+10+3+2+1, 15+10+4+2+1, 15+11+2+1, 15+11+3+2+1,
 15+11+4+2+1, 15+12+2+1, 15+12+3+2+1, 15+12+4+2+1, 16+1, 16+2+1, 16+3+1,
 16+3+2+1, 16+4+1, 16+4+2+1, 16+5+2+1, 16+5+3+2+1, 16+5+4+2+1, 16+6+2+1,
 16+6+3+2+1, 16+6+4+2+1, 16+7+2+1, 16+7+3+2+1, 16+7+4+2+1, 16+8+2+1,
 16+8+3+2+1, 16+8+4+2+1, 16+9+2+1, 16+9+3+2+1, 16+9+4+2+1, 16+10+2+1,
 16+10+3+2+1, 16+10+4+2+1, 16+11+2+1, 16+11+3+2+1, 16+11+4+2+1,
 16+12+2+1, 16+12+3+2+1, 16+12+4+2+1, 17+1, 18+1, 19+17+1, 19+18+1,
 20+17+1, 20+18+1, 21+1, 21+17+1, 21+19+17+1, 21+20+17+1, 22+1, 22+17+1,
 22+18+1, 22+19+17+1, 22+19+18+1, 22+20+17+1, 22+20+18+1, 23+1, 23+17+1,
 23+18+1, 23+19+17+1, 23+19+18+1, 23+20+17+1, 23+20+18+1, 24+1, 25+1,
 25+17+1, 25+18+1, 25+19+17+1, 25+19+18+1, 25+20+17+1, 25+20+18+1,
 25+21+1, 25+21+17+1, 25+21+19+17+1, 25+21+20+17+1, 25+22+1, 25+22+17+1,
 25+22+18+1, 25+22+19+17+1, 25+22+19+18+1, 25+22+20+17+1, 25+22+20+18+1,
 25+23+1, 25+23+17+1, 25+23+18+1, 25+23+19+17+1, 25+23+19+18+1,
 25+23+20+17+1, 25+23+20+18+1, 25+24+1, 26+1, 26+17+1, 26+18+1,
 26+19+17+1, 26+19+18+1, 26+20+17+1, 26+20+18+1, 26+21+1, 26+21+17+1,
 26+21+19+17+1, 26+21+20+17+1, 26+22+1, 26+22+17+1, 26+22+18+1,
 26+22+19+17+1, 26+22+19+18+1, 26+22+20+17+1, 26+22+20+18+1, 26+23+1,
 26+23+17+1, 26+23+18+1, 26+23+19+17+1, 26+23+19+18+1, 26+23+20+17+1,
 26+23+20+18+1, 26+24+1, 27+1, 27+17+1, 27+18+1, 27+19+17+1, 27+19+18+1,

27+20+17+1, 27+20+18+1, 27+21+1, 27+21+17+1, 27+21+19+17+1,
 27+21+20+17+1, 27+22+1, 27+22+17+1, 27+22+18+1, 27+22+19+17+1,
 27+22+19+18+1, 27+22+20+17+1, 27+22+20+18+1, 27+23+1, 27+23+17+1,
 27+23+18+1, 27+23+19+17+1, 27+23+19+18+1, 27+23+20+17+1, 27+23+20+18+1,
 27+24+1, 27+25+1, 27+25+17+1, 27+25+18+1, 27+25+19+17+1, 27+25+19+18+1,
 27+25+20+17+1, 27+25+20+18+1, 27+25+21+1, 27+25+21+17+1,
 27+25+21+19+17+1, 27+25+21+19+18+1, 27+25+21+20+17+1,
 27+25+21+20+18+1, 27+25+22+1, 27+25+22+17+1, 27+25+22+18+1,
 27+25+22+19+17+1, 27+25+22+19+18+1, 27+25+22+20+17+1,
 27+25+22+20+18+1, 27+25+23+1, 27+25+23+17+1, 27+25+23+18+1,
 27+25+23+19+17+1, 27+25+23+19+18+1, 27+25+23+20+17+1,
 27+25+23+20+18+1, 27+25+24+1, 27+26+1, 27+26+17+1, 27+26+18+1,
 27+26+19+17+1, 27+26+19+18+1, 27+26+20+17+1, 27+26+20+18+1, 27+26+21+1,
 27+26+21+17+1, 27+26+21+19+17+1, 27+26+21+20+17+1, 27+26+22+1,
 27+26+22+17+1, 27+26+22+18+1, 27+26+22+19+17+1, 27+26+22+19+18+1,
 27+26+22+20+17+1, 27+26+22+20+18+1, 27+26+23+1, 27+26+23+17+1,
 27+26+23+18+1, 27+26+23+19+17+1, 27+26+23+19+18+1, 27+26+23+20+17+1,
 27+26+23+20+18+1, 27+26+24+1, 28+1, 28+21+1, 28+22+1, 28+23+1, 28+24+1;
 trong đánh sách nêu trên, các số dùng để chỉ các phương án theo sự đánh số của chúng
 được đưa ra trên đây, trong đó “+” chỉ ra tính phụ thuộc từ một phương án khác. Các
 phương án riêng biệt khác nhau được cách nhau bởi dấu phẩy. Nói cách khác,
 “15+11+2+1” ví dụ dùng để chỉ phương án 15) phụ thuộc vào phương án 11), phụ
 thuộc vào phương án 2), phụ thuộc vào phương án 1), nghĩa là phương án
 “15+11+2+1” tương ứng với hợp chất có công thức (I) theo phương án 1) còn bị giới
 hạn bởi tất cả các dấu hiệu của các phương án 2), 11), và 15).

30) Một phương án khác đề cập đến các hợp chất có công thức (I) được chọn từ:

N-[1-(4-clo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;

N-[1-(4-clo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimethylamino-phenyl)-axetamit;

2-(4-Dimethylamino-phenyl)-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;

N-[1-(4-clo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-dimethylamino-pyridin-3-yl)-axetamit;

N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;

2-(4-Isopropyl-phenyl)-N-[1-(4-metoxi-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;

2-(4-Dimethylamino-phenyl)-N-[1-(4-metoxi-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;

2-(4-Isopropyl-phenyl)-N-[1-(4-metyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;

2-(4-Dimethylamino-phenyl)-N-[1-(4-metyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimethylamino-phenyl)-axetamit;
 2-(4-Dimethylamino-phenyl)-N-[1-(4-etyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(4-Dimethylamino-phenyl)-N-[1-(4-isopropyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-tert-Butyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimethylamino-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(4-diflometoxy-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimethylamino-phenyl)-axetamit;
 2-(4-Dimethylamino-phenyl)-N-[1-(4-triflometoxy-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimethylamino-phenyl)-axetamit;
 2-(4-Dimethylamino-phenyl)-N-[1-(4-flo-3-triflometoxy-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-
 axetamit;
 2-(4-Dimethylamino-phenyl)-N-[1-(4-flo-3-triflometyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-
 axetamit;
 2-(4-Dimethylamino-phenyl)-N-[1-(3,4,5-triflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(4-Dimethylamino-phenyl)-N-[1-(4-flo-3,5-dimetyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-
 axetamit;
 N-[1-(4-clo-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimethylamino-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(4-clo-3-triflometyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimethylamino-phenyl)-
 axetamit;
 N-[1-(3,5-diflo-4-metoxi-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimethylamino-phenyl)-
 axetamit;
 2-(4-Dimethylamino-phenyl)-N-[1-(4-metoxi-3-triflometyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-
 axetamit;
 2-(4-Dimethylamino-phenyl)-N-[1-(4-flo-3-metyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(3-clo-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimethylamino-phenyl)-axetamit;
 2-(4-Dimethylamino-phenyl)-N-[1-(3-flo-4-metyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(6-Dimethylamino-pyridin-3-yl)-N-[1-(4-etyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(6-Dimethylamino-pyridin-3-yl)-N-[1-(4-triflometoxy-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-
 axetamit;
 2-(6-Dimethylamino-pyridin-3-yl)-N-[1-(3-flo-4-metyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-
 axetamit;
 2-(6-Dimethylamino-pyridin-3-yl)-N-[1-(4-flo-3-metyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-
 axetamit;
 N-[1-(3-clo-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-dimethylamino-pyridin-3-yl)-
 axetamit;

2-(6-Dimethylamino-pyridin-3-yl)-N-[1-(3,4,5-triflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;

N-[1-(4-clo-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-dimethylamino-pyridin-3-yl)-axetamit;

N-[1-(4-metoxo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit;

2-[4-(3,3-diflo-azetidin-1-yl)-phenyl]-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;

N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-azetidin-1-yl)-phenyl]-axetamit;

2-[4-(3,3-diflo-azetidin-1-yl)-phenyl]-N-[1-(4-metoxo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;

2-[4-(3,3-diflo-azetidin-1-yl)-phenyl]-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;

2-(4-Azetidin-1-yl-phenyl)-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;

2-(4-Azetidin-1-yl-phenyl)-N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;

2-(4-Azetidin-1-yl-phenyl)-N-[1-(4-metoxo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;

N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-dimethylamino-pyridin-3-yl)-axetamit;

N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimethylamino-phenyl)-axetamit;

2-(4-Azetidin-1-yl-phenyl)-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;

N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((S)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-flo-azetidin-1-yl)-phenyl]-axetamit;

2-(4-xyclopropoxy-phenyl)-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;

2-(4-xyclopropoxy-phenyl)-N-[1-(4-metoxo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;

2-(4-xyclopropoxy-phenyl)-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;

N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((R)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((R)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((R)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;

N-[1-(4-cyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-fluoro-azetidin-1-yl)-phenyl]-acetaminophen;
 2-[4-(3-fluoro-azetidin-1-yl)-phenyl]-N-[1-(4-fluoro-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-acetaminophen;
 N-[1-(4-cyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((S)-3-fluoro-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetaminophen;
 N-[1-(4-fluoro-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((S)-3-fluoro-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetaminophen;
 N-[1-(4-cyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetaminophen;
 2-[4-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-N-[1-(4-fluoro-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-acetaminophen;
 N-[1-(4-fluoro-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-acetaminophen;
 N-[1-(4-fluoro-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-pyridin-3-yl-phenyl)-acetaminophen;
 N-[1-(4-fluoro-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-pyridin-4-yl-phenyl)-acetaminophen;
 N-[1-(5-cyano-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((R)-3-fluoro-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetaminophen;
 N-[1-(5-cyano-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetaminophen;
 N-[1-(4-fluoro-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(5-methyl-pyrimidin-4-yl)-phenyl]-acetaminophen;
 2-(4-Isopropyl-phenyl)-N-{1-[5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-pyridin-2-ylmethyl]-1H-pyrazol-3-yl}-acetaminophen;
 N-[1-(5-Bromo-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-acetaminophen;
 N-[1-(5-cyclopropyl-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-acetaminophen;
 2-(4-Isopropyl-phenyl)-N-[1-(5-methyl-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-acetaminophen;
 N-[1-(5-Isobutyl-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-acetaminophen;
 2-(6-Azetidin-1-yl-pyridin-3-yl)-N-[1-(3,4-difluoro-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-acetaminophen;
 N-[1-(5-ethyl-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-acetaminophen;
 N-[1-(5-Isopropoxy-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-acetaminophen;
 N-[1-(5-fluoro-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-acetaminophen;
 2-(4-Isopropyl-phenyl)-N-[1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-acetaminophen;
 N-[1-(6-chloro-5-cyano-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-acetaminophen

axetamit;
 2-(4-Diethylamino-phenyl)-N-[1-(4-metoxo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(4-Diethylamino-phenyl)-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-diethylamino-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-6-etyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-
 axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-
 yl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-
 axetamit;
 2-[6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-
 axetamit;
 2-(6-Diethylamino-pyridin-3-yl)-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-metoxo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-{4-[(2-metoxo-etyl)-metyl-amino]-
 phenyl}-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-{4-[(2-metoxo-etyl)-metyl-amino]-
 phenyl}-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-{4-[(2-metoxo-etyl)-metyl-amino]-
 phenyl}-axetamit;
 N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-{4-[(2-metoxo-etyl)-metyl-amino]-phenyl}-
 axetamit;
 N-[1-(5-xyano-6-metyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-
 axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-((R)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-
 yl]-axetamit;
 N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-((R)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-
 axetamit;
 2-[6-(3,3-diflo-azetidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-
 axetamit;
 2-[6-(3,3-diflo-azetidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-
 axetamit;
 N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isobutyl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-6-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-
 axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-((S)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-

yl]-axetamit;

N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-((S)-3-flo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit;

N-[1-(4-clo-5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;

2-(4-xyclopropylmetyl-phenyl)-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;

N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(3-flo-azetidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit;

2-[6-(3-flo-azetidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;

2-[6-(xyclopropyl(metyl)amino)-pyridin-3-yl]-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;

2-[6-(xyclopropyl(metyl)amino)-pyridin-3-yl]-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;

N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(etyl-metyl-amino)-pyridin-3-yl]-axetamit;

N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-pyrrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-axetamit;

N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-pyrrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-axetamit;

N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-pyrrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-axetamit;

N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-{6-[(2-metoxi-etyl)-metyl-amino]-pyridin-3-yl}-axetamit;

N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-{6-[(2-metoxi-etyl)-metyl-amino]-pyridin-3-yl}-axetamit;

2-[6-(xyclopropylmetyl-metyl-amino)-pyridin-3-yl]-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;

N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(xyclopropylmetyl-metyl-amino)-pyridin-3-yl]-axetamit;

2-[6-(xyclopropylmetyl-metyl-amino)-pyridin-3-yl]-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;

2-[6-(xyclopropylmetyl-metyl-amino)-pyridin-3-yl]-N-[1-(4-metoxi-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;

2-(6-Dietyl-amino-pyridin-3-yl)-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;

N-[1-(3-clo-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-xyclopropyl-pyridin-3-yl)-axetamit;

N-[1-(4-xyclopropoxy-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;

N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-xyclobutoxy-phenyl)-axetamit;

2-(4-xyclobutoxy-phenyl)-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(4-xyclobutoxy-phenyl)-N-[1-(4-metoxo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(4-xyclobutoxy-phenyl)-N-[1-(5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-metoxo-etyl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-metoxo-etyl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-quinolin-7-yl-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1H-indol-6-yl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl)-axetamit;
 N-[1-(6-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(6-clo-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-axetamit;
 N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1H-indol-5-yl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indol-6-yl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-flo-oxetan-3-yl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-hydroxy-oxetan-3-yl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metyl-oxetan-3-yl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metoxo-oxetan-3-yl)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((R)-1-metoxo-etyl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((S)-1-metoxo-etyl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(5-metyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-[1,2,4]oxadiazol-3-yl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutyl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(oxetan-3-yloxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(4-Bromo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimetyl-amino-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutoxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metyl-oxetan-3-ylmetoxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(oxetan-3-ylmetoxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-1-metyl-xyclobutylmetoxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutylmetoxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-flo-oxetan-3-ylmetoxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-flo-oxetan-3-yl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1,3-dimetyl-1H-indol-6-yl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1,3-dimetyl-1H-indol-5-yl)-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutoxy)-phenyl]-axetamit;
 2-(4-tert-Butyl-phenyl)-N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-triflometyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-axetamit;

N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-flo-oxetan-3-yl)-phenyl]-axetamit;
 2-(4-tert-Butyl-phenyl)-N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(4-tert-Butyl-phenyl)-N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutoxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-pyrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-triflometyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-triflometyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutoxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 2-(4-tert-Butyl-phenyl)-N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutyl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutylmetoxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-1-metyl-xyclobutylmetoxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indol-6-yl)-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indol-6-yl)-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-1-metyl-xyclobutylmetoxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutylmetoxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutyl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-

axetamit;

N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indol-6-yl)-axetamit;

N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-1-metyl-xyclobutylmetoxy)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutyl)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit;

N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-pyrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-axetamit;

N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indol-6-yl)-axetamit;

N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-axetamit;

N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutyl)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutylmetoxy)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-triflometyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metyl-oxetan-3-yl)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metyl-oxetan-3-yl)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-metoxi-etyl)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1,3-dimetyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)-axetamit;

N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3-xyclobutyl-1-metyl-1H-indol-5-yl)-axetamit;

N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3-isopropyl-1-metyl-1H-indol-5-yl)-axetamit;

N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-3-triflometyl-1H-indol-5-yl)-axetamit;

N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3-xyclobutyl-1-metyl-1H-indol-5-yl)-axetamit;

N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3-isopropyl-1-metyl-1H-indol-5-yl)-

axetamit;

N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1,3-dimetyl-1H-indol-6-yl)-
axetamit;

N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1,3-dimetyl-1H-indol-6-yl)-
axetamit;

N-(1-(3-xyano-4-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(4-(pentaflor- $\square^6$ -
sulfanyl)phenyl)axetamit;

2-[4-(xyano-dimetyl-metyl)-phenyl]-N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-
axetamit;

N-(1-((5-xyanopyridin-2-yl)metyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(4-(pentaflor- $\square^6$ -
sulfanyl)phenyl)axetamit;

N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-triflometyl-phenyl)-
axetamit;

N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-metyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-
phenyl]-axetamit;

N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(5-flo-6-pyrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-
axetamit;

N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(5-flo-6-pyrolidin-1-yl-pyridin-
3-yl)-axetamit;

N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-triflometyl-phenyl)-axetamit;

N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-metyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-
phenyl]-axetamit;

N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xylobutoxy)-
phenyl]-axetamit;

N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1,3-dimetyl-1H-indazol-5-yl)-
axetamit;

N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-
pyridin-3-yl]-axetamit;

N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-pyrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-
axetamit;

2-(4-tert-Butyl-phenyl)-N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;

N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;

2-[4-(1-xyano-xypropyl)-phenyl]-N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-
axetamit;

N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-etyl-1H-indazol-5-yl)-

axetamit;

N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1,3-dimetyl-1H-indol-5-yl)-axetamit;

N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutylmetoxy)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(6-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-triflometyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(6-xyano-5-metyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-metyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit;

2-(4-tert-Butyl-phenyl)-N-[1-(6-xyano-5-metyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;

N-[1-(6-xyano-5-metyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-triflometyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-metyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(6-xyano-5-metyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-metyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-metyl-3-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit; và

N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((1S*,2S*)-2-triflometyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit.

31) Một phương án khác đề cập đến các hợp chất có công thức (I) được chọn từ:

N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-metoxi-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(5-xyano-6-diflometyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;

N-[1-(5-xyano-4-diflometyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;

N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3,3-dimetyl-2,3-dihydro-benzofuran-6-yl)-axetamit;

N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3-metyl-chroman-7-yl)-axetamit;

N-[1-(5-xyano-3-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-triflometyl-

xyclopropyl)-phenyl]-axetamit;
 2-[4-(1-xyano-3,3-diflo-xyclbutyl)-phenyl]-N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(6-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-metyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit;
 2-(3-xyano-4-isobutyl-phenyl)-N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(3-xyano-4-isobutyl-phenyl)-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(5-Azetidin-1-yl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 2-(4-Isopropyl-phenyl)-N-[1-(5-pyrolidin-1-yl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-{1-[5-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-2-ylmetyl]-1H-pyrazol-3-yl}-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-xyclpropylmetoxy-3-triflometoxy-phenyl)-axetamit;
 2-(4-xyclpropylmetoxy-3-triflometoxy-phenyl)-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-metyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit;
 2-(4-tert-Butyl-phenyl)-N-[1-(4-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-triflometyl-xyclpropyl)-phenyl]-axetamit;
 2-[4-(1-xyano-xyclpropyl)-3-triflometyl-phenyl]-N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-[4-(1-xyano-xyclpropyl)-3-triflometyl-phenyl]-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-metyl-4-(3,3,3-triflo-propoxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-xyclpropyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3-metyl-4-triflometoxy-

phenyl)-axetamit;

N-[1-(6-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-xyclopropyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(4-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-xyclopropyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(6-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3-metyl-4-triflometoxy-phenyl)-axetamit;

N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-etyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(6-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-etyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(4-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-etyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3,5-dimetyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(6-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3,5-dimetyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(4-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3,5-dimetyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[5-metyl-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-pyridin-3-yl]-axetamit;

N-[1-(6-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[5-metyl-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-pyridin-3-yl]-axetamit;

N-[1-(6-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-metyl-4-(3,3,3-triflo-propoxy)-phenyl]-axetamit; và

N-[1-(4-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-metyl-4-(3,3,3-triflo-propoxy)-phenyl]-axetamit.

Cần hiểu rằng tâm lập thể trong hợp chất được mô tả trên đây, mà tâm lập thể không được chỉ định cụ thể, có thể có cấu hình (*R*) tuyệt đối hoặc cấu hình (*S*) tuyệt đối; Ví dụ hợp chất được liệt kê dưới dạng N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3-metyl-chroman-7-yl)-axetamit có thể là N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-((*R*)-3-metyl-chroman-7-yl)-axetamit, N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-((*S*)-3-metyl-chroman-7-yl)-axetamit hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Hợp chất có công thức (I) theo các phương án từ 1) đến 31) và muối được dùng của chúng có thể được sử dụng làm thuốc, chẳng hạn ở dạng được phẩm để dùng qua đường tiêu hóa (đặc biệt là dùng qua đường miệng) hoặc dùng ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dùng tại chỗ hoặc dùng qua đường xông hít).

Việc sản xuất được phẩm có thể được thực hiện theo cách mà chuyên gia bất kỳ trong lĩnh vực biết rõ (xem tài liệu Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (2005), Part 5, “Pharmaceutical Manufacturing” [published by Lippincott Williams & Wilkins] chẳng hạn) bằng cách đưa hợp chất có công thức (I) đã nêu, hoặc muối được dùng của nó, tùy ý kết hợp với các chất có giá trị điều trị khác, vào dạng sử dụng bào chế theo công thức đã biết cùng với các chất mang rắn hoặc lỏng phù hợp, không độc, trơ, tương thích để trị liệu và, nếu cần, các tá được dùng thông thường.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc rối loạn được đề cập đến trong bản mô tả này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 31) với lượng có hoạt tính được lý.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, lượng được sử dụng bao gồm giữa 1 mg và 1000 mg mỗi ngày, cụ thể là giữa 5 mg và 500 mg mỗi ngày, cụ thể hơn là giữa 25 mg và 400 mg mỗi ngày, đặc biệt là giữa 50 mg và 200 mg mỗi ngày.

Bất cứ khi nào từ “giữa” được sử dụng để mô tả một khoảng bằng số, cần hiểu rằng các điểm đầu và cuối của khoảng đã chỉ ra được bao hàm một cách rõ ràng trong khoảng này. Ví dụ: nếu khoảng nhiệt độ được mô tả là khoảng giữa 40 °C và 80 °C, điều này có nghĩa là các điểm đầu và cuối là 40 °C và 80 °C được bao hàm trong khoảng này; hoặc nếu một biến số được định nghĩa là số nguyên giữa 1 và 4, điều đó có nghĩa là biến số này là số nguyên 1, 2, 3, hoặc 4.

Trừ khi được sử dụng đối với nhiệt độ, thuật ngữ “khoảng” (hoặc theo cách khác, thuật ngữ “gần”) được đặt trước giá trị bằng số “X” trong đơn sáng chế này dùng để chỉ một khoảng kéo dài từ X trừ 10% của X đến X cộng 10% của X, và tốt hơn là dùng để chỉ một khoảng kéo dài từ X trừ 5% của X đến X cộng 5% của X. Trong trường hợp cụ thể của nhiệt độ, thuật ngữ “khoảng” được đặt trước nhiệt độ “Y” trong bản mô tả này dùng để chỉ khoảng kéo dài từ nhiệt độ Y trừ 10 °C đến Y cộng 10 °C, và tốt hơn là dùng để chỉ khoảng kéo dài từ Y trừ 5 °C đến Y cộng 5 °C.

Để tránh nghi ngờ bất kỳ, nếu hợp chất được mô tả là hữu hiệu để phòng ngừa

hoặc điều trị các bệnh nhất định, các hợp chất này cũng thích hợp để dùng trong bào chế thuốc để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đã nêu.

Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 31) là hữu hiệu để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc rối loạn ở đó có sự tham gia của kênh canxi T.

Các bệnh hoặc rối loạn mà ở đó có sự tham gia của kênh canxi T có thể được định nghĩa như bao gồm đặc biệt là:

- chứng động kinh (đáng chú ý là chứng động kinh nhẹ, chứng động kinh nhẹ ở trẻ em và các dạng khác của bệnh động kinh được gây ra tự phát, chứng động kinh thùy thái dương);
- các rối loạn giấc ngủ và các nhiễu loạn giấc ngủ;
- đau (đáng chú ý là đau do viêm, đau do rối loạn thần kinh, đau ngoại biên, đau mạn tính có liên quan tới thương tổn sợi trục thần kinh ngoại biên);
- các bệnh và rối loạn thần kinh (đáng chú ý là rối loạn thần kinh dẫn đến triệu chứng run tay chân, bệnh Parkinson, chứng tâm thần phân liệt, trầm cảm, lo âu, loạn tâm thần, rối loạn thoái hóa thần kinh, tự kỷ, nghiện ma túy);
- các bệnh và rối loạn tim mạch (đáng chú ý là cao huyết áp, chứng loạn nhịp tim, rung tâm nhĩ, suy tim bẩm sinh, chẹn tim);
- bệnh ung thư;
- bệnh tiểu đường và rối loạn hệ thần kinh do tiểu đường; và
- vô sinh và rối loạn chức năng sinh lý.

Đáng chú ý là những bệnh và rối loạn mà ở đó kênh canxi T có liên quan đến cấp đến chứng động kinh, các rối loạn thần kinh, và đau. Tốt hơn là các bệnh hoặc rối loạn này dùng để chỉ chứng động kinh và đau.

Thuật ngữ "chứng động kinh" mô tả chứng co giật không do kích thích và tái diễn đều đặn trong đó thuật ngữ "chứng co giật" dùng để chỉ hoạt động điện thần kinh quá mức và/hoặc siêu đồng bộ. Các loại "chứng động kinh" khác được bộc lộ trong tài liệu [Berg et al., *Epilepsia*. 2010; 51(4): 676-685] chẳng hạn, tài liệu này được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn. Thuật ngữ "chứng động kinh" như được sử dụng ở đây tốt hơn là dùng để chỉ chứng động kinh nhẹ, chứng động kinh nhẹ ở trẻ em và các dạng bệnh động kinh khác được gây ra tự phát, chứng động kinh thùy thái dương.

Thuật ngữ "đau" tốt hơn là dùng để chỉ đau do viêm, đau do rối loạn thần kinh, đau ngoại biên, và đau mạn tính có liên quan đến thương tổn sợi trục thần kinh ngoại

biên.

Thuật ngữ "bệnh và rối loạn thần kinh" tốt hơn là dùng để chỉ rối loạn thần kinh dẫn đến triệu chứng run tay chân, bệnh Parkinson, chứng tâm thần phân liệt, trầm cảm, lo âu, loạn tâm thần, rối loạn thoái hóa thần kinh, tự kỷ, nghiện ma túy.

Thuật ngữ "bệnh và rối loạn tim mạch" tốt hơn là dùng để chỉ chứng cao huyết áp, chứng loạn nhịp tim, rung tâm nhĩ, suy tim bẩm sinh, chẹn tim.

Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong các phương án từ 1) đến 31) cũng hữu hiệu trong phương pháp làm giảm nồng độ canxi ở tế bào thần kinh, và trong đó sự giảm canxi đã nêu đạt được bằng cách phong bế kênh canxi kiểu T ở các tế bào thần kinh này; phương pháp này bao gồm bước sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định trong các phương án từ 1) đến 31).

Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong các phương án từ 1) đến 31) cũng hữu dụng trong phương pháp làm giảm sự phóng điện bùng nổ ở tế bào thần kinh và trong đó việc làm giảm sự phóng điện bùng nổ này đạt được bằng cách chặn kênh canxi kiểu T; phương pháp này bao gồm bước sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định trong các phương án từ 1) đến 31).

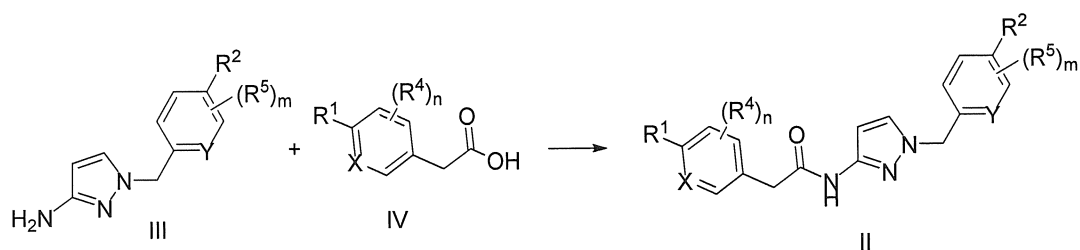
Điều chế các hợp chất có công thức (I):

Hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng các phương pháp được nêu dưới đây, bằng các phương pháp được nêu trong phần thí nghiệm dưới đây hoặc bằng các phương pháp tương tự. Điều kiện phản ứng tối ưu có thể thay đổi theo các phản ứng cụ thể hoặc dung môi được sử dụng, nhưng các điều kiện như vậy có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực bằng các quy trình tối ưu hóa thông thường. Trong sơ đồ dưới đây, các nhóm chung X, Y, R^1 , R^2 , $(R^4)_n$, và $(R^5)_m$ là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I). Trong một số trường hợp, các nhóm chung R^1 , R^2 , $(R^4)_n$, và $(R^5)_m$ có thể không phù hợp với tập hợp được minh họa trong sơ đồ và do đó cần phải sử dụng các nhóm bảo vệ (protecting group - PG). Việc sử dụng nhóm bảo vệ là đã biết trong lĩnh vực (xem ví dụ "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Nhằm mục đích như vậy, giả thiết rằng các nhóm bảo vệ như vậy có mặt khi cần thiết. Trong một số trường hợp, sản phẩm cuối có thể được biến đổi tiếp, ví dụ, bằng cách sử dụng các phân tử thể để tạo ra sản phẩm cuối mới. Việc sử dụng như vậy có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phản ứng khử, oxy hóa, alkyl hóa, axyl hóa, và thủy phân thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Hợp chất thu

được cũng có thể được chuyển hóa thành muối, đặc biệt là muối được dùng theo cách đã biết ở trên.

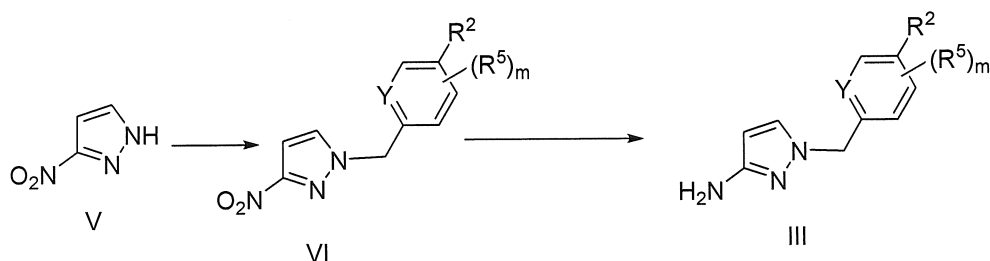
Hợp chất có công thức chung (II) có thể được điều chế nhờ bước liên hợp amit là bước cuối cùng (Sơ đồ 1). Thông thường, axit carboxylic tương ứng (IV) có thể được hoạt hóa thành clorua axit tương ứng, điển hình là với oxalyl clorua. Theo cách khác, axit carboxylic (IV) có thể được liên hợp trực tiếp với amin (III) bằng cách sử dụng chất phản ứng liên hợp, điển hình là HATU hoặc HBTU. Trong một số trường hợp, hai sản phẩm liên hợp có thể được tạo thành và được tách bằng HPLC điều chế.

Sơ đồ 1



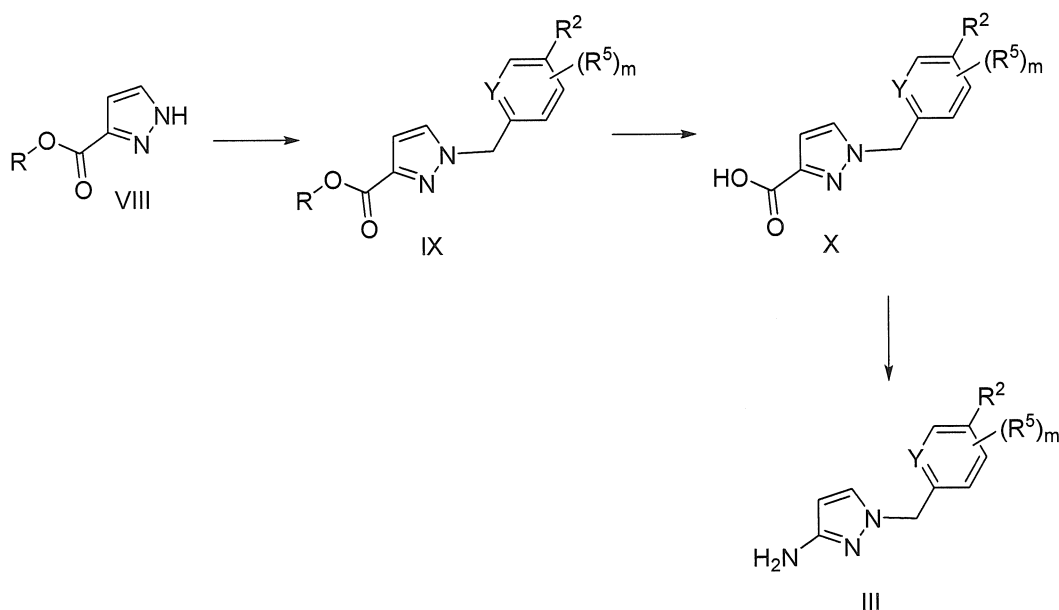
Aminopyrazol bậc nhất mong muốn (III) có thể được điều chế từ nitropyrazol (V) nhờ bước alkyl hóa (hợp chất thuộc loại (VI)) và bước khử. Đối với bước khử, tốt hơn là kẽm, sắt hoặc paladi được sử dụng.

Sơ đồ 2



Aminopyrazol thuộc loại (III) cũng có thể được điều chế nhờ phản ứng sắp xếp lại Curtius (Sơ đồ 3). Este thích hợp từ axit pyrazol-3-carboxylic (VIII) có thể được alkyl hóa thành hợp chất (IX). Xà phòng hóa tạo ra axit carboxylic (X), và sau đó sắp xếp lại theo phản ứng Curtius tạo ra aminopyrazol (III).

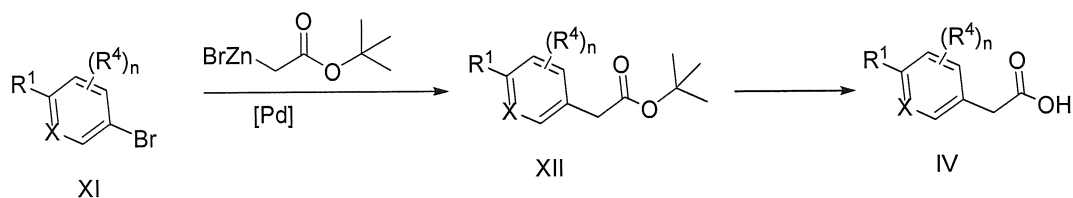
Sơ đồ 3



Benzyl clorua, benzyl bromua, hoặc benzyl mesylat tương ứng cần thiết cho bước alkyl hóa được mô tả trong các Sơ đồ 2 ($V \rightarrow VI$) và 3 ($VIII \rightarrow IX$) có thể được điều chế theo quy trình được nêu trong các tài liệu tiêu chuẩn hoặc như được mô tả trong các ví dụ dưới đây.

Axit carboxylic thuộc loại (IV) có thể được điều chế theo các quy trình đã biết. Cụ thể là, phản ứng liên hợp Negishi (Sơ đồ 4), hoặc phản ứng cặp đôi tương tự cacbon-cacbon giữa (hetero)aryl bromua thuộc loại (XI) và (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) bromua tạo ra este thuộc loại (XII): Phản ứng thủy phân, thường là trong điều kiện axit, tạo ra axit thuộc loại (IV). Bromua thuộc loại (XI) có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế theo các quy trình đã biết (xem phần thí nghiệm).

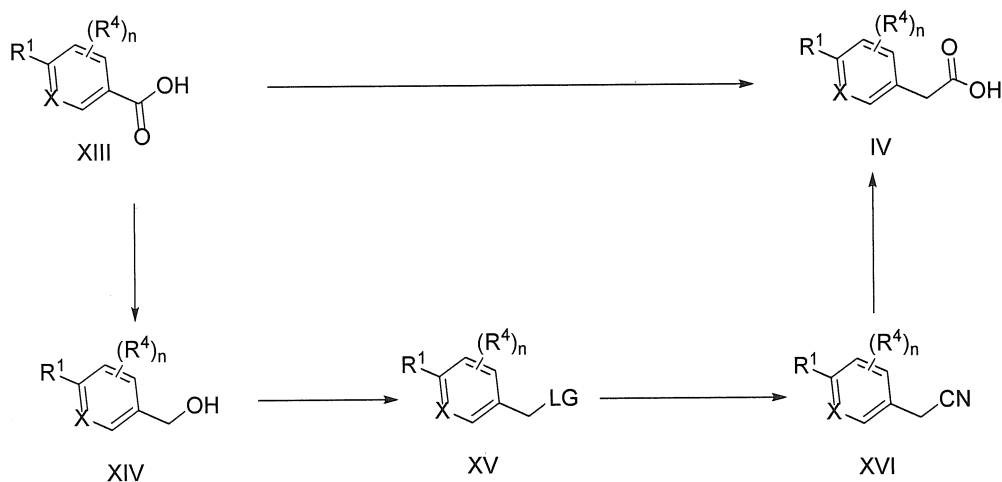
Sơ đồ 4



Theo cách khác, axit benzoic thuộc loại (XIII) có thể được biến đổi thành axit thuộc loại (IV) nhờ phản ứng sắp xếp lại Wolff (Sơ đồ 5). Axit thuộc loại (XIII) có thể được khử thành rượu thuộc loại (XIV). Tiếp theo, rượu này có thể được hoạt hóa thành hợp

chất thuộc loại (XV), trong đó LG là nhóm rời chuyển như clorua, bromua, mesylat hoặc tosylat, và được tạo đồng đẳng thành nitril thuộc loại (XVI): Tiếp theo, thủy phân tạo ra axit thuộc loại (IV).

Sơ đồ 5



Bất cứ khi nào hợp chất có công thức (I) thu được ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân đối ảnh này có thể được tách bằng cách sử dụng các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết: chẳng hạn bằng cách tạo ra và phân tách muối không đối quang hoặc bằng HPLC trên pha tĩnh bất đối như cột Regis Whelk-O1(R,R) (10 μm), cột Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μm), hoặc cột Daicel ChiralPak IA (10 μm), IC (5 μm) hoặc AD-H (5 μm). Các điều kiện điển hình của HPLC bất đối là hỗn hợp đẳng dòng gồm chất rửa giải A (EtOH, với sự có mặt hoặc không có mặt của amin như triethylamin và/hoặc diethylamin) và chất rửa giải B (heptan), ở tốc độ dòng là 0,8 đến 150 mL/phút.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây minh họa sáng chế nhưng không hề giới hạn phạm vi của nó.

Các chữ viết tắt (Như được sử dụng ở đây và trong phần mô tả trên đây)

Ac	Axetyl
aq.	Chứa nước
Bn	Benzyl
Bu	Butyl

CAS	Hệ thống chiết hóa học	
comb.	Kết hợp	
conc.	Được cô đặc	
DavePhos	2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl	(CAS 213697-53-1)
dba	Dibenzylidenacetone	
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	
DIBAL	Diisobutyl nhôm hydrua	
DIPEA	Diisopropyletylamin	
Di-tBuXPhos	2-Di-tert-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl	(CAS 564483-19-8)
DMEM	môi trường Eagle được cải biến bởi Dulbecco	
DMF	N,N-Dimethylformamid	
DMSO	Dimethylsulfoxit	
EDTA	axit etylenđiamintetraaxetic	
eq.	Đương lượng	
Et	etyl	
FC	Sắc ký nhanh	
h	giờ	
HATU	1-[Bis(dimethylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxid hexaflophosphat	(CAS 148893-10-1)
HBTU	O-Benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametyl-uroni-hexaflo-phosphat	(CAS 94790-37-1)
HPLC	Sắc ký lỏng cao áp	
ⁱ Bu	iso-butyl	
ⁱ Pr	iso-propyl	
LC	Sắc ký lỏng	
Me	Metyl	
MH ⁺	Khối lượng của phân tử được proton hóa	
min	phút	
MS	Phổ khối	
NMR	Cộng hưởng từ hạt nhân	
org.	Hữu cơ	
PBS	muối đệm phosphat	
PEPPSI-IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazoliden)-(3-	

	clopyridyl)paladi(II)diclorua (CAS 905459-27-0)
Ph	Phenyl
Q-Phos	1,2,3,4,5-Pentaphenyl-1'-(di-tert-butylphosphino)feroxen (CAS 312959-24-3)
rt	nhiệt độ trong phòng
RuPhos	2-Dixyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl (CAS 787618-22-8)
sat.	Bão hòa
sol	Dung dịch
TBDMS	tert-Butyldimetylsilyl
tBu	tert-Butyl
TEA	Trietylamin
TFA	axit trifluoroaxetic
THF	tetrahydrofuran
TLC	sắc ký lớp mỏng
t _R	thời gian lưu
Xantphos	4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten (CAS 161265-03-8)
X-Phos	2-Dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (CAS 564483-18-7)

Điều chế các hợp chất nêu trong ví dụ

Quy trình chung

Quy trình chung 1 để điều chế clorua axit. Axit carboxylic mong muốn (1 đương lượng) được hòa tan trong toluen (5 mL/mmol). DMF (khoảng 1 giọt/mmol) và oxalyl clorua (1,5 đương lượng) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Oxalyl clorua dư được loại bỏ đồng sôi với toluen vài lần trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được làm khô trong điều kiện độ chân không cao để thu được clorua axit thô mong muốn.

Quy trình chung 2 để liên hợp amit. Bổ sung clorua axit (thô, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa amin mong muốn (1 đương lượng) trong dioxan (5 mL/mmol). Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ từ 60 °C đến 90 °C trong 1 giờ (hoặc lâu hơn nếu phản ứng xảy ra chưa hoàn toàn). Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế trực tiếp phần còn lại bằng FC tự

động, hoặc bằng HPLC, để thu được sản phẩm mong muốn. Theo cách khác, sản phẩm có thể được tách riêng bằng cách kết tinh.

Quy trình chung 3 để liên hợp amit. Trừ khi được chỉ ra theo cách khác, khuấy hỗn hợp gồm axit carboxylic mong muốn (1 đương lượng), amin mong muốn (1,5 đương lượng), N-metylmorpholin (4 đương lượng) và HBTU (2 đương lượng) trong DMF (khoảng 20 mL / đương lượng) cho đến khi phản ứng xảy ra hoàn toàn (từ vài giờ đến qua đêm). Các bazơ, chất phản ứng liên hợp và / hoặc dung môi khác cũng có thể được sử dụng, xem cụ thể trong phần thí nghiệm. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Việc xử lý trong nước (bazơ và / hoặc axit) tùy ý được tiến hành. Tinh chế phần còn lại bằng FC tự động, hoặc bằng HPLC, để thu được sản phẩm mong muốn. Theo cách khác, sản phẩm có thể được tách riêng bằng cách kết tinh.

Quy trình chung 4 để N-alkyl hóa 5-nitro-1H-pyrazol. K_2CO_3 hoặc NaH được bổ sung vào dung dịch chứa 5-nitro-1H-pyrazol trong axeton hoặc DMF hoặc THF. Khuấy hỗn hợp trong 15-30 phút. Bổ sung chất ái điện tử mong muốn và Bu_4NBr . Khuấy hỗn hợp một cách hiệu quả ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng xảy ra hoàn toàn. Tùy ý, hỗn hợp được lọc (khi K_2CO_3 được sử dụng) hoặc dập tắt phản ứng bằng nước (khi NaH được sử dụng), và dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được cho phân bố giữa nước và EtOAc. Lóp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng FC tự động hoặc bằng HPLC thu được sản phẩm mong muốn.

Quy trình chung 5 để khử nhóm nitro. Fe hoặc Zn được bổ sung vào dung dịch chứa chất ban đầu trong EtOH hoặc axeton với dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Gia nhiệt hỗn hợp đến 75 °C và khuấy ở nhiệt độ này cho đến khi phản ứng xảy ra hoàn toàn (khoảng 1 giờ). Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua Celite®. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô mong muốn.

Quy trình chung 6 dùng cho phản ứng liên hợp Negishi. Dung dịch chứa bromoaryl / bromoheteroaryl, (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et_2O), chất xúc tác paladi, và tùy ý phối tử trong THF được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 90 °C cho đến khi chất ban đầu phản ứng hết. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký thu được sản phẩm mong muốn.

Quy trình chung 7 để thủy phân tert-butyl este. Dung dịch chứa este này và axit, tùy ý với CH_2Cl_2 , được điều chế ở 0°C . Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C , tùy ý ấm đến nhiệt độ trong phòng, cho đến khi chất ban đầu phản ứng hết. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô mong muốn.

Quy trình chung 9 để N-alkyl hóa pyridin. Hỗn hợp gồm 2,5-dibromopyridin, amin, và DBU trong DMSO được khuấy ở 80°C cho đến khi phản ứng xảy ra hoàn toàn. Amin và DBU có thể cần phải được thêm vào vài lần. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng FC thu được sản phẩm mong muốn.

Điều kiện phân tích LC-MS

Trừ khi được nêu rõ, các điều kiện sau đây được sử dụng cho dữ liệu LC-MS phân tích:

Điều kiện 1: Ascentis Express C18 $2,7\ \mu\text{m}$ $2,1 \times 30\text{mm}$, 5% CH_3CN / 95% H_2O với 0,05% NH_4OH $\rightarrow$ 95% CH_3CN trong 20 phút, 1,4 mL/phút.

Điều kiện 2: Cột Waters Atlantis T3, C18, $5\ \mu\text{m}$, $4,6 \times 30\ \text{mm}$, 5% CH_3CN / 95% H_2O với 0,04% TFA $\rightarrow$ 100% CH_3CN trong 1,0 phút, 4,5 mL/phút.

Điều kiện 3: Cột Zorbax SB-Aq, $3,5\ \mu\text{m}$, $4,6 \times 50\ \text{mm}$, 5% CH_3CN / 95% H_2O với 0,04% TFA $\rightarrow$ 100% CH_3CN trong 1,0 phút, 4,5 mL/phút.

Điều kiện 4: Waters XBridge C18, $2,5\ \mu\text{m}$, $4,6 \times 30\ \text{mm}$, 5% CH_3CN / 95% H_2O với 0,04% TFA $\rightarrow$ 100% CH_3CN trong 1,0 phút, 4,5 mL/phút.

Phương pháp HPLC điều chế

Hỗn hợp phản ứng có thể thường được tách bằng HPLC điều chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ tìm ra các điều kiện phù hợp đối với mỗi phương pháp tách.

FC tự động

Sắc ký nhanh cổ điển thường được thay bằng các hệ thống tự động. Điều này không làm thay đổi quy trình tách nêu trên. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ có khả năng thay thế quy trình FC cổ điển bằng quy trình tự động, và ngược lại. Hệ thống tự động điển hình có thể được sử dụng, như hệ thống do Büchi, Isco (Combiflash), hoặc Biotage cung cấp chẳng hạn.

tert-Butyl 2-(6-(dimethylamino)pyridin-3-yl)axetat. Theo quy trình chung 6, với 5-bromo-2-(dimethylamino)pyridin (600 mg, 3,00 mmol), 2-*tert*-butoxy-2-oxoetyl kẽm clorua (0,5M trong Et₂O, 9,0 mL, 4,5 mmol), Pd₂(dba)₃ (275 mg, 0,300 mmol), và Q-Phos (215 mg, 0,30 mmol) trong THF (6,00 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 4 giờ ở 70 °C. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92 → 15:85, 20 g silicagel, tốc độ dòng 20 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,51 phút, MH⁺ = 237,09 (điều kiện 2).

Axit 2-(6-(Dimethylamino)pyridin-3-yl)axetic. Theo quy trình chung 7 với *tert*-butyl 2-(6-(dimethylamino)pyridin-3-yl)axetat (570 mg, 2,41 mmol), HCl (4M trong dioxan, 10 mL) và CH₂Cl₂ (10 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp trong 30 phút ở 0 °C, và trong 9 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,27 phút, MH⁺ = 181,17 (điều kiện 2).

1-(4-metoxymethyl)-3-nitro-1H-pyrazol. Được điều chế theo quy trình chung 4 từ K₂CO₃ (2,07 g, 15,0 mmol), 1-(clometyl)-4-metoxymethylbenzen (0,405 mL, 3,00 mmol), 5-nitro-1H-pyrazol (339 mg, 3,00 mmol), và Bu₄NBr (197 mg, 0,60 mmol) trong axeton (15 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 3,5 giờ. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g silicagel, tốc độ dòng 20 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,81 phút (điều kiện 3).

1-(4-metoxymethyl)-1H-pyrazol-3-amin. Được điều chế theo quy trình chung 5 từ Fe (bột, 592 mg, 10,7 mmol), 1-(3-metoxymethyl)-3-nitro-1H-pyrazol (250 mg, 1,07 mmol), EtOH (10 mL), và dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (1 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 4 giờ. Thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,53 phút, MH⁺ = 204,47 (điều kiện 3).

1-(4-Methylmethyl)-3-nitro-1H-pyrazol. Được điều chế theo quy trình chung 4 từ K₂CO₃ (2,07 g, 15,0 mmol), 1-(clometyl)-4-methylmethylbenzen (0,398 mL, 3,00 mmol), 5-nitro-1H-pyrazol (339 mg, 3,00 mmol), và Bu₄NBr (197 mg, 0,600 mmol) trong axeton (15 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 3,5 giờ. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g silicagel, tốc độ dòng 20 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,85 phút (điều kiện 3).

1-(4-Methylmethyl)-1H-pyrazol-3-amin. Được điều chế theo quy trình chung 5 từ

Fe (bột, 592 mg, 10,7 mmol), 1-(4-methylbenzyl)-3-nitro-1H-pyrazol (233 mg, 1,07 mmol), EtOH (10 mL), và dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (1 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 1 giờ. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,57$ phút, $\text{MH}^+ = 188,48$ (điều kiện 3).

4-((3-Nitro-1H-pyrazol-1-yl)methyl)benzonitril. Được điều chế theo quy trình chung 4 từ K_2CO_3 (2,07 g, 15,0 mmol), 4-(bromomethyl)benzonitril (588 mg, 3,00 mmol), 5-nitro-1H-pyrazol (339 mg, 3,00 mmol), và Bu_4NBr (197 mg, 0,60 mmol) trong axeton (15 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 3,5 giờ. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 $\rightarrow$ 5:95 $\rightarrow$ 10:90 $\rightarrow$ 15:85 $\rightarrow$ 25:75 $\rightarrow$ 35:65, 20 g silicagel, tốc độ dòng 20 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,77$ phút (điều kiện 3).

4-((3-Amino-1H-pyrazol-1-yl)methyl)benzonitril. Được điều chế theo quy trình chung 5 từ Fe (bột, 592 mg, 10,7 mmol), 4-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)methyl)benzonitril (245 mg, 1,07 mmol), EtOH (10 mL), và dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (1 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2,5 giờ. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,51$ phút, $\text{MH}^+ = 199,46$ (điều kiện 3).

1-(4-ethylbenzyl)-3-nitro-1H-pyrazol. Được điều chế theo quy trình chung 4 với K_2CO_3 (4,47 g, 32,3 mmol), 4-ethylbenzyl clorua (0,962 mL, 6,47 mmol), 5-nitro-1H-pyrazol (731 mg, 6,47 mmol), và Bu_4NBr (425 mg, 1,29 mmol) trong axeton (45 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 24 giờ. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 $\rightarrow$ 5:95 $\rightarrow$ 10:90 $\rightarrow$ 15:85 $\rightarrow$ 25:75 $\rightarrow$ 35:65, 20 g silicagel, tốc độ dòng 20 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,89$ phút (điều kiện 3).

1-(4-ethylbenzyl)-1H-pyrazol-3-amin. Được điều chế theo quy trình chung 5 với Fe (2,56 g, 46,3 mmol) và 1-(4-ethylbenzyl)-3-nitro-1H-pyrazol (1,07 g, 4,63 mmol) trong EtOH (30 mL), và dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (4 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 20 giờ và thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,63$ phút, $\text{MH}^+ = 202,29$ (điều kiện 3).

1-(4-Isopropylbenzyl)-3-nitro-1H-pyrazol. Được điều chế theo quy trình chung 4 với K_2CO_3 (4,47 g, 32,3 mmol), 4-isopropylbenzyl clorua (0,718 mL, 6,47 mmol), 5-nitro-1H-pyrazol (731 mg, 6,47 mmol), và Bu_4NBr (425 mg, 1,29 mmol) trong axeton (45 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 24 giờ. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 $\rightarrow$ 5:95 $\rightarrow$ 10:90 $\rightarrow$ 15:85 $\rightarrow$ 25:75 $\rightarrow$ 35:65, 20 g

silicagel, tốc độ dòng 20 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,92 phút (điều kiện 3).

1-(4-Isopropylbenzyl)-1H-pyrazol-3-amin. Được điều chế theo quy trình chung 5 với Fe (1,83 g, 33,0 mmol) và 1-(4-isopropylbenzyl)-3-nitro-1H-pyrazol (810 mg, 3,30 mmol) trong EtOH (30 mL), và dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (4 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 20 giờ và thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,67 phút, MH^+ = 216,28 (điều kiện 3).

1-(4-(tert-Butyl)benzyl)-3-nitro-1H-pyrazol. Được điều chế theo quy trình chung 4 với K_2CO_3 (4,47 g, 32,3 mmol), 4-tert-butylbenzyl clorua (1,25 mL, 6,47 mmol), 5-nitro-1H-pyrazol (731 mg, 6,47 mmol), và Bu_4NBr (425 mg, 1,29 mmol) trong axeton (45 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 24 giờ. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 $\rightarrow$ 5:95 $\rightarrow$ 10:90 $\rightarrow$ 15:85 $\rightarrow$ 25:75 $\rightarrow$ 35:65, 20 g silicagel, tốc độ dòng 20 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,95 phút (điều kiện 3).

1-(4-(tert-Butyl)benzyl)-1H-pyrazol-3-amin. Được điều chế theo quy trình chung 5 với Fe (2,67 g, 48,2 mmol) và 1-(4-(tert-butyl)benzyl)-3-nitro-1H-pyrazol (1,25 g, 4,82 mmol) trong EtOH (40 mL), và dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (5 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 20 giờ và thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,71 phút, MH^+ = 230,21 (điều kiện 3).

1-(4-(diflometoxy)benzyl)-3-nitro-1H-pyrazol. Được điều chế theo quy trình chung 4 với K_2CO_3 (4,47 g, 32,3 mmol), 4-diflometoxybenzyl clorua (1,25 mL, 6,47 mmol), 5-nitro-1H-pyrazol (731 mg, 6,47 mmol), và Bu_4NBr (425 mg, 1,29 mmol) trong axeton (45 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 $\rightarrow$ 5:95 $\rightarrow$ 10:90 $\rightarrow$ 15:85 $\rightarrow$ 25:75 $\rightarrow$ 35:65, 20 g silicagel, tốc độ dòng 20 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,85 phút (điều kiện 3).

1-(4-(diflometoxy)benzyl)-1H-pyrazol-3-amin. Được điều chế theo quy trình chung 5 với Fe (2,77 g, 50,1 mmol) và 1-(4-(diflometoxy)benzyl)-3-nitro-1H-pyrazol (1,35 g, 5,01 mmol) trong EtOH (40 mL), và dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (5 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 45 phút và thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,60 phút, MH^+ = 240,09 (điều kiện 3).

3-Nitro-1-(4-(triflometoxy)benzyl)-1H-pyrazol. Được điều chế theo quy trình chung 4 với K_2CO_3 (4,47 g, 32,3 mmol), 4-triflometoxylbenzyl clorua (1,36 g, 6,47

mmol), 5-nitro-1H-pyrazol (731 mg, 6,47 mmol), và Bu₄NBr (425 mg, 1,29 mmol) trong axeton (45 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g silicagel, tốc độ dòng 20 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,90 phút (điều kiện 3).

1-(4-(triflometoxy)benzyl)-1H-pyrazol-3-amin. Được điều chế theo quy trình chung 5 với Fe (2,25 g, 40,7 mmol) và 3-nitro-1-(4-(triflometoxy)benzyl)-1H-pyrazol (1,17 g, 4,07 mmol) trong EtOH (40 mL), và dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (5 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 20 giờ ở 75 °C và thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,67 phút, MH⁺ = 257,94 (điều kiện 3).

1-(3,4-Diflobenzyl)-3-nitro-1H-pyrazol. Được điều chế theo quy trình chung 4 với K₂CO₃ (4,47 g, 32,3 mmol), 4-(clometyl)-1,2-diflobenzen (1,05 g, 6,47 mmol), 5-nitro-1H-pyrazol (731 mg, 6,47 mmol), và Bu₄NBr (425 mg, 1,29 mmol) trong axeton (45 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g silicagel, tốc độ dòng 20 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,83 phút (điều kiện 3).

1-(3,4-Diflobenzyl)-1H-pyrazol-3-amin. Được điều chế theo quy trình chung 5 với Fe (2,73 g, 49,3 mmol) và 1-(3,4-diflobenzyl)-3-nitro-1H-pyrazol (1,18 g, 4,93 mmol) trong EtOH (40 mL), và dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (4 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 5 ngày ở 75 °C và thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,56 phút, MH⁺ = 210,23 (điều kiện 3).

1-(3-flo-4-(triflometoxy)benzyl)-3-nitro-1H-pyrazol. Được điều chế theo quy trình chung 4 với K₂CO₃ (2,53 g, 18,3 mmol), 4-(bromometyl)-2-flo-1-(triflometoxy)benzen (1,00 g, 3,66 mmol), 5-nitro-1H-pyrazol (414 mg, 3,66 mmol), và Bu₄NBr (241 mg, 0,733 mmol) trong axeton (45 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g silicagel, tốc độ dòng 20 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,90 phút (điều kiện 3).

1-(3-flo-4-(triflometoxy)benzyl)-1H-pyrazol-3-amin. Được điều chế theo quy trình chung 5 với Fe (1,70 g, 30,8 mmol) và 1-(3-flo-4-(triflometoxy)benzyl)-3-nitro-1H-pyrazol (940 mg, 3,08 mmol) trong EtOH (40 mL), và dung dịch nước NH₄Cl bão

hòa (4 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 4 giờ ở 75 °C và thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,69$ phút, $MH^+ = 276,13$ (điều kiện 3).

1-(3-flo-4-(triflometyl)benzyl)-3-nitro-1H-pyrazol. Được điều chế theo quy trình chung 4 với K_2CO_3 (4,47 g, 32,4 mmol), 4-(clometyl)-2-flo-1-(triflometyl)benzen (1,38 g, 6,47 mmol), 5-nitro-1H-pyrazol (732 mg, 6,47 mmol), và Bu_4NBr (426 mg, 1,29 mmol) trong axeton (45 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 $\rightarrow$ 5:95 $\rightarrow$ 10:90 $\rightarrow$ 15:85 $\rightarrow$ 25:75 $\rightarrow$ 35:65, 20 g silicagel, tốc độ dòng 20 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,89$ phút (điều kiện 3).

1-(3-flo-4-(triflometyl)benzyl)-1H-pyrazol-3-amin. Được điều chế theo quy trình chung 5 với Fe (2,33 g, 42,2 mmol) và 1-(3-flo-4-(triflometyl)benzyl)-3-nitro-1H-pyrazol (1,22 g, 4,22 mmol) trong EtOH (40 mL), và dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (4 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 6 giờ ở 75 °C và thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,67$ phút, $MH^+ = 260,11$ (điều kiện 3).

3-Nitro-1-(3,4,5-triflobenzyl)-1H-pyrazol. Được điều chế theo quy trình chung 4 với K_2CO_3 (4,47 g, 32,4 mmol), 3,4,5-triflobenzyl clorua (1,17 g, 6,47 mmol), 5-nitro-1H-pyrazol (732 mg, 6,47 mmol), và Bu_4NBr (426 mg, 1,29 mmol) trong axeton (45 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 $\rightarrow$ 5:95 $\rightarrow$ 10:90 $\rightarrow$ 15:85 $\rightarrow$ 25:75 $\rightarrow$ 35:65, 20 g silicagel, tốc độ dòng 20 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,85$ phút (điều kiện 3).

1-(3,4,5-Triflobenzyl)-1H-pyrazol-3-amin. Được điều chế theo quy trình chung 5 với Fe (2,45 g, 44,3 mmol) và 3-nitro-1-(3,4,5-triflobenzyl)-1H-pyrazol (1,14 g, 4,43 mmol) trong EtOH (40 mL), và dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (4 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 6 giờ ở 75 °C và thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,60$ phút, $MH^+ = 228,16$ (điều kiện 3).

1-(4-flo-3,5-dimetylbenzyl)-3-nitro-1H-pyrazol. Được điều chế theo quy trình chung 4 với K_2CO_3 (3,18 g, 23,0 mmol), 4-flo-3,5-dimetylbenzyl bromua (1,00 g, 4,61 mmol), 5-nitro-1H-pyrazol (521 mg, 4,61 mmol), và Bu_4NBr (303 mg, 0,921 mmol) trong axeton (45 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 30 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 $\rightarrow$ 5:95 $\rightarrow$ 10:90 $\rightarrow$ 15:85 $\rightarrow$ 25:75 $\rightarrow$ 35:65, 20 g silicagel, tốc độ dòng 20 mL/phút) thu được

hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,90$ phút (điều kiện 3).

1-(4-flo-3,5-dimethylbenzyl)-1H-pyrazol-3-amin. Được điều chế theo quy trình chung 5 với Fe (2,44 g, 44,1 mmol) và 1-(4-flo-3,5-dimethylbenzyl)-3-nitro-1H-pyrazol (1,10 g, 4,41 mmol) trong EtOH (40 mL), và dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (4 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 30 giờ ở 75 °C và thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,64$ phút, $\text{MH}^+ = 220,24$ (điều kiện 3).

1-(4-clo-3-flobenzyl)-3-nitro-1H-pyrazol. Được điều chế theo quy trình chung 4 với K_2CO_3 (1,55 g, 11,2 mmol), 4-clo-3-flobenzyl bromua (500 mg, 2,24 mmol), 5-nitro-1H-pyrazol (253 mg, 2,24 mmol), và Bu_4NBr (147 mg, 0,447 mmol) trong axeton (11 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 $\rightarrow$ 5:95 $\rightarrow$ 10:90 $\rightarrow$ 15:85 $\rightarrow$ 25:75 $\rightarrow$ 35:65, 20 g silicagel, tốc độ dòng 20 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,86$ phút (điều kiện 2).

1-(4-clo-3-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-amin. Được điều chế theo quy trình chung 5 với Fe (876 mg, 15,8 mmol) và 1-(4-clo-3-flobenzyl)-3-nitro-1H-pyrazol (405 mg, 1,58 mmol) trong EtOH (30 mL), và dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (4 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 18 giờ ở 75 °C và thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,61$ phút, $\text{MH}^+ = 226,13$ (điều kiện 3).

1-(4-clo-3-(triflometoxy)benzyl)-3-nitro-1H-pyrazol. Được điều chế theo quy trình chung 4 với K_2CO_3 (1,55 g, 11,2 mmol), 4-clo-3-triflometoxybenzyl bromua (648 mg, 2,24 mmol), 5-nitro-1H-pyrazol (253 mg, 2,24 mmol), và Bu_4NBr (147 mg, 0,447 mmol) trong axeton (11 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 $\rightarrow$ 5:95 $\rightarrow$ 10:90 $\rightarrow$ 15:85 $\rightarrow$ 25:75 $\rightarrow$ 35:65, 20 g silicagel, tốc độ dòng 20 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,95$ phút (điều kiện 2).

1-(4-clo-3-(triflometoxy)benzyl)-1H-pyrazol-3-amin. Được điều chế theo quy trình chung 5 với Fe (1,01 g, 18,3 mmol) và 1-(4-clo-3-(triflometoxy)benzyl)-3-nitro-1H-pyrazol (587 mg, 1,83 mmol) trong EtOH (30 mL), và dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (4 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 18 giờ ở 75 °C và thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,73$ phút, $\text{MH}^+ = 292,16$ (điều kiện 3).

1-(4-clo-3-(triflometyl)benzyl)-3-nitro-1H-pyrazol. Được điều chế theo quy trình chung 4 với K_2CO_3 (1,55 g, 11,2 mmol), 4-clo-3-triflometylbenzyl bromua (612 mg, 2,24 mmol), 5-nitro-1H-pyrazol (253 mg, 2,24 mmol), và Bu_4NBr (147 mg, 0,447

mmol) trong axeton (11 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g silicagel, tốc độ dòng 20 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,92 phút (điều kiện 2).

1-(4-clo-3-(triflometyl)benzyl)-1H-pyrazol-3-amin. Được điều chế theo quy trình chung 5 với Fe (1,24 g, 22,4 mmol) và 1-(4-clo-3-(triflometyl)benzyl)-3-nitro-1H-pyrazol (684 mg, 2,24 mmol) trong EtOH (30 mL), và dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (4 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 18 giờ ở 75 °C và thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,71 phút, MH^+ = 276,12 (điều kiện 3).

1-(3,5-diflo-4-metoxymethyl)-3-nitro-1H-pyrazol. Được điều chế theo quy trình chung 4 với K_2CO_3 (1,55 g, 11,2 mmol), 3,5-diflo-4-metoxymethyl bromua (530 mg, 2,24 mmol), 5-nitro-1H-pyrazol (253 mg, 2,24 mmol), và Bu_4NBr (147 mg, 0,447 mmol) trong axeton (11 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g silicagel, tốc độ dòng 20 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,83 phút (điều kiện 2).

1-(3,5-diflo-4-metoxymethyl)-1H-pyrazol-3-amin. Được điều chế theo quy trình chung 5 với Fe (980 mg, 17,7 mmol) và 1-(3,5-diflo-4-metoxymethyl)-3-nitro-1H-pyrazol (477 mg, 1,77 mmol) trong EtOH (30 mL), và dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (4 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 4 giờ ở 75 °C và thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,59 phút, MH^+ = 240,11 (điều kiện 3).

1-(4-metoxi-3-(triflometyl)benzyl)-3-nitro-1H-pyrazol. Được điều chế theo quy trình chung 4 với K_2CO_3 (1,55 g, 11,2 mmol), 4-metoxi-3-triflobenzyl bromua (530 mg, 2,24 mmol), 5-nitro-1H-pyrazol (253 mg, 2,24 mmol), và Bu_4NBr (147 mg, 0,447 mmol) trong axeton (11 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 17 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g silicagel, tốc độ dòng 20 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,87 phút (điều kiện 2).

1-(4-metoxi-3-(triflometyl)benzyl)-1H-pyrazol-3-amin. Được điều chế theo quy trình chung 5 với Fe (947 mg, 17,1 mmol) và 1-(4-metoxi-3-(triflometyl)benzyl)-3-nitro-1H-pyrazol (516 mg, 1,71 mmol) trong EtOH (30 mL), và dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (4 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 1 giờ ở 75 °C và thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,66 phút, MH^+ = 272,16 (điều kiện 3).

1-(4-flo-3-metylbenzyl)-3-nitro-1H-pyrazol. Được điều chế theo quy trình chung 4 với K_2CO_3 (3,51 g, 25,4 mmol), 4-flo-3-metylbenzyl bromua (1,03 g, 5,08 mmol), 5-nitro-1H-pyrazol (574 mg, 5,08 mmol), và Bu_4NBr (334 mg, 1,02 mmol) trong axeton (45 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 8 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 $\rightarrow$ 5:95 $\rightarrow$ 10:90 $\rightarrow$ 15:85 $\rightarrow$ 25:75 $\rightarrow$ 35:65, 20 g silicagel, tốc độ dòng 20 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,86 phút (điều kiện 3).

1-(4-flo-3-metylbenzyl)-1H-pyrazol-3-amin. Được điều chế theo quy trình chung 5 với Fe (2,45 g, 44,2 mmol) và 1-(4-flo-3-metylbenzyl)-3-nitro-1H-pyrazol (1,04 g, 4,42 mmol) trong EtOH (40 mL), và dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (4 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 20 giờ ở 75 °C và thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,59 phút, MH^+ = 206,27 (điều kiện 3).

1-(3-clo-4-flobenzyl)-3-nitro-1H-pyrazol. Được điều chế theo quy trình chung 4 với K_2CO_3 (3,51 g, 25,4 mmol), 3-clo-4-flobenzyl clorua (909 mg, 5,08 mmol), 5-nitro-1H-pyrazol (574 mg, 5,08 mmol), và Bu_4NBr (334 mg, 1,02 mmol) trong axeton (45 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 8 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 $\rightarrow$ 5:95 $\rightarrow$ 10:90 $\rightarrow$ 15:85 $\rightarrow$ 25:75 $\rightarrow$ 35:65, 20 g silicagel, tốc độ dòng 20 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,86 phút (điều kiện 3).

1-(3-clo-4-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-amin. Được điều chế theo quy trình chung 5 với Fe (433 mg, 7,82 mmol) và 1-(3-clo-4-flobenzyl)-3-nitro-1H-pyrazol (200 mg, 0,782 mmol) trong EtOH (20 mL), và dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (2 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 20 giờ ở 75 °C và thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,61 phút, MH^+ = 226,12 (điều kiện 3).

1-(3-flo-4-metylbenzyl)-3-nitro-1H-pyrazol. Được điều chế theo quy trình chung 4 với K_2CO_3 (3,51 g, 25,4 mmol), 3-flo-4-metylbenzyl clorua (805 mg, 5,08 mmol), 5-nitro-1H-pyrazol (574 mg, 5,08 mmol), và Bu_4NBr (334 mg, 1,02 mmol) trong axeton (45 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 $\rightarrow$ 5:95 $\rightarrow$ 10:90 $\rightarrow$ 15:85 $\rightarrow$ 25:75 $\rightarrow$ 35:65, 20 g silicagel, tốc độ dòng 20 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,86 phút (điều kiện 3).

1-(3-flo-4-metylbenzyl)-1H-pyrazol-3-amin. Được điều chế theo quy trình chung 5 với Fe (2,21 g, 40,0 mmol) và 1-(3-flo-4-metylbenzyl)-3-nitro-1H-pyrazol

(940 mg, 4,00 mmol) trong EtOH (40 mL), và dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (4 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2 giờ ở 75 °C và thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,59 phút, MH^+ = 206,26 (điều kiện 3).

6-((3-Nitro-1H-pyrazol-1-yl)methyl)nicotinonitril. Được điều chế theo quy trình chung 4 với K₂CO₃ (3,51 g, 25,4 mmol), 6-(bromometyl)nicotinonitril (1000 mg, 5,08 mmol), 5-nitro-1H-pyrazol (574 mg, 5,08 mmol), và Bu₄NBr (334 mg, 1,02 mmol) trong axeton (45 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g silicagel, tốc độ dòng 20 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,67 phút (điều kiện 3).

6-((3-Amino-1H-pyrazol-1-yl)methyl)nicotinonitril. Được điều chế theo quy trình chung 5 với Fe (1,05 g, 18,5 mmol) và 6-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)methyl)nicotinonitril (425 mg, 1,85 mmol) trong EtOH (30 mL), và dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (3 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 1 giờ ở 75 °C và thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,40 phút, MH^+ = 200,28 (điều kiện 3).

5-metoxi-2-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)methyl)pyridin. Được điều chế theo quy trình chung 4 với K₂CO₃ (4,39 g, 31,7 mmol), 2-(clometyl)-5-metoxypyridin (1000 mg, 6,35 mmol), 5-nitro-1H-pyrazol (717 mg, 6,35 mmol), và Bu₄NBr (417 mg, 1,27 mmol) trong axeton (45 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g silicagel, tốc độ dòng 20 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,66 phút (điều kiện 3).

1-((5-metoxypyridin-2-yl)methyl)-1H-pyrazol-3-amin. Được điều chế theo quy trình chung 5 với Fe (1,36 g, 24,6 mmol) và 5-metoxi-2-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)methyl)pyridin (575 mg, 2,46 mmol) trong EtOH (20 mL), và dung dịch nước bão hòa NH₄Cl bão hòa (3 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 18 giờ ở 75 °C và thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,38 phút, MH^+ = 205,28 (điều kiện 3).

Các hợp chất nêu trong các ví dụ sau đây được điều chế theo các quy trình chung 1 và 2, từ các axit carboxylic và aminopyrazol thích hợp:

Ví dụ số	Tên	LC-MS (t _R ; MH ⁺ ; điều kiện)
1	N-[1-(4-clo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit	1,42 phút; 368,16; điều kiện 1
2	N-[1-(4-clo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimethylamino-phenyl)-axetamit	1,22 phút; 369,15; điều kiện 1
3	2-(4-Dimethylamino-phenyl)-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	1,13 phút; 353,18; điều kiện 1
4	2-(6-Dimethylamino-pyridin-3-yl)-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,53 phút; 354,18; điều kiện 2
5	N-[1-(4-clo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-dimethylamino-pyridin-3-yl)-axetamit	0,57 phút; 370,11; điều kiện 2
6	N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit	1,33 phút; 352,18; điều kiện 1
7	2-(4-Isopropyl-phenyl)-N-[1-(4-metoxi-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,92 phút; 364,30; điều kiện 3
8	2-(4-Dimethylamino-phenyl)-N-[1-(4-metoxi-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,62 phút; 365,25; điều kiện 3
9	2-(4-Isopropyl-phenyl)-N-[1-(4-metyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,95 phút; 348,30; điều kiện 3
10	2-(4-Dimethylamino-phenyl)-N-[1-(4-metyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,65 phút; 349,30; điều kiện 3
11	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit	0,90 phút; 359,26; điều kiện 3
12	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimethylamino-phenyl)-axetamit	0,59 phút; 360,31; điều kiện 3
13	2-(6-Dimethylamino-pyridin-3-yl)-N-[1-(4-metyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,64 phút; 350,26; điều kiện 3
14	2-(6-Dimethylamino-pyridin-3-yl)-N-[1-(4-metoxi-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,61 phút; 366,32; điều kiện 3
15	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-dimethylamino-pyridin-3-yl)-axetamit	0,59 phút; 361,28; điều kiện 3
16	2-(4-Dimethylamino-phenyl)-N-[1-(4-etyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,69 phút; 363,19; điều kiện 3
17	2-(4-Dimethylamino-phenyl)-N-[1-(4-isopropyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,72 phút; 377,16; điều kiện 3
18	N-[1-(4-tert-Butyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimethylamino-phenyl)-axetamit	0,75 phút; 391,21; điều kiện 3
19	N-[1-(4-diflometoxi-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimethylamino-phenyl)-axetamit	0,67 phút; 401,07; điều kiện 3
20	2-(4-Dimethylamino-phenyl)-N-[1-(4-triflometoxi-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,71 phút; 419,18; điều kiện 3
21	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimethylamino-phenyl)-axetamit	0,64 phút; 371,12; điều kiện 3

22	2-(4-Dimethylamino-phenyl)-N-[1-(4-flo-3-triflometoxy-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,72 phút; 437,17; điều kiện 3
23	2-(4-Dimethylamino-phenyl)-N-[1-(4-flo-3-triflometyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,70 phút; 421,17; điều kiện 3
24	2-(4-Dimethylamino-phenyl)-N-[1-(3,4,5-triflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,66 phút; 389,10; điều kiện 3
25	2-(4-Dimethylamino-phenyl)-N-[1-(4-flo-3,5-dimethyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,70 phút; 381,15; điều kiện 3
26	N-[1-(4-clo-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimethylamino-phenyl)-axetamit	0,67 phút; 387,04; điều kiện 3
27	N-[1-(4-clo-3-triflometyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimethylamino-phenyl)-axetamit	0,72 phút; 437,18; điều kiện 3
28	N-[1-(3,5-diflo-4-metoxo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimethylamino-phenyl)-axetamit	0,65 phút; 401,08; điều kiện 3
29	2-(4-Dimethylamino-phenyl)-N-[1-(4-metoxo-3-triflometyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,70 phút; 433,16; điều kiện 3
30	2-(4-Dimethylamino-phenyl)-N-[1-(4-flo-3-metyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,66 phút; 367,1; điều kiện 3
31	N-[1-(3-clo-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimethylamino-phenyl)-axetamit	0,67 phút; 387,11; điều kiện 3
32	2-(4-Dimethylamino-phenyl)-N-[1-(3-flo-4-metyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,66 phút; 367,13; điều kiện 3
33	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimethylamino-phenyl)-axetamit	0,53 phút; 361,07; điều kiện 3
34	N-[1-(4-clo-3-triflometoxy-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimethylamino-phenyl)-axetamit	0,74 phút; 453,17; điều kiện 3
35	2-(6-Dimethylamino-pyridin-3-yl)-N-[1-(4-etyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,68 phút; 364,18; điều kiện 3
36	N-[1-(4-diflometoxy-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-dimethylamino-pyridin-3-yl)-axetamit	0,66 phút; 401,95; điều kiện 3
37	2-(6-Dimethylamino-pyridin-3-yl)-N-[1-(4-triflometoxy-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,70 phút; 420,16; điều kiện 3
38	2-(6-Dimethylamino-pyridin-3-yl)-N-[1-(3-flo-4-metyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,66 phút; 368,13; điều kiện 3
39	2-(6-Dimethylamino-pyridin-3-yl)-N-[1-(4-flo-3-metyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,65 phút; 368,13; điều kiện 3
40	N-[1-(3-clo-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-dimethylamino-pyridin-3-yl)-axetamit	0,66 phút; 388,08; điều kiện 3
41	2-(6-Dimethylamino-pyridin-3-yl)-N-[1-(3,4,5-triflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,65 phút; 390,09; điều kiện 3
42	N-[1-(4-clo-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-dimethylamino-pyridin-3-yl)-axetamit	0,66 phút; 388,06; điều kiện 3
43	N-[1-(3,5-diflo-4-metoxo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-dimethylamino-pyridin-3-yl)-axetamit	0,65 phút; 401,91; điều kiện 3

44	2-(4-Dimethylamino-phenyl)-N-[1-(5-metoxypyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,51 phút; 366,12; điều kiện 3
45	N-[1-(4-metoxymethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-axetamit	0,90 phút; 420,16; điều kiện 3
46	N-[1-(4-fluoromethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-axetamit	0,90 phút; 408,10; điều kiện 3
47	N-[1-(4-cyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-axetamit	0,88 phút; 415,15; điều kiện 3

Axit 2-(6-Bromopyridin-3-yl)axetic. Pha loãng 2-(6-Bromopyridin-3-yl)axetonitril (370 mg, 1,88 mmol) trong dung dịch nước HCl đậm đặc (2,8 mL), và khuấy hỗn hợp ở 100 °C trong 90 phút. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và làm bay hơi kỹ trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước vào. Lọc hỗn hợp để tách riêng hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,54 phút, MH^+ = 214,96 (điều kiện 3).

2-(6-Bromopyridin-3-yl)-N-(1-(4-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)axetamit được điều chế theo quy trình chung 3, bắt đầu từ axit 2-(6-bromopyridin-3-yl)axetic (286 mg, 1,32 mmol) và 1-(4-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-amin (253 mg, 1,32 mmol). LC-MS: t_R = 0,80 phút, MH^+ = 388,96 (điều kiện 3).

Ví dụ 48, 2-[6-(etyl-metyl-amino)-pyridin-3-yl]-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit. 2-(6-Bromopyridin-3-yl)-N-(1-(4-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)axetamit (50 mg, 0,13 mmol) được hòa tan trong toluen (3,0 mL), và dung dịch được gia nhiệt đến 100 °C. $Pd_2(dba)_3$ (2,4 mg, 0,0026 mmol), bổ sung clo(2-dixyclohexylphosphino-2',6'-di-*i*-propoxy-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethylphenyl)]paladi(II), sản phẩm cộng methyl-*t*-butylete (CAS 1028206-60-1, 37 mg, 0,051 mmol), NaO^tBu (19 mg, 0,19 mmol) và dung dịch chứa etylmetylamin (9,1 mg, 0,15 mmol) trong toluen (1,0 mL). Khuấy hỗn hợp ở 100 °C trong 1,5 giờ và để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được trộn với CH_3CN (1,0 mL), nước (2 giọt) và Et_3N (2 giọt). Lọc hỗn hợp, tinh chế dịch lọc bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở Ví dụ 48. LC-MS: t_R = 0,64 phút, MH^+ = 368,01 (điều kiện 3).

Etyl 2-(4-(3,3-difloazetidin-1-yl)phenyl)axetat. Bổ sung xantphos (24 mg, 0,041 mmol), $Pd(OAc)_2$ (7 mg, 0,03 mmol) và Cs_2CO_3 (670 mg, 2,06 mmol) vào dung dịch chứa etyl 4-bromophenylaxetat (250 mg, 1,03 mmol) trong toluen (8 mL). Gia nhiệt nhanh hỗn hợp đến 100 °C, và bổ sung 3,3-difloazetidin hydroclorua (266 mg,

2,06 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp trong 18 giờ ở 100 °C, và để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp qua Celite®, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92 → 15:85, 20 g silicagel, tốc độ dòng 20 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,89 phút, MH^+ = 297,22 (điều kiện 3).

Axit 2-(4-(3,3-difloazetidin-1-yl)phenyl)axetic. Dung dịch chứa etyl 2-(4-(3,3-difloazetidin-1-yl)phenyl)axetat (115 mg, 0,451 mmol) trong EtOH (2 mL) và dung dịch nước NaOH 2,5M (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ một phần trong điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tạo huyền phù trong CH₂Cl₂ (50 mL). Rửa hỗn hợp bằng dung dịch nước HCl 1M, và tách riêng các pha. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,72 phút, MH^+ = 269,16 (điều kiện 3).

Etyl 2-(4-(azetidin-1-yl)phenyl)axetat. Bổ sung xantphos (48 mg, 0,082 mmol), Pd(OAc)₂ (14 mg, 0,062 mmol) và Cs₂CO₃ (1,34 g, 4,11 mmol) được vào dung dịch chứa etyl 4-bromophenylaxetat (500 mg, 2,06 mmol) trong toluen (8 mL). Gia nhiệt nhanh hỗn hợp đến 100 °C, và bổ sung azetidin hydroclorua (0,28 mL, 4,11 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp trong 4 giờ ở 100 °C, và để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp qua Celite®, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92 → 15:85, 20 g silicagel, tốc độ dòng 20 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,60 phút, MH^+ = 220,26 (điều kiện 3).

Axit 2-(4-(azetidin-1-yl)phenyl)axetic. Khuấy dung dịch chứa etyl 2-(4-(azetidin-1-yl)phenyl)axetat (150 mg, 0,684 mmol) trong EtOH (1 mL) và dung dịch nước NaOH 2,5M (1 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Loại bỏ một phần dung môi trong điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tạo huyền phù trong CH₂Cl₂ (50 mL). Rửa hỗn hợp bằng dung dịch nước HCl 1M, và tách riêng các pha. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,40 phút (điều kiện 3).

2-flo-4-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)metyl)benzonitril. Được điều chế theo quy trình chung 4 với K₂CO₃ (3,23 g, 23,4 mmol), 4-xyano-3-flobenzylbromua (1000 mg, 4,67 mmol), 5-nitro-1H-pyrazol (528 mg, 4,67 mmol), và Bu₄NBr (301 mg, 0,934 mmol) trong axeton (40 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 20 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 → 5:95 →

10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g silicagel, tốc độ dòng 20 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,79 phút (điều kiện 3).

4-((3-Amino-1H-pyrazol-1-yl)methyl)-2-flobenzonitril. Được điều chế theo quy trình chung 5 với Fe (2,00 g, 36,1 mmol) và 2-flo-4-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)methyl)benzonitril (890 mg, 3,61 mmol) trong EtOH (40 mL), và dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (8 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 1 giờ ở 75 °C và thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,55 phút, MH^+ = 217,24 (điều kiện 3).

Axit 2-(6-(2,2-trifloetoxy)pyridin-3-yl)axetic. Axit 2-clopyridin-5-axetic (343 mg, 2,00 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa NaH (65% trong dầu, 400 mg, khoảng 10 mmol) trong trifloetanol (4 mL). Khuấy hỗn hợp trong lò vi sóng ở 160 °C trong 7 giờ, và để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp bằng nước và điều chỉnh độ pH đến 3. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm và làm khô phần còn lại trong điều kiện độ chân không cao thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,62 phút, MH^+ = 236,18 (điều kiện 2).

(S)-etyl 2-(4-(3-flopyrolidin-1-yl)phenyl)axetat. Bổ sung xantphos (29 mg, 0,049 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (9 mg, 0,04 mmol) và Cs_2CO_3 (1,20 g, 3,7 mmol) vào dung dịch chứa etyl 4-bromophenylaxetat (300 mg, 1,23 mmol) trong toluen (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt nhanh hỗn hợp đến 100 °C, và bổ sung (S)-3-flopyrolidin (310 mg, 2,47 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp trong 3 giờ ở 100 °C, và để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp qua Celite®, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92 → 15:85, 20 g silicagel, tốc độ dòng 16 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,88 phút, MH^+ = 252,14 (điều kiện 3).

Axit (S)-2-(4-(3-flopyrolidin-1-yl)phenyl)axetic. Khuấy hỗn hợp gồm (S)-etyl 2-(4-(3-flopyrolidin-1-yl)phenyl)axetat (76 mg, 0,302 mmol) trong EtOH (2,0 mL) và dung dịch nước NaOH 1M (1,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được pha loãng bằng CH_2Cl_2 . Làm lạnh hỗn hợp đến 0 °C, và bổ sung dung dịch nước HCl 1M vào đến độ pH = 3. Tách riêng các pha trong Separator® (Biotage) để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,70 phút, MH^+ = 224,22 (điều kiện 3).

Etyl 2-(4-(3-floazetidin-1-yl)phenyl)axetat. Bổ sung xantphos (29 mg, 0,049 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (9 mg, 0,04 mmol) và Cs_2CO_3 (1,20 g, 3,70 mmol) vào dung dịch

chứa ethyl 4-bromophenylaxetat (300 mg, 1,23 mmol) trong toluen (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt nhanh hỗn hợp đến 100 °C, và bổ sung 3-floazetidin hydroclorua (275 mg, 2,47 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp trong 24 giờ ở 100 °C, và để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp qua Celite, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92 → 15:85, 20 g silicagel, tốc độ dòng 16 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,84 phút, MH^+ = 238,14 (điều kiện 3).

Axit 2-(4-(3-floazetidin-1-yl)phenyl)axetic. Hỗn hợp gồm ethyl 2-(4-(3-floazetidin-1-yl)phenyl)axetat (130 mg, 0,548 mmol) trong EtOH (2,0 mL) và dung dịch nước NaOH 1M (1,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được pha loãng bằng CH_2Cl_2 . Làm lạnh hỗn hợp đến 0 °C, và bổ sung dung dịch nước HCl 1M vào đến độ pH = 3. Tách riêng các pha trong Separator® (Biotage) để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,64 phút, MH^+ = 210,32 (điều kiện 3).

Metyl 2-(4-(vinylloxy)phenyl)axetat. Khuấy hỗn hợp gồm metyl-4-hydroxyphenylaxetat (1,66 g, 10 mmol), vinyl axetat (1,84 mL, 20,0 mmol), clo(1,5-xyclooctadien)iridi(I) dime (133 mg, 0,20 mmol), và Na_2CO_3 (636 mg, 6,00 mmol) trong toluen (10 mL) ở 100 °C trong 2,5 giờ. Tiếp theo, bổ sung nước vào, và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng FC tự động (Biotage, 50 g silicagel, EtOAc / heptan 1:9 → 4:6, 50 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,83 phút (điều kiện 3).

Metyl 2-(4-xyclopropoxyphenyl)axetat. Bổ sung Et_2Zn (1,0 M trong hexan, 4,8 mL, 4,8 mmol) vào dung dịch chứa metyl 2-(4-(vinylloxy)phenyl)axetat (384 mg, 2,00 mmol) và CH_2Cl_2 (0,525 mL, 7,20 mmol) trong CH_2Cl_2 (15,2 mL) ở -5°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5 °C đến 0 °C trong 4 giờ, và dừng phản ứng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Biotage, 25 g silicagel, EtOAc / heptan 1:19 → 4:6, 25 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,84 phút (điều kiện 3).

Axit 2-(4-xyclopropoxyphenyl)axetic. Khuấy dung dịch chứa metyl 2-(4-xyclopropoxyphenyl)axetat (364 mg, 1,76 mmol) và $LiOH \cdot H_2O$ (111 mg, 2,65 mmol)

trong THF / MeOH / H₂O (3:1:1) (10 ml) khuấy ở 0 °C trong 3 giờ. Axit hóa hỗn hợp bằng dung dịch nước HCl 1 M đến độ pH = 3 và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, và lọc. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,71 phút (điều kiện 3).

Etyl 2-(4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)phenyl)axetat. Bỏ sung xantphos (29 mg, 0,049 mmol), Pd(OAc)₂ (9 mg, 0,04 mmol) và Cs₂CO₃ (1,20 g, 3,70 mmol) vào dung dịch chứa etyl 4-bromophenylaxetat (300 mg, 1,23 mmol) trong toluen (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt nhanh hỗn hợp đến 100 °C, và bỏ sung 3,3-diflopyrolidin (354 mg, 2,47 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp trong 48 giờ ở 100 °C, và để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp qua Celite®, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92 → 15:85, 20 g silicagel, tốc độ dòng 16 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,92 phút, MH⁺ = 270,20 (điều kiện 3).

Axit 2-(4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)phenyl)axetic. Khuấy hỗn hợp gồm etyl 2-(4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)phenyl)axetat (68 mg, 0,25 mmol) trong EtOH (2,0 mL) và dung dịch nước NaOH 1M (1,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được pha loãng bằng CH₂Cl₂. Làm lạnh hỗn hợp đến 0 °C, và bỏ sung dung dịch nước HCl 1M vào đến độ pH = 3. Tách riêng các pha trong Separator® (Biotage) để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,77 phút, MH⁺ = 241,92 (điều kiện 3).

(R)-etyl 2-(4-(3-flopyrolidin-1-yl)phenyl)axetat. Bỏ sung xantphos (29 mg, 0,049 mmol), Pd(OAc)₂ (9 mg, 0,04 mmol) và Cs₂CO₃ (1,20 g, 3,70 mmol) vào dung dịch chứa etyl 4-bromophenylaxetat (300 mg, 1,23 mmol) trong toluen (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt nhanh hỗn hợp đến 100 °C, và bỏ sung (R)-3-flopyrolidin (310 mg, 2,47 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp trong 18 giờ ở 100 °C, và để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp qua Celite®, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92 → 15:85, 20 g silicagel, tốc độ dòng 16 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,88 phút, MH⁺ = 252,18 (điều kiện 3).

Axit (R)-2-(4-(3-flopyrolidin-1-yl)phenyl)axetic. Khuấy hỗn hợp gồm (R)-etyl 2-(4-(3-flopyrolidin-1-yl)phenyl)axetat (250 mg, 1,00 mmol) trong EtOH (2,0 mL) và

dung dịch nước NaOH 1M (1,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được pha loãng bằng CH₂Cl₂. Làm lạnh hỗn hợp đến 0 °C, và bổ sung dung dịch nước HCl 1M vào đến độ pH = 3. Tách riêng các pha trong Separator® (Biotage) để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,70 phút, MH⁺ = 224,25 (điều kiện 3).

Các hợp chất nêu trong các ví dụ sau đây được điều chế theo Quy trình chung 3, từ các axit carboxylic và aminopyrazol thích hợp:

Ví dụ số	Tên	LC-MS (t _R ; MH ⁺ ; điều kiện)
49	2-[4-(3,3-diflo-azetidin-1-yl)-phenyl]-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,88 phút; 401,05; điều kiện 3
50	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-azetidin-1-yl)-phenyl]-axetamit	0,86 phút; 408,16; điều kiện 3
51	2-[4-(3,3-diflo-azetidin-1-yl)-phenyl]-N-[1-(4-metoxi-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,88 phút; 413,18; điều kiện 3
52	2-[4-(3,3-diflo-azetidin-1-yl)-phenyl]-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,90 phút; 419,17; điều kiện 3
53	2-(4-Azetidin-1-yl-phenyl)-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,67 phút; 365,15; điều kiện 3
54	2-(4-Azetidin-1-yl-phenyl)-N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,64 phút; 372,12; điều kiện 3
55	2-(4-Azetidin-1-yl-phenyl)-N-[1-(4-metoxi-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,67 phút; 377,05; điều kiện 3
56	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-dimetylamino-pyridin-3-yl)-axetamit	0,63 phút; 372,09; điều kiện 3
57	N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimetylamino-phenyl)-axetamit	0,62 phút; 378,11; điều kiện 3
58	N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-dimetylamino-pyridin-3-yl)-axetamit	0,61 phút; 379,07; điều kiện 3
59	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(2,2,2-triflo-etoxy)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,81 phút; 427,09; điều kiện 2
60	2-(4-Azetidin-1-yl-phenyl)-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,69 phút; 383,07; điều kiện 3
61	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((S)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-phenyl]-axetamit	0,89 phút; 415,16; điều kiện 3
62	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-flo-azetidin-1-yl)-phenyl]-axetamit	0,86 phút; 401,03; điều kiện 3
63	2-(4-xyclopropoxy-phenyl)-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,79 phút; 366,31; điều kiện 2
64	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-xyclopropoxy-phenyl)-axetamit	0,75 phút; 373,34; điều kiện 2

65	2-(4-xyclopropoxy-phenyl)-N-[1-(4-metoxy-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,78 phút; 378,35; điều kiện 2
66	2-(4-xyclopropoxy-phenyl)-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,81 phút; 384,32; điều kiện 2
67	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-phenyl]-axetamit	0,92 phút; 433,06; điều kiện 3
68	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((R)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-phenyl]-axetamit	0,89 phút; 415,16; điều kiện 3
69	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((R)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-phenyl]-axetamit	0,85 phút; 404,16; điều kiện 3
70	N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((R)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-phenyl]-axetamit	0,88 phút; 397,12; điều kiện 3
71	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit	0,83 phút; 360,04; điều kiện 2
72	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-flo-azetidin-1-yl)-phenyl]-axetamit	0,82 phút; 389,86; điều kiện 3
73	2-[4-(3-flo-azetidin-1-yl)-phenyl]-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,85 phút; 383,13; điều kiện 3
74	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((S)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-phenyl]-axetamit	0,86 phút; 403,98; điều kiện 3
75	N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((S)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-phenyl]-axetamit	0,88 phút; 397,26; điều kiện 3
76	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-phenyl]-axetamit	0,89 phút; 421,99; điều kiện 3
77	2-[4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-phenyl]-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,91 phút; 414,84; điều kiện 3

2-(4-xyclopropylphenyl)axetyl clorua. Được điều chế theo quy trình chung 1 từ axit 2-(4-xyclopropylphenyl)axetic (Reger, T. S.; Yang, Z.-Q.; Schlegel, K.-A. S.; Shu, Y.; Mattern, C.; Cube, R.; Rittle, K. E.; McGaughey, G. B.; Hartman, G. D.; T., Cuyue; et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, 21, 1692; 260 mg, 1,48 mmol) và oxalyl clorua (0,192 mL, 2,21 mmol) để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này.

Ví dụ 78: N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-xyclopropylphenyl)-axetamit. Được điều chế theo quy trình chung 2 từ 2-(4-xyclopropylphenyl)axetyl clorua (41 mg, 0,21 mmol) và 6-((3-amino-1H-pyrazol-1-yl)metyl)nicotinonitril (35 mg, 0,18 mmol). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 17 h. Tinh chế bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở ví dụ 78. LC-MS: t_R = 0,79 phút, MH^+ = 358,07 (điều kiện 3).

2-(6-clopyridin-3-yl)-N-(1-(3,4-diflobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)axetamit. Được

điều chế theo quy trình chung 3 từ axit 2-(6-clopyridin-3-yl)axetic (257 mg, 1,50 mmol), 1-(3,4-diflobenzyl)-1H-pyrazol-3-amin (314 mg, 1,50 mmol), HATU (856 mg, 2,25 mmol), và DIPEA (1,28 mL, 7,50 mmol) trong DMF (5 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 1 giờ. Hỗn hợp được cho phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc và làm bay hơi. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Biotage, CH₂Cl₂/0,5% Et₃N trong MeOH, 50g silicagel). Tinh chế tiếp bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,70 phút, MH⁺ = 363,07 (điều kiện 4).

Ví dụ 79: 2-(6-xyclopropyl-pyridin-3-yl)-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit. Điều chế hỗn hợp gồm 2-(6-clopyridin-3-yl)-N-(1-(3,4-diflobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)axetamit (100 mg, 0,273 mmol), axit xyclopropylboronic (117 mg, 1,36 mmol), PEPSI-IPr (27,9 mg, 0,0409 mmol) và K₃PO₄ (290 mg, 1,36 mmol) trong toluen (3,4 ml). Hỗn hợp được sục và nạp với Ar 3x. Tiếp theo, khuấy hỗn hợp ở 100°C qua đêm. Lọc hỗn hợp và làm bay hơi. Tinh chế trực tiếp phần còn lại bằng HPLC để thu được hợp chất nêu ở ví dụ 79. LC-MS: t_R = 0,54 phút, MH⁺ = 369,07 (điều kiện 4).

N-(1-(4-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetamit. Hòa tan 1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (300 mg, 1,57 mmol) trong DMF (3,00 mL). Bổ sung lần lượt axit 2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetic (411 mg, 1,57 mmol), EDC.HCl (361 mg, 1,88 mmol), HOBT (256 mg, 1,88 mmol) và DIPEA (1,05 ml, 6,12 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Combiflash RF200, cột silicagel 20 g, tốc độ dòng 35 mL/phút, EtOAc / heptan 0:100 → 5:95 → 10:90) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,94 phút, MH⁺ = 436,18 (điều kiện 2).

Ví dụ 80: N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metyl-pyrazin-2-yl)-phenyl]-axetamit. Hòa tan N-(1-(4-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetamit (90 mg, 0,207 mmol) trong dioxan (0,55 mL). Bổ sung 2-clo-3-metylpyrazin (31,9 mg, 0,248 mmol), trixyclohexylphosphin (1,45 mg, 0,00517 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,89 mg, 0,00207 mmol) và dung dịch nước kali phosphat 1,7M (0,28 ml, 0,48 mmol) vào. Loại khí hỗn hợp thu được trong 10 phút, và gia nhiệt trong lò vi sóng ở 150 °C trong 30 phút. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung EtOAc vào, và rửa hỗn hợp bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc, loại bỏ dung môi trong điều

kiện áp suất giảm. Tinh chế phần thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở Ví dụ 80. LC-MS: $t_R = 0,74$ phút, $MH^+ = 401,97$ (điều kiện 2).

Ví dụ 81: N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-pyrazin-2-yl-phenyl)-axetamit. Hòa tan N-(1-(4-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetamit (90 mg, 0,207 mmol) trong dioxan (0,55 mL). Bổ sung 2-clopyrazin (23,7 mg, 0,248 mmol), trixyclohexylphosphin (1,45 mg, 0,00517 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,89 mg, 0,00207 mmol) và dung dịch nước kali phosphat 1,7M (0,28 ml, 0,48 mmol) vào. Loại khí hỗn hợp thu được trong 10 phút, và gia nhiệt trong lò vi sóng ở 150 °C trong 30 phút. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung EtOAc vào, và rửa hỗn hợp bằng nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở ví dụ 81. LC-MS: $t_R = 0,76$ phút, $MH^+ = 387,87$ (điều kiện 2).

Ví dụ 82: N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-axetamit. Hòa tan N-(1-(4-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetamit (90 mg, 0,207 mmol) trong dioxan (0,55 mL). Bổ sung 2-clopyridin (23,5 mg, 0,248 mmol), trixyclohexylphosphin (1,45 mg, 0,00517 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,89 mg, 0,00207 mmol) và dung dịch nước kali phosphat 1,7M (0,28 ml, 0,48 mmol) vào. Loại khí hỗn hợp thu được trong 10 phút, và gia nhiệt trong lò vi sóng ở 150 °C trong 30 phút. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung EtOAc vào, và rửa hỗn hợp bằng nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở ví dụ 82. LC-MS: $t_R = 0,60$ phút, $MH^+ = 386,86$ (điều kiện 2).

Ví dụ 83: N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-pyridin-3-yl-phenyl)-axetamit. Hòa tan N-(1-(4-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetamit (90 mg, 0,207 mmol) trong dioxan (0,55 mL). Bổ sung 3-clopyridin (23,5 mg, 0,248 mmol), trixyclohexylphosphin (1,45 mg, 0,00517 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,89 mg, 0,00207 mmol) và dung dịch nước kali phosphat 1,7M (0,28 ml, 0,48 mmol) vào. Loại khí hỗn hợp thu được trong 10 phút, và gia nhiệt trong lò vi sóng ở 150 °C trong 30 phút. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung EtOAc vào, và rửa hỗn hợp bằng nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở ví dụ 83. LC-MS: $t_R = 0,58$ phút, $MH^+ = 386,92$ (điều

kiện 2).

Ví dụ 84: N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-pyridin-4-yl-phenyl)-axetamit. Hòa tan N-(1-(4-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetamit (90 mg, 0,207 mmol) trong dioxan (0,55 mL). Bổ sung 4-clopyridin (23,5 mg, 0,248 mmol), trixyclohexylphosphin (1,45 mg, 0,00517 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,89 mg, 0,00207 mmol) và dung dịch nước kali phosphat 1,7M (0,28 ml, 0,48 mmol) vào. Loại khí hỗn hợp thu được trong 10 phút, và gia nhiệt trong lò vi sóng ở 150 °C trong 30 phút. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung EtOAc vào, và rửa hỗn hợp bằng nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc, loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở ví dụ 84. LC-MS: t_R = 0,57 phút, MH⁺ = 386,92 (điều kiện 2).

Ví dụ 85: N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-pyrimidin-2-yl-phenyl)-axetamit. Hòa tan N-(1-(4-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetamit (90 mg, 0,207 mmol) trong dioxan (0,55 mL). Bổ sung 2-clopyrimidin (23,7 mg, 0,248 mmol), trixyclohexylphosphin (1,45 mg, 0,00517 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,89 mg, 0,00207 mmol) và dung dịch nước kali phosphat 1,7M (0,28 ml, 0,48 mmol) vào. Loại khí hỗn hợp thu được trong 10 phút, và gia nhiệt trong lò vi sóng ở 150 °C trong 30 phút. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung EtOAc vào, và rửa hỗn hợp bằng nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc, loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở ví dụ 85. LC-MS: t_R = 0,71 phút, MH⁺ = 387,87 (điều kiện 2).

Ví dụ 86: N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-pyrimidin-5-yl-phenyl)-axetamit. Hòa tan N-(1-(4-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetamit (90 mg, 0,207 mmol) trong dioxan (0,55 mL). Bổ sung 5-bromopyrimidin (32,9 mg, 0,248 mmol), trixyclohexylphosphin (1,45 mg, 0,00517 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,89 mg, 0,00207 mmol) và dung dịch nước kali phosphat 1,7M (0,28 ml, 0,48 mmol) vào. Loại khí hỗn hợp thu được trong 10 phút, và gia nhiệt trong lò vi sóng ở 150 °C trong 30 phút. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung EtOAc vào, và rửa hỗn hợp bằng nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc, loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở ví dụ 86. LC-MS: t_R = 0,71 phút, MH⁺ = 387,94 (điều kiện 2).

Ví dụ 87: N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-pyrimidin-4-yl-phenyl)-axetamit. Hòa tan N-(1-(4-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetamit (90 mg, 0,207 mmol) trong dioxan (0,55 mL). Bổ sung 4-clopyrimidin (23,7 mg, 0,248 mmol), trixyclohexylphosphin (1,45 mg, 0,00517 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,89 mg, 0,00207 mmol) và dung dịch nước kali phosphat 1,7M (0,28 ml, 0,48 mmol) vào. Loại khí hỗn hợp thu được trong 10 phút, và gia nhiệt trong lò vi sóng ở 150 °C trong 30 phút. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung EtOAc vào, và rửa hỗn hợp bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc, loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở ví dụ 87. LC-MS: t_R = 0,72 phút, MH⁺ = 387,96 (điều kiện 2).

Ví dụ 88: N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-isopropyl-pyridin-3-yl)-axetamit. Khuấy hỗn hợp gồm 2-(6-clopyridin-3-yl)-N-(1-(3,4-diflobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)axetamit (95,6 mg, 0,261 mmol), sắt(III) axetylaxetonat (5 mg, 0,0142 mmol), 1-metyl-2-pyrolidon (0,174 mL) trong toluen (0,9 mL) và THF (0,9 mL) trong 5 phút trong môi trường khí Ar. Bổ sung nhỏ giọt ⁱPrMgCl (2M trong THF, 0,52 ml, 1,04 mmol) vào ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp trong 1 giờ nữa. Bổ sung thêm ⁱPrMgCl (2M trong THF, 0,26 ml, 0,52 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp trong 40 phút. Bổ sung thêm ⁱPrMgCl (2M trong THF, 0,26 ml, 0,52 mmol), và khuấy hỗn hợp qua đêm. Hỗn hợp được dừng phản ứng bằng dung dịch nước HCl 1M, và điều chỉnh độ pH đến 8. Chiết lớp nước bằng EtOAc (3x). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,56 phút, MH⁺ = 371,13; điều kiện 4.

Các hợp chất nêu trong các ví dụ sau đây được điều chế theo Quy trình chung 3, từ các axit carboxylic và aminopyrazol thích hợp:

Ví dụ số	Tên	LC-MS (t _R ; MH ⁺ ; điều kiện)
89	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((R)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-phenyl]-axetamit	0,80 phút; 404,92; điều kiện 3
90	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((S)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-phenyl]-axetamit	0,80 phút; 404,92; điều kiện 3
91	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-phenyl]-axetamit	0,84 phút; 422,91; điều kiện 3

Ví dụ 92: N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(5-metyl-pyrimidin-4-yl)-phenyl]-axetamit. Hòa tan N-(1-(4-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetamit (90 mg, 0,207 mmol) trong dioxan (0,55 mL). Bổ sung 4-clo-5-metylpyrimidin (31,7 mg, 0,248 mmol), trixyclohexylphosphin (1,45 mg, 0,00517 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,89 mg, 0,00207 mmol) và dung dịch nước kali phosphat 1,7M (0,28 ml, 0,48 mmol) vào. Loại khí hỗn hợp thu được trong 10 phút, và gia nhiệt trong lò vi sóng ở 150 °C trong 30 phút. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung EtOAc vào, và rửa hỗn hợp bằng nước muối. Lóp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc, loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở ví dụ 92. LC-MS: t_R = 0,79 phút, MH⁺ = 401,98 (điều kiện 2).

Metyl 5-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)picolinat. Bổ sung tert-butyldimetylsilyl clorua (2,71 g, 18,0 mmol) vào dung dịch chứa metyl 5-hydroxypyridin-2-carboxylat (2,30 g, 15,0 mmol) và imidazol (1,53 g, 22,5 mmol) trong DMF (30 mL) ở 0 °C. Để hỗn hợp ấm đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy qua đêm. Bổ sung thêm imidazol (11,3 mmol) và TBDMS-Cl (9,00 mmol), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được dừng phản ứng bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa lóp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng FC (EtOAc/heptan 10:90 → 60:40) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,96 phút, MH⁺ = 268,34 (điều kiện 3).

(5-((tert-Butyldimetylsilyl)oxy)pyridin-2-yl)metanol. Bổ sung từ từ DIBAL (dung dịch 20 % khối lượng trong toluen, 1,2 M, 28,6 mL, 34,1 mmol) vào dung dịch chứa metyl 5-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)picolinat (3,65 g, 13,6 mmol) trong CH₂Cl₂ (68 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp ở 0 °C trong 2 giờ. Bổ sung thêm DIBAL (11,4 mL) và khuấy hỗn hợp ở 0 °C trong một giờ nữa. Bổ sung thêm DIBAL (5,7 mL) và khuấy hỗn hợp ở 0 °C trong một giờ nữa. Bổ sung nước (2,24 mL), tiếp theo là dung dịch nước NaOH 15% (2,24 mL) và nước (5,6 mL), cùng với một chút THF, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung MgSO₄ vào, khuấy hỗn hợp trong 20 phút, lọc, và cô đặc dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,68 phút, MH⁺ = 240,35 (điều kiện 3).

(5-((tert-Butyldimetylsilyl)oxy)pyridin-2-yl)metyl metansulfonat. Bổ sung Et₃N (0,835 mL, 6,00 mmol) và metansulfonyl clorua (0,341 mL, 4,40 mmol) vào dung dịch chứa (5-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)pyridin-2-yl)metanol (958 mg, 4,00 mmol)

trong CH₂Cl₂ (20 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp ở 0 °C trong 20 phút. Bổ sung dung dịch nước NaHCO₃ vào, chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này.

5-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)methyl)pyridin. Được điều chế theo quy trình chung 4 với NaH (60% trong dầu, 76,5 mg, 3,19 mmol), (5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)pyridin-2-yl)methyl metansulfonat (1,06 g, 3,34 mmol), và 5-nitro-1H-pyrazol (343 mg, 3,03 mmol) trong DMF (15 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phần thô bằng FC (EtOAc / heptan 20:80 → 80:20) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,97 phút, MH⁺ = 337,24 (điều kiện 3).

1-((5-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)pyridin-2-yl)methyl)-1H-pyrazol-3-amin. Được điều chế theo quy trình chung 5 với Zn (163 mg, 2,50 mmol) và 5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)methyl)pyridin (83,6 mg, 0,25 mmol) trong axeton (2,5 mL) và dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (0,5 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 20 phút ở nhiệt độ trong phòng và thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,75 phút, MH⁺ = 305,24 (điều kiện 3).

N-(1-((5-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)pyridin-2-yl)methyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(4-isopropylphenyl)axetamit. Được điều chế theo quy trình chung 3, bắt đầu từ axit 2-(4-isopropylphenyl)axetic (234 mg, 1,31 mmol) và 1-((5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)pyridin-2-yl)methyl)-1H-pyrazol-3-amin (400 mg, 1,31 mmol). LC-MS: t_R = 1,02 phút, MH⁺ = 465,25 (điều kiện 3).

N-(1-((5-Hydroxypyridin-2-yl)methyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(4-isopropylphenyl)axetamit. Bổ sung dung dịch chứa TBAF (1 M trong THF, 0,545 mL, 0,545 mmol) vào dung dịch chứa N-(1-((5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)pyridin-2-yl)methyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(4-isopropylphenyl)axetamit (211 mg, 0,454 mmol) trong THF (4,5 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 20 phút, dừng phản ứng bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần thô bằng FC (MeOH / CH₂Cl₂ 2:98 → 5:95) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,71 phút, MH⁺ = 351,32 (điều kiện 3).

Ví dụ 93: 2-(4-Isopropyl-phenyl)-N-{1-[5-(2,2,2-triflo-etoxy)-pyridin-2-ylmethyl]-1H-pyrazol-3-yl}-axetamit. Khuấy hỗn hợp gồm N-(1-((5-hydroxypyridin-2-

yl)methyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(4-isopropylphenyl)axetamit (28 mg, 0,08 mmol), Cs_2CO_3 (39,1 mg, 0,12 mmol) và 1,1,1-triflo-2-iodoetan (0,00946 mL, 0,096 mmol) trong CH_3CN (1 mL) ở 70 °C, và trong 20 phút ở 100 °C trong lò vi sóng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở ví dụ 93. LC-MS: t_R = 0,91 phút, MH^+ = 333,20 (điều kiện 3).

(5-Bromopyridin-2-yl)methyl metansulfonat. Bổ sung metansulfonyl clorua (1,14 mL, 14,6 mmol) vào dung dịch chứa 5-bromo-2-(hydroxymethyl)pyridin (2,50 g, 13,3 mmol) và Et_3N (2,78 mL, 19,9 mmol) trong CH_2Cl_2 (67 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp ở 0 °C trong 15 phút. Bổ sung dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, và tách riêng các pha. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Biotage, cột KP 100g, EtOAc / heptan 0 → 30%) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,57 phút, MH^+ = 268,15 (điều kiện 4).

5-Bromo-2-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)methyl)pyridin. Được điều chế theo quy trình chung 4 với NaH (60% trong dầu, 378 mg, 9,45 mmol), (5-bromopyridin-2-yl)methyl metansulfonat (2,90 g, 10,8 mmol), và 5-nitro-1H-pyrazol (1,07 g, 9,00 mmol) trong DMF (25 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phần thô bằng FC (EtOAc / heptan 0:100 → 50:50) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,66 phút, MH^+ = 285,02 (điều kiện 4).

1-((5-Bromopyridin-2-yl)methyl)-1H-pyrazol-3-amin. Được điều chế theo quy trình chung 5 với Fe (2,42 g, 43,8 mmol) và 5-bromo-2-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)methyl)pyridin (1,24 g, 4,38 mmol) trong EtOH (50 mL), và dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (6,0 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở 70 °C, và thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,39 phút, MH^+ = 253,09 (điều kiện 4).

Ví dụ 94: N-[1-(5-Bromo-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropylphenyl)-axetamit. Được điều chế theo quy trình chung 3, bắt đầu từ axit 2-(4-isopropylphenyl)axetic (232 mg, 1,30 mmol) và 1-((5-bromopyridin-2-yl)methyl)-1H-pyrazol-3-amin (329 mg, 1,30 mmol). LC-MS: t_R = 0,83 phút, MH^+ = 413,08 (điều kiện 4).

tert-Butyl 2-(5,6-diflopyridin-3-yl)axetat. Theo quy trình chung 6, từ 5-bromo-2,3-diflopyridin (1,16 g, 6,00 mmol), 2-tert-butoxy-2-oxoetyl kẽm clorua (0,5M trong Et_2O , 14,4 mL, 7,20 mmol), Q-Phos (432 mg, 0,60 mmol), và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (173 mg, 0,30 mmol) trong THF (18 mL). Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Biotage, EtOAc /

heptan 20:80 → 40:60), và tiếp theo tinh chế bằng HPLC, thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,81 phút (điều kiện 4).

Axir 2-(5-flo-6-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-3-yl)axetic. Bỏ sung NaH (60% trong dầu, 69,1 mg, 1,73 mmol) vào 2,2,2-trifloetanol (8 mL) ở 0 °C, và khuấy hỗn hợp trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Bỏ sung tert-butyl 2-(5,6-diflopyridin-3-yl)axetat (200 mg, 0,864 mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 120 °C trong 3 giờ, và ở 140 °C (vi sóng) trong 1 giờ. Để nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và bỏ sung LiOH·H₂O (18,1 mg, 0,432 mmol) và nước (2 mL) vào. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và bỏ sung nước vào. Rửa hỗn hợp bằng CH₂Cl₂. Điều chỉnh lớp nước đến độ pH 1-3 bằng dung dịch nước HCl, và chiết 3x bằng CH₂Cl₂. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng HPLC điều chế, và phân bố các phân đoạn kết hợp chứa sản phẩm giữa nước và CH₂Cl₂. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,67 phút, MH^+ = 254,08 (điều kiện 3).

Ví dụ 95: N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[5-flo-6-(2,2,2-trifloetoxy)-pyridin-3-yl]-axetamit. Được điều chế theo quy trình chung 3, bắt đầu từ axit 2-(5,6-diflopyridin-3-yl)axetic (50,6 mg, 0,20 mmol) và 1-(3,4-diflobenzyl)-1H-pyrazol-3-amin (41,8 mg, 0,20 mmol). LC-MS: t_R = 0,84 phút, MH^+ = 445,11 (điều kiện 4).

Ví dụ 96: N-[1-(5-xyclopropyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit. Loại khí hỗn hợp gồm hợp chất nêu ở ví dụ 94 (104 mg, 0,25 mmol), axit xyclopropylboronic (64,4 mg, 0,75 mmol), K₂CO₃ (51,8 mg, 0,375 mmol) và Pd(PPh₃)₄ (28,9 mg, 0,025 mmol) trong dioxan (1 mL) và khuấy trong lọ đậy nắp ở 110 °C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở ví dụ 96. LC-MS: t_R = 0,72 phút, MH^+ = 375,18 (điều kiện 4).

Ví dụ 97: 2-(4-Isopropyl-phenyl)-N-[1-(5-metyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit. Loại khí hỗn hợp gồm hợp chất nêu ở ví dụ 94 (104 mg, 0,25 mmol), trimetylboroxin (31,4 mg, 0,25 mmol), K₂CO₃ (51,8 mg, 0,375 mmol) và Pd(PPh₃)₄ (28,9 mg, 0,025 mmol) trong dioxan (1 mL) và khuấy trong lọ đậy nắp ở 110 °C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và

loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở ví dụ 97. LC-MS: $t_R = 0,67$ phút, $MH^+ = 349,15$ (điều kiện 4).

Ví dụ 98: N-[1-(5-Isobutyl-pyridin-2-yl)methyl]-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit. Loại khí hỗn hợp gồm hợp chất nêu ở ví dụ 94 (60 mg, 0,144 mmol), axit (2-metylpropyl)boronic (44 mg, 0,431 mmol), K_2CO_3 (30 mg, 0,22 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (16,6 mg, 0,0144 mmol) trong dioxan (0,8 mL) và khuấy trong lọ đậy nắp ở 110 °C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lọc hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở ví dụ 98. LC-MS: $t_R = 0,80$ phút, $MH^+ = 391,38$ (điều kiện 4).

tert-Butyl 2-(6-(azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)axetat. Theo quy trình chung 6, từ 2-(azetidin-1-yl)-5-bromopyridin (WO 2010139731, 545 mg, 1,56 mmol), 2-tert-butoxy-2-oxoetyl kẽm clorua (0,5M trong dietyl ete, 5,62 ml, 2,81 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (117 mg, 0,13 mmol) và Q-PHOS (182 mg, 0,26 mmol) trong THF (10,0 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 1 giờ ở 80 °C. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Combiflash, cột 20 g, tốc độ dòng 35 mL/phút, EtOAc / heptan 0 / 100 → 10:90 → 30 → 70) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,60$ phút, $MH^+ = 249,10$ (điều kiện 3).

Axit 2-(6-(Azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)axetic. Theo quy trình chung 7, từ tert-butyl 2-(6-(azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)axetat (480 mg, 1,93 mmol) và HCl (4M trong dioxan, 15 mL) trong CH_2Cl_2 (10 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2 ngày ở nhiệt độ trong phòng để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này.

Ví dụ 99: 2-(6-Azetidin-1-yl-pyridin-3-yl)-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit. Được điều chế theo quy trình chung 3, bắt đầu từ axit 2-(6-(azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)axetic (371 mg, 1,93 mmol) và 1-(3,4-diflobenzyl)-1H-pyrazol-3-amin (474 mg, 2,03 mmol). LC-MS: $t_R = 0,64$ phút, $MH^+ = 383,95$ (điều kiện 3).

Ví dụ 100: N-[1-(5-etyl-pyridin-2-yl)methyl]-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit. Loại khí hỗn hợp gồm hợp chất nêu ở ví dụ 94 (60 mg, 0,144 mmol), axit etylboronic (31,9 mg, 0,431 mmol), K_2CO_3 (30 mg, 0,22 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (16,6 mg, 0,0144 mmol) trong dioxan (0,8 mL) và khuấy trong lọ đậy nắp ở 110 °C qua đêm. Bổ sung thêm axit etylboronic (31,9 mg, 0,431 mmol), K_2CO_3 (29,8

mg, 0,216 mmol) và $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (16,6 mg, 0,0144 mmol), và khuấy hỗn hợp ở 110°C trong 7 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở ví dụ 100. LC-MS: t_R = 0,71 phút, MH^+ = 363,35 (điều kiện 4).

Các hợp chất nêu trong các ví dụ sau đây được điều chế theo Quy trình chung 3, từ các axit carboxylic và aminopyrazol thích hợp:

Ví dụ số	Tên	LC-MS (t_R ; MH^+ ; điều kiện)
101	2-(6-Azetidin-1-yl-pyridin-3-yl)-N-[1-(4-metoxymethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,61 phút; 377,85; điều kiện 3
102	2-(6-Azetidin-1-yl-pyridin-3-yl)-N-[1-(5-cyano-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,53 phút; 373,99; điều kiện 3
103	2-(6-Azetidin-1-yl-pyridin-3-yl)-N-[1-(4-fluoromethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,62 phút; 365,98; điều kiện 3

Ví dụ 104: 2-(4-Isopropyl-phenyl)-N-{1-[5-(2-metoxymethyl)-pyridin-2-ylmethyl]-1H-pyrazol-3-yl}-axetamit. Xử lý hỗn hợp gồm N-(1-((5-hydroxypyridin-2-yl)methyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(4-isopropylphenyl)axetamit (35 mg, 0,10 mmol), 2-metoxymetanol (0,0118 mL, 0,15 mmol), và PPh_3 (39,3 mg, 0,15 mmol) trong THF (2 mL) ở 0 °C bằng diisopropyl azodicarboxylat (0,0295 mL, 0,15 mmol). Để hỗn hợp ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Cô đặc hỗn hợp và tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở ví dụ 104. LC-MS: t_R = 0,72 phút, MH^+ = 409,34 (điều kiện 4).

Ví dụ 105: N-[1-(5-Isopropoxy-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit. Xử lý hỗn hợp gồm N-(1-((5-hydroxypyridin-2-yl)methyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(4-isopropylphenyl)axetamit (35 mg, 0,10 mmol), 2-propanol (0,0115 mL, 0,15 mmol), và PPh_3 (39,3 mg, 0,15 mmol) trong THF (2 mL) ở 0 °C bằng diisopropyl azodicarboxylat (0,0295 mL, 0,15 mmol). Để hỗn hợp ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Cô đặc hỗn hợp và tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở ví dụ 105. LC-MS: t_R = 0,79 phút, MH^+ = 393,36 (điều kiện 4).

(5-flopyridin-2-yl)methyl metansulfonat. Bổ sung metansulfonyl clorua (225□, 2,9 mmol) vào dung dịch chứa (5-flopyridin-2-yl)metanol (339 mg, 2,64 mmol) và

Et₃N (0,551 mL, 3,96 mmol) trong CH₂Cl₂ (13 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp ở 0 °C trong 10 phút. Bổ sung dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, và tách riêng các pha. Chiết lớp nước vài lần bằng CH₂Cl₂. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở ví dụ 106. LC-MS: t_R = 0,45 phút, MH⁺ = 206,22 (điều kiện 4).

5-flo-2-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)methyl)pyridin. Được điều chế theo quy trình chung 4 với NaH (60% trong dầu, 100 mg, 2,51 mmol), (5-flopyridin-2-yl)methyl metansulfonat (589 mg, 2,87 mmol), và 5-nitro-1H-pyrazol (285 mg, 2,39 mmol) trong DMF (6,4 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2 giờ. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Biotage, EtOAc / heptan 0:100 → 50:50, 100 g silicagel) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,56 phút, MH⁺ = 223,20 (điều kiện 4).

1-((5-flopyridin-2-yl)methyl)-1H-pyrazol-3-amin. Được điều chế theo quy trình chung 5 với Fe (1,32 g, 23,9 mmol) và 5-flo-2-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)methyl)pyridin (531 mg, 2,39 mmol) trong EtOH (27 mL), và dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (3,3 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 5 giờ ở 75 °C, và thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,29 phút, MH⁺ = 193,32 (điều kiện 4).

Ví dụ 106: N-[1-(5-flo-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit. Được điều chế theo quy trình chung 1 và 2, bắt đầu từ axit 2-(4-isopropylphenyl)axetic (154 mg, 0,84 mmol) và 1-((5-flopyridin-2-yl)methyl)-1H-pyrazol-3-amin (145 mg, 0,747 mmol). LC-MS: t_R = 0,86 phút, MH⁺ = 353,02 (điều kiện 3).

Ví dụ 107: N-[1-(5-Dimethylamino-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit. Bổ sung Me₂NH (2M trong THF, 0,375 ml, 0,75 mmol) vào hỗn hợp đã loại khí gồm hợp chất nêu ở ví dụ 94 (62,6 mg, 0,15 mmol), Pd₂(dba)₃ (6,87 mg, 0,0075 mmol), RuPhos (7 mg, 0,015 mmol), ^tBuONa (28,8 mg, 0,3 mmol), và rây phân tử (bột 4Å, một thìa) trong toluen (2 mL). Khuấy hỗn hợp trong lọ đậy nắp ở 110°C qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cho phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở ví dụ 107. LC-MS: t_R = 0,65 phút, MH⁺ = 378,20 (điều kiện 4).

Ví dụ 108: N-{1-[5-((S)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-2-ylmethyl]-1H-pyrazol-3-yl}-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit. Bổ sung (S)-3-flopyrolidin (48,5 mg, 0,375

mmol) vào hỗn hợp đã được loại khí gồm hợp chất nêu ở ví dụ 94 (62,6 mg, 0,15 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6,87 mg, 0,0075 mmol), RuPhos (7 mg, 0,015 mmol), $^t\text{BuONa}$ (28,8 mg, 0,3 mmol), và rây phân tử (4Å bột, một thìa) trong toluen (2 mL). Khuấy hỗn hợp trong lọ đậy nắp ở 110°C qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cho phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở ví dụ 108. LC-MS: $t_R = 0,68$ phút, $\text{MH}^+ = 422,22$ (điều kiện 4).

(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)metyl metansulfonat. Bổ sung metansulfonyl clorua (231 μM , 2,98 mmol) vào dung dịch chứa (5-(triflometyl)pyridin-2-yl)metanol (480 mg, 2,71 mmol) và Et_3N (0,566 mL, 4,06 mmol) trong CH_2Cl_2 (13 mL) ở 0°C . Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 10 phút. Bổ sung dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, và tách riêng các pha. Chiết lớp nước vài lần bằng CH_2Cl_2 . Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,63$ phút, $\text{MH}^+ = 256,08$ (điều kiện 4).

2-((3-Nitro-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-5-(triflometyl)pyridin. Được điều chế theo quy trình chung 4 với NaH (60% trong dầu, 94,6 mg, 2,36 mmol), (5-(triflometyl)pyridin-2-yl)metyl metansulfonat (690 mg, 2,70 mmol), và 5-nitro-1H-pyrazol (268 mg, 2,25 mmol) trong DMF (6,0 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2 giờ. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Biotage, EtOAc / heptan 0:100 $\rightarrow$ 50:50, 100 g silicagel) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,70$ phút, $\text{MH}^+ = 273,10$ (điều kiện 4).

1-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-pyrazol-3-amin. Được điều chế theo quy trình chung 5 với Fe (1,10 g, 20,0 mmol) và 2-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-5-(triflometyl)pyridin (544 mg, 2,00 mmol) trong EtOH (23 mL), và dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (2,8 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở 75°C , và thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,44$ phút, $\text{MH}^+ = 243,12$ (điều kiện 4).

Ví dụ 109: 2-(4-Isopropyl-phenyl)-N-[1-(5-triflometyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit. Được điều chế theo quy trình chung 1 và 2, bắt đầu từ axit 2-(4-isopropylphenyl)axetic (35,6 mg, 0,20 mmol) và 1-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-pyrazol-3-amin (48,4 mg, 0,20 mmol). LC-MS: $t_R = 0,86$ phút, $\text{MH}^+ = 403,14$ (điều kiện 4).

2-clo-6-(hydroxymetyl)nicotinonitril. Bỏ sung H_2SO_4 đậm đặc (3 giọt) vào dung dịch chứa 2-clo-3-xyano-6-metylpyridin 1-oxit (Kiss, L. E.; Ferreira, H. S.; Torrao, L.; Bonifacio, M. J.; Palma, P. N.; Soares-da-Silva, P.; Learmonth, D. A., *J. Med. Chem.*, **2010**, 53, 3396, 512 g, 30,4 mmol) trong Ac_2O (59,7 mL, 626 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở 110 °C trong 1 giờ và để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Đổ từ từ hỗn hợp lên nước đá và khuấy với dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa trong 15 phút. Chiết lớp nước bằng EtOAc (3x), và rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Xử lý phần thô trong MeOH (75 mL), nước (38 mL), và bỏ sung K_2CO_3 (13,8 g, 100 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Pha loãng phần còn lại bằng CH_2Cl_2 (400mL) và làm khô bằng Na_2SO_4 trong điều kiện khuấy trong 60 phút. Lọc hỗn hợp, rửa bằng MeOH, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Biotage, cột KP 100g, MeOH / CH_2Cl_2 1:99 → 3:97) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,42$ phút, $\text{MH}^+ = 199,00$ (điều kiện 4).

(6-clo-5-xyanopyridin-2-yl)metyl metansulfonat. Bỏ sung metansulfonyl clorua (0,986 mL, 12,7 mmol) vào dung dịch chứa 2-clo-6-(hydroxymetyl)nicotinonitril (1,95 g, 11,5 mmol) và Et_3N (2,41 mL, 17,3 mmol) trong CH_2Cl_2 (60 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp ở 0 °C trong 10 phút. Bỏ sung dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, và tách riêng các pha. Chiết lớp nước vài lần bằng CH_2Cl_2 . Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,58$ phút (điều kiện 4).

2-clo-6-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)metyl)nicotinonitril. Được điều chế theo quy trình chung 4 với NaH (60% trong dầu, 402 mg, 10,1 mmol), (6-clo-5-xyanopyridin-2-yl)metyl metansulfonat (2,84 g, 11,5 mmol), và 5-nitro-1H-pyrazol (1,08 g, 9,58 mmol) trong DMF (25 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2 giờ. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Biotage, EtOAc / heptan 5:95 → 80:20, 100 g silicagel) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,66$ phút (điều kiện 4).

6-((3-Amino-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-2-clonicotinonitril. Được điều chế theo quy trình chung 5 với Fe (3,96 g, 71,6 mmol) và 2-clo-6-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)metyl)nicotinonitril (1,89 g, 7,16 mmol) trong EtOH (82 mL), và dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (10 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở 75 °C, và thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,41$ phút, $\text{MH}^+ = 234,16$ (điều kiện 4).

Ví dụ 110: *N-[1-(6-clo-5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-*

isopropyl-phenyl)-axetamit. Được điều chế theo quy trình chung 1 và 2, bắt đầu từ axit 2-(4-isopropylphenyl)axetic (831 mg, 4,66 mmol) và 6-((3-amino-1H-pyrazol-1-yl)methyl)-2-clonicotinonitril (1,09 g, 4,66 mmol). LC-MS: t_R = 0,83 phút, MH^+ = 394,08 (điều kiện 3).

Etyl 2-(4-(diethylamino)phenyl)axetat. Gia nhiệt hỗn hợp gồm etyl 4-bromophenylaxetat (500 mg, 2,06 mmol) Et_2NH (181 mg, 2,47 mmol), DavePhos (64,8 mg, 0,165 mmol), K_3PO_4 (611 mg, 2,88 mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (94,2 mg, 0,103 mmol) trong 1,2-dimethoxyetan (3 mL) đến 120 °C trong 20 phút trong lò vi sóng. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và bổ sung thêm Et_2NH (181 mg, 2,47 mmol), DavePhos (64,8 mg, 0,165 mmol), K_3PO_4 (611 mg, 2,88 mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (94,2 mg, 0,103 mmol). Khuấy hỗn hợp ở 120 °C trong 54 giờ, và để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Lọc huyền phù qua Celite®, và rửa chất kết tủa bằng CH_2Cl_2 . Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,54 phút, MH^+ = 236,34 (điều kiện 3).

Axit 2-(4-(diethylamino)phenyl)axetic. Bổ sung dung dịch nước 2,5M NaOH (0,5 mL) vào dung dịch chứa etyl 2-(4-(diethylamino)phenyl)axetat (73 mg, 0,31 mmol) trong EtOH (1 mL). Khuấy hỗn hợp trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và loại bỏ một phần dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Pha loãng phần còn lại trong CH_2Cl_2 , và bổ sung dung dịch nước HCl 1M để điều chỉnh độ pH đến 3. Tách riêng các pha bằng Separator® (Biotage), và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,42 phút, MH^+ = 208,15 (điều kiện 3).

Các hợp chất nêu trong các ví dụ sau đây được điều chế theo Quy trình chung 3, từ các axit carboxylic và aminopyrazol thích hợp:

Ví dụ số	Tên	LC-MS (t_R ; MH^+ ; điều kiện)
111	2-(6-Azetidin-1-yl-pyridin-3-yl)-N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,60 phút; 373,01; điều kiện 3
112	2-(4-Diethylamino-phenyl)-N-[1-(4-metoxi-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,64 phút; 392,89; điều kiện 3
113	2-(4-Diethylamino-phenyl)-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,66 phút; 398,98; điều kiện 3
114	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-diethylamino-phenyl)-axetamit	0,62 phút; 388,00; điều kiện 3

Ví dụ 115: N-[1-(5-cyano-6-ethyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit. Trộn hợp chất nêu ở ví dụ 110 (80 mg, 0,203 mmol) với axit etylboronic (45 mg, 0,61 mmol), K₂CO₃ (42,1 mg, 0,305 mmol) và Pd(PPh₃)₄ (23,5 mg, 0,0203 mmol) trong dioxan (1 mL), và loại khí hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp trong lọ đậy nắp ở 110 °C qua đêm, và để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Trộn lại chất thô này với axit etylboronic (45 mg, 0,609 mmol), K₂CO₃ (42,1 mg, 0,305 mmol), và Pd(PPh₃)₄ (23,5 mg, 0,0203 mmol) trong dioxan (1 mL), và loại khí hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp trong lọ đậy nắp ở 110 °C qua đêm, và để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở ví dụ 115. LC-MS: t_R = 0,85 phút, MH⁺ = 388,13 (điều kiện 4).

Ví dụ 116: N-[1-(5-cyano-6-metoxypyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit. Bổ sung hợp chất nêu ở ví dụ 110 (80 mg, 0,19 mmol) vào huyền phù chứa NaH (60% trong dầu, 11,6 mg, 0,289 mmol) trong MeOH (1,5 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp trong 3 giờ ở 0 °C, và làm ấm đến 50 °C. Khuấy hỗn hợp ở 50 °C qua đêm. Phân bố hỗn hợp giữa nước và EtOAc, và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở ví dụ 116. LC-MS: t_R = 0,84 phút, MH⁺ = 390,13 (điều kiện 4).

Ví dụ 117: N-{1-[5-cyano-6-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-pyridin-2-ylmetyl]-1H-pyrazol-3-yl}-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit. Bổ sung hợp chất nêu ở ví dụ 110 (80 mg, 0,193 mmol) vào huyền phù chứa NaH (60% trong dầu, 11,6 mg, 0,289 mmol) trong CF₃CH₂OH (1,5 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp trong 3 giờ ở 0 °C, và làm ấm đến 50 °C. Khuấy hỗn hợp ở 50 °C qua đêm. Phân bố hỗn hợp giữa nước và EtOAc, và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở ví dụ 117. LC-MS: t_R = 0,89 phút, MH⁺ = 458,13 (điều kiện 4).

Ví dụ 118: N-[1-(5-cyano-6-isopropoxy-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit. Bổ sung hợp chất nêu ở ví dụ 110 (80 mg, 0,193 mmol) vào huyền phù chứa NaH (60% trong dầu, 11,6 mg, 0,289 mmol) trong ⁱPrOH (1,5 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp trong 3 giờ ở 0 °C, và làm ấm đến 50 °C. Khuấy hỗn

hợp ở 50 °C qua đêm. Phân bố hỗn hợp giữa nước và EtOAc, và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , lọc và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở ví dụ 118. LC-MS: $t_R = 0,90$ phút, $\text{MH}^+ = 417,93$ (điều kiện 4).

5-Bromo-2-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyridin. Khuấy hỗn hợp gồm 2,5-dibromopyridin (1,00 g, 4,22 mmol), 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (1,33 g, 9,04 mmol) và DBU (2,70 mL, 18,1 mmol) trong DMSO (30 mL) ở 80 °C trong 72 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Büchi, 20 g silicagel, EtOAc / heptan 2:98 $\rightarrow$ 3:97 $\rightarrow$ 5:95 $\rightarrow$ 10:90 $\rightarrow$ 15:85) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,78$ phút, $\text{MH}^+ = 264,91$ (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)axetat. Theo quy trình chung 6, từ 5-bromo-2-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyridin (300 mg, 1,14 mmol), 2-tert-butoxy-2-oxoethyl kẽm clorua (0,5M trong dietyl ete, 3,1 mL, 1,25 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (52,2 mg, 0,057 mmol) và Q-PHOS (81 mg, 0,114 mmol) trong THF (3 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 3 giờ ở 90 °C. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Büchi, 10 g silicagel, tốc độ dòng 10 mL/phút, EtOAc / heptan 2:98 $\rightarrow$ 5:95 $\rightarrow$ 10:90) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,65$ phút, $\text{MH}^+ = 299,17$ (điều kiện 3).

Axit 2-(6-(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)axetic. Theo quy trình chung 7, *tert*-butyl 2-(6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)axetat (50 mg, 0,168 mmol) và HCl (4M trong dioxan, 1 mL) trong CH_2Cl_2 (1 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 50 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,42$ phút, $\text{MH}^+ = 242,90$ (điều kiện 3).

5-Bromo-N,N-dietylpyridin-2-amin. Khuấy hỗn hợp gồm 2,5-dibromopyridin (1,00 g, 4,22 mmol), dietylamin (0,469 mL, 4,52 mmol) và DBU (0,674 mL, 4,52 mmol) trong DMSO (30 mL) ở 80 °C trong 2 tuần, trong đó dietylamin (0,469 mL, 4,52 mmol) và DBU (0,674 mL, 4,52 mmol) được bổ sung vào sau mỗi 2 ngày. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Büchi, 20 g silicagel, EtOAc / heptan 2:98 $\rightarrow$ 3:97 $\rightarrow$ 5:95 $\rightarrow$ 10:90 $\rightarrow$ 15:85 $\rightarrow$ 20:80) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,53$ phút, $\text{MH}^+ = 231,00$ (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(6-(dietylamino)pyridin-3-yl)axetat. Theo quy trình chung 6 từ 5-bromo-N,N-dietylpyridin-2-amin (178 mg, 0,726 mmol), 2-tert-butoxy-2-oxoethyl kẽm

clorua (0,5M trong diethyl ete, 3,1 mL, 1,25 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (33,2 mg, 0,0363 mmol) và Q-PHOS (51,6 mg, 0,726 mmol) trong THF (3 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 90 phút ở 75 °C. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Büchi, 10 g silicagel, tốc độ dòng 10 mL/phút, EtOAc / heptan 2:98 → 5:95 → 10:90 → 20:80) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,66 phút, MH^+ = 265,17 (điều kiện 3).

Axit 2-(6-(diethylamino)pyridin-3-yl)axetic. Theo quy trình chung 7, từ tert-butyl 2-(6-(diethylamino)pyridin-3-yl)axetat (53,3 mg, 0,179 mmol) và HCl (4M trong dioxan, 3 mL) trong CH_2Cl_2 (2 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 40 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này.

Etyl 2-(4-((2-metoxetyl)(metyl)amino)phenyl)axetat. Loại khí hỗn hợp gồm etyl-4-bromophenylaxetat (500 mg, 2,06 mmol), N-(2-metoxetyl)metylamin (0,45 mL, 4,11 mmol) và K_3PO_4 (1,75 g, 8,23 mmol) trong 1,2-dimetoxetan (4 mL) bằng nitơ. Bổ sung DavePhos (130 mg, 0,329 mmol) và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (188 mg, 0,206 mmol) vào, và gia nhiệt hỗn hợp đến 120 °C. Khuấy hỗn hợp ở 120 °C trong 48 giờ, và để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp qua Celite®, và làm bay hơi dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,57 phút, MH^+ = 252,07 (điều kiện 3).

Axit 2-(4-((2-metoxetyl)(metyl)amino)phenyl)axetic. Khuấy hỗn hợp gồm etyl 2-(4-((2-metoxetyl)(metyl)amino)phenyl)axetat (215 mg, 0,855 mmol) trong EtOH (1 ml) và dung dịch nước NaOH 2,5M (0,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm và pha loãng phần còn lại bằng CH_2Cl_2 . Bổ sung dung dịch nước HCl 1M để điều chỉnh độ pH đến 3, và tách riêng các pha trong Separator® (Biotage). Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,41 phút, MH^+ = 242,76 (điều kiện 3).

Etyl 2-(4-(etyl(metyl)amino)phenyl)axetat. Gia nhiệt hỗn hợp gồm etyl 4-bromophenylaxetat (500 mg, 2,06 mmol), metyletylamin (0,358 mL, 4,11 mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimetylamin)biphenyl (130 mg, 0,33 mmol) K_3PO_4 (1,75 g, 8,23 mmol) và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (188 mg, 0,206 mmol) trong 1,2-dimetoxetan (4 mL) ở 120 °C trong 2 ngày, và để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp qua Celite®, và rửa bánh lọc bằng CH_2Cl_2 . Làm bay hơi dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,53 phút, MH^+ = 222,22 (điều kiện 3).

Axit 2-(4-(etyl(metyl)amino)phenyl)axetic. Khuấy hỗn hợp gồm etyl 2-(6-(etyl(metyl)amino)pyridin-3-yl)axetat (49 mg, 0,22 mmol) trong EtOH (1 mL) và dung dịch nước NaOH 2,5M (0,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Loại bỏ một phần dung môi trong điều kiện áp suất giảm, và làm lạnh phần còn lại đến 0 °C. Bổ sung CH₂Cl₂, và axit hóa hỗn hợp đến độ pH = 3 bằng dung dịch nước HCl 1M. Tách riêng các pha trong Separator® (Biotage) để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,39 phút, MH⁺ = 194,12 (điều kiện 3).

Các hợp chất nêu trong các ví dụ sau đây được điều chế theo quy trình chung 3, từ các axit carboxylic và aminopyrazol thích hợp:

Ví dụ số	Tên	LC-MS (t _R ; MH ⁺ ; điều kiện)
119	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,57 phút; 423,97; điều kiện 3
120	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,68 phút; 433,71; điều kiện 3
121	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,64 phút; 422,94; điều kiện 3
122	2-[6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,66 phút; 416,22; điều kiện 3
123	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-diethylamino-pyridin-3-yl)-axetamit	0,58 phút; 390,02; điều kiện 3
124	2-(6-Diethylamino-pyridin-3-yl)-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,68 phút; 400,07; điều kiện 3
125	N-[1-(4-metoxi-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-{4-[(2-metoxi-etyl)-metyl-amino]-phenyl}-axetamit	0,65 phút; 409,05; điều kiện 3
126	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-{4-[(2-metoxi-etyl)-metyl-amino]-phenyl}-axetamit	0,68 phút; 415,00; điều kiện 3
127	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-{4-[(2-metoxi-etyl)-metyl-amino]-phenyl}-axetamit	0,63 phút; 403,96; điều kiện 3
128	N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-{4-[(2-metoxi-etyl)-metyl-amino]-phenyl}-axetamit	0,66 phút; 397,04; điều kiện 3
129	2-[4-(etyl-metyl-amino)-phenyl]-N-[1-(4-metoxi-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,62 phút; 379,02; điều kiện 3
130	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(etyl-metyl-amino)-phenyl]-axetamit	0,64 phút; 384,92; điều kiện 3
131	2-(4-Isopropyl-phenyl)-N-[1-(5-metoxi-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,72 phút; 365,09; điều kiện 4

Ví dụ 132: N-[1-(5-xyano-6-metyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit. Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất nêu ở ví dụ 110 (100 mg,

0,254 mmol), trimethylboroxin (32 mg, 0,25 mmol), K_2CO_3 (53 mg, 0,38 mmol), và $Pd(PPh_3)_4$ (29 mg, 0,025 mmol) trong dioxan (1 mL) ở 110 °C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và pha loãng bằng nước. Tách riêng các pha, và chiết lớp nước bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở ví dụ 132. LC-MS: t_R = 0,80 phút, MH^+ = 374,12 (điều kiện 4).

Ví dụ 133: N-[1-(5-cyano-6-cyclopropyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamid. Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất nêu ở ví dụ 110 (80 mg, 0,20 mmol), axit cyclopropylboronic (52 mg, 0,60 mmol), K_2CO_3 (42 mg, 0,30 mmol), và $Pd(PPh_3)_4$ (24 mg, 0,020 mmol) trong dioxan (1 mL) ở 110 °C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và pha loãng bằng nước. Tách riêng các pha, và chiết lớp nước bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở ví dụ 133. LC-MS: t_R = 0,89 phút, MH^+ = 400,16 (điều kiện 4).

Ví dụ 134: N-[1-(5-cyano-6-isobutyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamid. Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất nêu ở ví dụ 110 (80 mg, 0,20 mmol), axit 2-methylpropyl boronic (62 mg, 0,60 mmol), K_2CO_3 (42 mg, 0,30 mmol), và $Pd(PPh_3)_4$ (24 mg, 0,020 mmol) trong dioxan (1 mL) ở 110 °C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và pha loãng bằng nước. Tách riêng các pha, và chiết lớp nước bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở ví dụ 134. LC-MS: t_R = 0,91 phút, MH^+ = 416,18 (điều kiện 4).

(R)-5-Bromo-2-(3-flopyrolidin-1-yl)pyridin. Được điều chế theo quy trình chung 9 từ 2,5-dibromopyridin (350 mg, 1,48 mmol), (R)-3-flopyrolidin hydroclorua (199 mg, 1,58 mmol), và DBU (0,472 mL, 3,16 mmol) trong DMSO (20 mL). Sau khi bổ sung thêm (R)-3-flopyrolidin hydroclorua và DBU vào với lượng tương đương, phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 72 giờ. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 2:98 → 3:97 → 5:95 → 10:90 → 15:85, 20 g silicagel, flow 13 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,52 phút, MH^+ = 244,96 (điều kiện 3).

(R)-tert-Butyl 2-(6-(3-flopyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)axetat. Được điều chế theo

quy trình chung 6 từ (R)-5-bromo-2-(3-flopyrolidin-1-yl)pyridin (110 mg, 0,449 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 1,00 mL, 0,50 mmol), Pd₂(dba)₃ (21 mg, 0,024 mmol) và Q-Phos (32 mg, 0,045 mmol) trong THF (3 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 2:98 → 5:95 → 10:90, 10 g silicagel, tốc độ dòng 10 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,61 phút, MH⁺ = 281,16 (điều kiện 3).

Axit (R)-2-(6-(3-flopyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ (R)-tert-butyl 2-(6-(3-flopyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)axetat (54 mg, 0,193 mmol) và HCl (4M trong dioxan, 3 mL) trong CH₂Cl₂ (2 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2 ngày. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này.

5-Bromo-2-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyridin. Được điều chế theo quy trình chung 9 từ 2,5-dibromopyridin (1,00 g, 4,22 mmol), 3,3-difloazetidin hydroclorua (485 mg, 4,52 mmol), và DBU (1,35 mL, 9,03 mmol) trong DMSO (30 mL). Bổ sung thêm 3,3-difloazetidin hydroclorua, và DBU với lượng tương đương mỗi ngày, và phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 3 ngày. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 2:98 → 3:97 → 5:95 → 10:90 → 15:85, 20 g silicagel, tốc độ dòng 13 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,78 phút, MH⁺ = 250,88 (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(6-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyridin-3-yl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 5-bromo-2-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyridin (473 mg, 1,90 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 4,20 mL, 2,10 mmol), Pd₂(dba)₃ (87 mg, 0,095 mmol) và Q-Phos (135 mg, 0,190 mmol) trong THF (3 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2 giờ. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 2:98 → 5:95 → 10:90, 10 g silicagel, tốc độ dòng 10 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,64 phút, MH⁺ = 285,18 (điều kiện 3).

Axit 2-(6-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyridin-3-yl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ tert-butyl 2-(6-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyridin-3-yl)axetat (300 mg, 1,06 mmol) và HCl (4M trong dioxan, 12 mL) trong CH₂Cl₂ (10 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này.

Các hợp chất nêu trong các ví dụ sau đây được điều chế theo quy trình chung 3, từ các axit carboxylic và aminopyrazol thích hợp:

Ví dụ số	Tên	LC-MS (t_R ; MH^+ ; điều kiện)
135	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(2-metyl-3H-benzoimidazol-5-yl)-axetamit	0,62 phút; 381,99; điều kiện 3
136	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(2-metyl-3H-benzoimidazol-5-yl)-axetamit	0,58 phút; 370,77; điều kiện 3
137	N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(2-metyl-3H-benzoimidazol-5-yl)-axetamit	0,61 phút; 363,93; điều kiện 3
138	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-((R)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,60 phút; 406,00; điều kiện 3
139	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-((R)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,65 phút; 416,04; điều kiện 3
140	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-((R)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,61 phút; 405,01; điều kiện 3
141	N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-((R)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,64 phút; 397,90; điều kiện 3
142	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(3,3-diflo-azetidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,56 phút; 409,99; điều kiện 3
143	2-[6-(3,3-diflo-azetidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,68 phút; 420,01; điều kiện 3
144	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(3,3-diflo-azetidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,63 phút; 409,03; điều kiện 3
145	2-[6-(3,3-diflo-azetidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,66 phút; 401,69; điều kiện 3
146	2-[6-(3,3-diflo-azetidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-N-[1-(4-metoxi-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,65 phút; 414,04; điều kiện 3

2-(4-Bromophenyl)-N-(1-(4-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)axetamit. Được điều chế theo quy trình chung 3 từ axit 2-(4-bromophenyl)axetic (1,20 g, 5,58 mmol), 1-(4-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-amin (1,07 g, 5,58 mmol), HATU (3,18 g, 8,37 mmol), và DIPEA (4,78 mL, 27,9 mmol) trong DMF (15 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm. Phân bố hỗn hợp giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Biotage, 50 g silicagel, EtOAc / heptan 0:100 $\rightarrow$ 90:10) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,81 phút, MH^+ = 387,98 (điều kiện 4).

Ví dụ 147. N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isobutyl-phenyl)-axetamit. Khuấy hỗn hợp gồm 2-(4-bromophenyl)-N-(1-(4-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)axetamit (60 mg, 0,15 mmol), axit (2-metylpropyl)boronic (47 mg, 0,46 mmol), K_2CO_3 (32 mg, 0,23 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (18 mg, 0,016 mmol) trong dioxan (1,0 mL)

trong lọ đậy nắp ở 110 °C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở ví dụ 147. LC-MS: t_R = 0,92 phút, MH⁺ = 366,09 (điều kiện 4).

Ví dụ 148: N-[1-(5-cyano-6-fluoropyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-acetamid. Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất nêu ở ví dụ 110 (30 mg, 0,075 mmol), KF (13 mg, 0,23 mmol), và 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8,8,8]-hexacosan (42 mg, 0,11 mmol) trong DMSO (1 mL) được khuấy ở 60 °C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng H₂O, và chiết bằng EtOAc. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở ví dụ 148. LC-MS: t_R = 0,82 phút, MH⁺ = 378,31 (điều kiện 4).

5-Bromo-N-(2,2-difluoethyl)-N-methylpyridin-2-amin. Được điều chế theo quy trình chung 9 từ 2,5-dibromopyridin (1,00 g, 4,22 mmol), (2,2-difluoethyl)(methyl)amine hydroclorua (2,78 g, 21,1 mmol), và DBU (6,30 mL, 42,2 mmol) trong DMSO (30 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 6 ngày. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 2:98 → 3:97 → 5:95 → 10:90 → 15:85, 20 g silicagel, tốc độ dòng 13 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,38 phút (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(6-((2,2-difluoethyl)(methyl)amino)pyridin-3-yl)acetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 5-bromo-N-(2,2-difluoethyl)-N-methylpyridin-2-amin (255 mg, 1,02 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 2,24 mL, 1,12 mmol), Pd₂(dba)₃ (47 mg, 0,051 mmol) và Q-Phos (72 mg, 0,102 mmol) trong THF (3 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 7 ngày. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 2:98 → 5:95 → 10:90, 10 g silicagel, tốc độ dòng 10 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,64 phút, MH⁺ = 287,06 (điều kiện 3).

Axit 2-(6-((2,2-difluoethyl)(methyl)amino)pyridin-3-yl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ tert-butyl 2-(6-((2,2-difluoethyl)(methyl)amino)pyridin-3-yl)acetat (40 mg, 0,14 mmol) và HCl (4M trong dioxan, 3 mL) trong CH₂Cl₂ (3 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này.

(S)-5-Bromo-2-(3-flopyrolidin-1-yl)pyridin. Được điều chế theo quy trình chung 9 từ 2,5-dibromopyridin (1,00 g, 4,22 mmol), (S)-3-flopyrolidin hydroclorua (567 mg, 4,52 mmol), và DBU (1,35 mL, 9,03 mmol) trong DMSO (30 mL). Bổ sung thêm (S)-3-flopyrolidin hydroclorua, và DBU vào với lượng tương đương sau 24 giờ, và phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 6 ngày. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 2:98 → 3:97 → 5:95 → 10:90 → 15:85, 20 g silicagel, tốc độ dòng 13 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,52 phút, MH^+ = 244,96 (điều kiện 3).

(S)-tert-Butyl 2-(6-(3-flopyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ (S)-5-bromo-2-(3-flopyrolidin-1-yl)pyridin (110 mg, 0,449 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 1,00 mL, 0,50 mmol), Pd₂(dba)₃ (21 mg, 0,024 mmol) và Q-Phos (32 mg, 0,045 mmol) trong THF (3 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 2:98 → 5:95 → 10:90, 10 g silicagel, tốc độ dòng 10 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,61 phút, MH^+ = 281,16 (điều kiện 3).

Axit (S)-2-(6-(3-flopyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ (R)-tert-butyl 2-(6-(3-flopyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)axetat (54 mg, 0,193 mmol) và HCl (4M trong dioxan, 3 mL) trong CH₂Cl₂ (2 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2 ngày. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này.

Các hợp chất nêu trong các ví dụ sau đây được điều chế theo quy trình chung 3, từ các axit carboxylic và aminopyrazol thích hợp:

Ví dụ số	Tên	LC-MS (t_R ; MH^+ ; điều kiện)
149	2-(4-Dimethylamino-phenyl)-N-[1-(5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,42 phút; 353,84; điều kiện 3
150	2-(6-Dimethylamino-pyridin-3-yl)-N-[1-(5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,41 phút; 355,03; điều kiện 3
151	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-{6-[(2,2-diflo-etyl)-metyl-amino]-pyridin-3-yl}-axetamit	0,56 phút; 412,07; điều kiện 3
152	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-((S)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,60 phút; 406,00; điều kiện 3
153	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-((S)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,65 phút; 416,04; điều kiện 3
154	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-((S)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,61 phút; 405,01; điều kiện 3

155	N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-((S)-3-flo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,64 phút; 397,90; điều kiện 3
156	2-[6-((S)-3-flo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-N-[1-(4-metoxi-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,64 phút; 409,99; điều kiện 3

4-clo-6-metylnicotinonitril. Gia nhiệt huyền phù chứa 4-clo-6-metylnicotinamit (29,7 g, 195 mmol) trong POCl₃ (80,2 mL, 860 mmol) ở 110 °C trong 15 phút (khí thoát ra). Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và xử lý bằng PCl₅ (57,0 g, 274 mmol) trong 20 phút. Gia nhiệt lại hỗn hợp ở 110 °C trong 1 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Pha loãng phần còn lại bằng EtOAc, và làm lạnh đến 0 °C. Bổ sung dung dịch nước Na₂CO₃ 10%. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3x). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Biotage, EtOAc / heptan 2:98 → 30:70) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,55 phút, MH⁺ = 194,15 (điều kiện 4).

4-clo-5-xyano-2-metylpyridin 1-oxit. Bổ sung nhỏ giọt anhydrit của axit trifloaxetic (27,9 mL, 197 mmol) vào dung dịch chứa 4-clo-6-metylnicotinonitril (10,0 g, 65,5 mmol) và H₂O₂·H₂NCONH₂ (18,5 g, 197 mmol) trong CH₂Cl₂ (80 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ. Bổ sung cẩn thận dung dịch nước KI 10% (800mL) vào. Tách riêng các pha, và chiết lớp nước bằng CH₂Cl₂. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch nước Na₂S₂O₃ bão hòa và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,34 phút, MH⁺ = 210,22 (điều kiện 4).

4-clo-6-(hydroxymetyl)nicotinonitril. Hòa tan 4-clo-5-xyano-2-metylpyridin 1-oxide (11,3 g, 66,9 mmol) trong Ac₂O (132 mL), và bổ sung dung dịch H₂SO₄ đậm đặc (3 giọt) vào ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp đến 110 °C và khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Đổ từ từ hỗn hợp lên đá/nước, và bổ sung dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Khuấy hỗn hợp thu được trong 15 phút. Tách riêng các pha, và chiết lớp nước bằng EtOAc (2x). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Pha loãng chất thô bằng MeOH (162 mL). Bổ sung nước (82 mL) và K₂CO₃ (30,5 g, 221 mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Loại bỏ một phần dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng FC tự động (Biotage, MeOH / CH₂Cl₂ 1:99 → 3:97, 340 g silicagel, và rửa giải lần thứ hai bằng EtOAc / heptan

1:99 → 45:55, 100 g silicagel) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,41 phút, MH^+ = 168,95 (điều kiện 4).

(4-clo-5-xyanopyridin-2-yl)metyl metansulfonat. Bổ sung metansulfonyl clorua (0,527 mL, 6,79 mmol) vào dung dịch chứa 4-clo-6-(hydroxymetyl)nicotinonitril (1,10 g, 6,17 mmol) và Et_3N (1,29 mL, 9,26 mmol) trong CH_2Cl_2 (32 mL) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp trong 15 phút. Bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, và tách riêng các pha. Chiết lớp hữu cơ bằng CH_2Cl_2 , và rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,56 phút, MH^+ = 247,19 (điều kiện 4).

4-clo-6-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)metyl)nicotinonitril. Được điều chế theo quy trình chung 4 với NaH (huyền phù 55% trong dầu, 215 mg, khoảng 5,37 mmol), (4-clo-5-xyanopyridin-2-yl)metyl metansulfonat (1,52 g, 6,14 mmol), 5-metyl-3-nitro-1H-pyrazol (609 mg, 5,12 mmol) trong DMF (15 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Biotage, EtOAc / heptan 5:95 → 20:80, 50 g silicagel) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,63 phút (điều kiện 4).

6-((3-Amino-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-4-clonicotinonitril. Được điều chế theo quy trình chung 5 với Fe (2,32 g, 42,1 mmol) và 4-clo-6-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)metyl)nicotinonitril (1,11 g, 4,21 mmol) trong EtOH (48 mL), và dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (7 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2 ngày ở 75 °C và thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,38 phút, MH^+ = 234,14 (điều kiện 4).

N-(1-((4-((3H-[1,2,3]Triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)oxy)-5-xyanopyridin-2-yl)metyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(4-isopropylphenyl)axetamit. Được điều chế theo quy trình chung 3 từ axit 2-(4-isopropylphenyl)axetic (407 mg, 2,29 mmol), 6-((3-amino-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-4-clonicotinonitril (534 mg, 2,29 mmol), HATU (1,30 g, 3,43 mmol), và DIPEA (1,96 mL, 11,4 mmol) trong DMF (5 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm. Tinh chế bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,82 phút, MH^+ = 494,18 (điều kiện 4).

Ví dụ 157. N-[1-(4-clo-5-xiano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit. Khuấy dung dịch chứa *N*-(1-((4-((3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)oxy)-5-xyanopyridin-2-yl)metyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(4-isopropylphenyl)axetamit (162 mg, 0,328 mmol) trong $POCl_3$ (0,65 mL) ở nhiệt độ

trong phòng trong 10 phút. Hỗn hợp được dừng phản ứng bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, tách riêng các pha, và chiết lớp hữu cơ với EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở ví dụ 157. LC-MS: $t_R = 0,90$ phút, $\text{MH}^+ = 394,26$ (điều kiện 4).

2-(4-Allylphenyl)-N-(1-(4-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)axetamit. Khuấy hỗn hợp gồm 2-(4-bromophenyl)-N-(1-(4-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)axetamit (252 mg, 0,65 mmol), pinacol este của axit allylboronic (0,366 mL, 1,95 mmol), K_2CO_3 (135 mg, 0,975 mmol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (75,1 mg, 0,065 mmol) trong dioxan (6,5 mL) được khuấy ở 110 °C trong 4 giờ. Khuấy tiếp hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp, pha loãng dịch lọc bằng EtOAc và rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Biotage, 25 g silicagel, EtOAc / heptan 30:70 $\rightarrow$ 100:0) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,91$ phút, $\text{MH}^+ = 350,26$ (điều kiện 3).

Ví dụ 158: 2-(4-xyclopropylmetyl-phenyl)-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit. Xử lý dung dịch chứa 2-(4-allylphenyl)-N-(1-(4-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)axetamit (63 mg, 0,18 mmol) và CH_2Cl_2 (0,0472 mL, 0,648 mmol) trong CH_2Cl_2 (1,8 mL) ở 0 °C với Et_2Zn (1,0 M trong hexan, 0,43 mL, 0,432 mmol). Khuấy hỗn hợp ở 0 °C trong 1 giờ, và để ấm đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy trong 2 giờ. Làm lạnh lại hỗn hợp đến 0 °C, và bổ sung CH_2Cl_2 (0,0944 mL, 1,296 mmol), tiếp theo bổ sung Et_2Zn (1,0 M trong hexan, 0,86 mL, 0,864 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp ở 0 °C trong 30 phút. Bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa, và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Biotage, 10 g silicagel, EtOAc / heptan 20:80 $\rightarrow$ 65:35) và sau đó tinh chế bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở ví dụ 158. LC-MS: $t_R = 0,94$ phút, $\text{MH}^+ = 364,30$ (điều kiện 3).

5-Bromo-2-(3-floazetidin-1-yl)pyridin. Được điều chế theo quy trình chung 9 từ 2,5-dibromopyridin (1,00 g, 4,22 mmol), 3-floazetidin hydroclorua (504 mg, 4,52 mmol), và DBU (1,35 mL, 9,03 mmol) trong DMSO (30 mL). Bổ sung thêm 3-floazetidin hydroclorua, và DBU với lượng tương đương sau 24 giờ, và phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 4 ngày. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 2:98 $\rightarrow$ 3:97 $\rightarrow$ 5:95 $\rightarrow$ 10:90 $\rightarrow$ 15:85, 20 g silicagel, tốc độ dòng 13 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

tert-Butyl 2-(6-(3-floazetidin-1-yl)pyridin-3-yl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 5-bromo-2-(3-floazetidin-1-yl)pyridin (546 mg, 2,36 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 5,20 mL, 2,60 mmol), Pd₂(dba)₃ (108 mg, 0,118 mmol) và Q-Phos (168 mg, 0,236 mmol) trong THF (3 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 3 giờ. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 2:98 → 5:95 → 10:90, 20 g silicagel, tốc độ dòng 18 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,59 phút, MH⁺ = 267,08 (điều kiện 3).

Axit 2-(6-(3-floazetidin-1-yl)pyridin-3-yl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ *tert-butyl 2-(6-(3-floazetidin-1-yl)pyridin-3-yl)axetat* (370 mg, 1,39 mmol) và HCl (4M trong dioxan, 12 mL) trong CH₂Cl₂ (12 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 20 giờ. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này.

5-Bromo-N-xyclopropyl-N-metylpyridin-2-amin. Được điều chế theo quy trình chung 9 từ 2,5-dibromopyridin (1,00 g, 4,22 mmol), N-xyclopropyl metylamin hydroclorua (486 mg, 4,52 mmol), và DBU (1,35 mL, 9,03 mmol) trong DMSO (30 mL). Bổ sung thêm N-xyclopropyl metylamin hydroclorua, và DBU với lượng tương đương sau 24 giờ, và phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 7 ngày. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 2:98 → 3:97 → 5:95 → 10:90 → 15:85, 20 g silicagel, tốc độ dòng 13 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

tert-Butyl 2-(6-(xyclopropyl(metyl)amino)pyridin-3-yl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 5-bromo-N-xyclopropyl-N-metylpyridin-2-amin (148 mg, 0,652 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 1,24 mL, 0,62 mmol), Pd₂(dba)₃ (30 mg, 0,033 mmol) và Q-Phos (46 mg, 0,065 mmol) trong THF (3 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 20 giờ. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 2:98 → 5:95 → 10:90, 10 g silicagel, tốc độ dòng 10 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Axit 2-(6-(xyclopropyl(metyl)amino)pyridin-3-yl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ *tert-butyl 2-(6-(xyclopropyl(metyl)amino)pyridin-3-yl)axetat* (459 mg, 1,55 mmol) và HCl (4M trong dioxan, 15 mL) trong CH₂Cl₂ (15 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 20 giờ. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này.

Các hợp chất nêu trong các ví dụ sau đây được điều chế theo quy trình chung 3, từ các axit carboxylic và aminopyrazol thích hợp:

Ví dụ số	Tên	LC-MS (t_R ; MH^+ ; điều kiện)
159	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(3-flo-azetidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,53 phút; 392,30; điều kiện 3
160	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(3-flo-azetidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,59 phút; 401,73; điều kiện 3
161	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(3-flo-azetidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,59 phút; 391,18; điều kiện 3
162	2-[6-(3-flo-azetidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,62 phút; 383,79; điều kiện 3
163	2-[6-(3-flo-azetidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-N-[1-(4-metoxi-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,62 phút; 396,01; điều kiện 3
164	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(xyclopropyl(metyl)amino)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,56 phút; 387,75; điều kiện 3
165	2-[6-(xyclopropyl(metyl)amino)-pyridin-3-yl]-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,66 phút; 397,99; điều kiện 3
166	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(xyclopropyl(metyl)amino)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,62 phút; 386,84; điều kiện 3
167	2-[6-(xyclopropyl(metyl)amino)-pyridin-3-yl]-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,64 phút; 380,02; điều kiện 3
168	2-[6-(xyclopropyl(metyl)amino)-pyridin-3-yl]-N-[1-(4-metoxi-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,64 phút; 392,02; điều kiện 3

Ví dụ 169. *N-[1-(5-xyano-4-metyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit*. Loại khí hỗn hợp gồm hợp chất nêu ở ví dụ 157 (30 mg, 0,0762 mmol), trimetylboroxin (9,56 mg, 0,0762 mmol), K_2CO_3 (15,8 mg, 0,114 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (8,8 mg, 0,00762 mmol) trong dioxan (0,5 mL), và khuấy trong lọ đậy nắp ở 110°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước, và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân tách bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở ví dụ 169. LC-MS: t_R = 0,79 phút, MH^+ = 374,31 (điều kiện 4).

Ví dụ 170. *N-[1-(5-xyano-4-xyclopropyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit*. Loại khí hỗn hợp gồm hợp chất nêu ở ví dụ 157 (30 mg, 0,0762 mmol), axit xyclopropylboronic (19,6 mg, 0,228 mmol), K_2CO_3 (15,8 mg, 0,114 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (8,8 mg, 0,00762 mmol) trong dioxan (0,5 mL), và khuấy trong lọ đậy nắp ở 110°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước, và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế

phân thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở ví dụ 170. LC-MS: $t_R = 0,83$ phút, $MH^+ = 400,32$ (điều kiện 4).

5-Bromo-2-(pyrolidin-1-yl)pyridin. Khuấy hỗn hợp gồm 2,5-dibromopyridin (2,00 g, 8,44 mmol), pyrolidin (0,698 mL, 8,44 mmol) và DBU (1,35 mL, 9,03 mmol) trong DMSO (30 mL) ở 80 °C trong 4 ngày. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Büchi, 20 g silicagel, EtOAc / heptan 2:98 → 3:97 → 5:95 → 10:90 → 15:85) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,48$ phút, $MH^+ = 229,01$ (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)axetat. Theo quy trình chung 6, từ 5-bromo-2-(pyrolidin-1-yl)pyridin (1,63 g, 7,18 mmol), 2-*tert*-butoxy-2-oxoethyl kẽm clorua (0,5M trong diethyl ete, 15,8 mL, 7,90 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (329 mg, 0,359 mmol) và Q-PHOS (510 mg, 0,718 mmol) trong THF (3 mL). Sau 3 giờ ở 90 °C, phản ứng xảy ra hoàn toàn. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Büchi, 10 g silicagel, tốc độ dòng 10 mL/phút, EtOAc / heptan 2:98 → 5:95 → 10:90) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,63$ phút, $MH^+ = 263,14$ (điều kiện 3).

Axit 2-(6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)axetic. Theo quy trình chung 7, từ *tert*-butyl 2-(6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)axetat (410 mg, 1,56 mmol) và HCl (4M trong dioxan, 15 mL) trong CH_2Cl_2 (15 mL). Sau 21 giờ ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng xảy ra hoàn toàn. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,42$ phút, $MH^+ = 207,22$ (điều kiện 3).

5-Bromo-N-(2-metoxyletyl)-N-metylpyridin-2-amin. Khuấy hỗn hợp gồm 2,5-dibromopyridin (2,00 g, 8,44 mmol), N-(2-metoxyletyl)metylamin (0,97 mL, 9,03 mmol) và DBU (1,35 mL, 9,03 mmol) trong DMSO (30 mL) ở 80 °C trong 5 ngày. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Büchi, 20 g silicagel, EtOAc / heptan 2:98 → 3:97 → 5:95 → 10:90 → 15:85) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,50$ phút, $MH^+ = 244,95$ (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(6-((2-metoxyletyl)(metyl)amino)pyridin-3-yl)axetat. Theo quy trình chung 6, từ 5-bromo-N-(2-metoxyletyl)-N-metylpyridin-2-amin (1,47 g, 6,00 mmol), 2-*tert*-butoxy-2-oxoethyl kẽm clorua (0,5M trong diethyl ete, 13,2 mL, 6,60 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (275 mg, 0,300 mmol) và Q-PHOS (426 mg, 0,600 mmol) trong THF (3 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 4 ngày ở 90 °C. Tinh chế phân thô bằng FC tự

động (Büchi, 10 g silicagel, tốc độ dòng 10 mL/phút, EtOAc / heptan 2:98 → 5:95 → 10:90) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,60 phút, MH^+ = 281,14 (điều kiện 3).

Axit 2-(6-((2-metoxymetyl)(metyl)amino)pyridin-3-yl)axetic. Theo quy trình chung 7, từ tert-butyl 2-(6-((2-metoxymetyl)(metyl)amino)pyridin-3-yl)axetat (197 mg, 0,703 mmol) và HCl (4M trong dioxan, 7 mL) trong CH₂Cl₂ (7 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,39 phút, MH^+ = 225,13 (điều kiện 3).

5-Bromo-N-(xyclopropylmetyl)-N-metylpyridin-2-amin. Khuấy hỗn hợp gồm 2,5-dibromopyridin (2,00 g, 8,44 mmol), (xyclopropylmetyl)metylamin hydroclorua (1,10, 9,03 mmol) và DBU (2,70 mL, 18,1 mmol) trong DMSO (30 mL) ở 80 °C trong 2 ngày. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Büchi, 20 g silicagel, EtOAc / heptan 2:98 → 3:97 → 5:95 → 10:90 → 15:85) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,59 phút, MH^+ = 240,96 (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(6-((xyclopropylmetyl)(metyl)amino)pyridin-3-yl)axetat. Gia nhiệt hỗn hợp gồm 5-bromo-N-(xyclopropylmetyl)-N-metylpyridin-2-amin (1,50 g, 6,20 mmol), Pd₂(dba)₃ (284 mg, 0,31 mmol) và Q-PHOS (440 mg, 0,620 mmol) trong THF (3 mL) đến 90 °C, và bổ sung 2-tert-butoxy-2-oxoetyl kẽm clorua (0,5M trong dietyl ete, 13,6 mL, 6,80 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp ở 90 °C trong 5 ngày. Bổ sung thêm Pd₂(dba)₃ (284 mg, 0,31 mmol), Q-PHOS (440 mg, 0,620 mmol) và 2-tert-butoxy-2-oxoetyl kẽm clorua (0,5M trong dietyl ete, 13,6 mL, 6,80 mmol), và khuấy hỗn hợp trong 6 ngày ở 80 °C. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp, và làm bay hơi dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Büchi, 10 g silicagel, tốc độ dòng 10 mL/phút, EtOAc / heptan 2:98 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 20:80 → 25:75) thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Axit 2-(6-((xyclopropylmetyl)(metyl)amino)pyridin-3-yl)axetic. Theo quy trình chung 7, từ tert-butyl 2-(6-((xyclopropylmetyl)(metyl)amino)pyridin-3-yl)axetat (115 mg, 0,416 mmol) và HCl (4M trong dioxan, 6 mL) trong CH₂Cl₂ (6 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này.

Các hợp chất nêu trong các ví dụ sau đây được điều chế theo quy trình chung 3,

từ các axit carboxylic và aminopyrazol thích hợp:

Ví dụ số	Tên	LC-MS (tr; MH ⁺ ; điều kiện)
171	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(etyl-metyl-amino)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,55 phút; 375,97; điều kiện 3
172	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(etyl-metyl-amino)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,65 phút; 386,01; điều kiện 3
173	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(etyl-metyl-amino)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,61 phút; 375,04; điều kiện 3
174	2-[6-(etyl-metyl-amino)-pyridin-3-yl]-N-[1-(4-metoxi-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,63 phút; 380,02; điều kiện 3
175	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-pyrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-axetamit	0,66 phút; 398,00; điều kiện 3
176	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-pyrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-axetamit	0,62 phút; 387,00; điều kiện 3
177	N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-pyrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-axetamit	0,65 phút; 380,02; điều kiện 3
178	N-[1-(4-metoxi-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-pyrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-axetamit	0,64 phút; 392,01; điều kiện 3
179	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-{6-[(2-metoxi-etyl)-metyl-amino]-pyridin-3-yl}-axetamit	0,54 phút; 405,99; điều kiện 3
180	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-{6-[(2-metoxi-etyl)-metyl-amino]-pyridin-3-yl}-axetamit	0,65 phút; 415,98; điều kiện 3
181	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-{6-[(2-metoxi-etyl)-metyl-amino]-pyridin-3-yl}-axetamit	0,61 phút; 404,98; điều kiện 3
182	N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-{6-[(2-metoxi-etyl)-metyl-amino]-pyridin-3-yl}-axetamit	0,64 phút; 398,01; điều kiện 3
183	N-[1-(4-metoxi-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-{6-[(2-metoxi-etyl)-metyl-amino]-pyridin-3-yl}-axetamit	0,63 phút; 410,00; điều kiện 3
184	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(xyclopropylmetyl-metyl-amino)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,60 phút; 402,02; điều kiện 3
185	2-[6-(xyclopropylmetyl-metyl-amino)-pyridin-3-yl]-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,70 phút; 412,00; điều kiện 3
186	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(xyclopropylmetyl-metyl-amino)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,66 phút; 401,01; điều kiện 3
187	2-[6-(xyclopropylmetyl-metyl-amino)-pyridin-3-yl]-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,68 phút; 394,01; điều kiện 3

188	2-[6-(xyclopropylmetyl-metyl-amino)-pyridin-3-yl]-N-[1-(4-metoxi-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,68 phút; 406,00; điều kiện 3
189	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-diethylamino-pyridin-3-yl)-axetamit	0,64 phút; 388,94; điều kiện 3
190	2-(6-Diethylamino-pyridin-3-yl)-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,66 phút; 382,00; điều kiện 3
191	2-(6-Diethylamino-pyridin-3-yl)-N-[1-(4-metoxi-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,66 phút; 394,00; điều kiện 3

N-(1-(4-Bromobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(4-isopropylphenyl)axetamit. Theo quy trình chung 3, từ 1-(4-bromobenzyl)-1H-pyrazol-3-amin và axit 2-(4-isopropylphenyl)axetic. LC-MS: $t_R = 0,92$ phút, $MH^+ = 412,21$ (điều kiện 4).

Ví dụ 192: N-[1-(4-xyclopropyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropylphenyl)-axetamit. Loại khí hỗn hợp gồm N-(1-(4-bromobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(4-isopropylphenyl)axetamit (109 mg, 0,25 mmol), axit xyclopropylboronic (64,4 mg, 0,75 mmol), K_2CO_3 (51,8 mg, 0,375 mmol) và $Pd(Ph_3)_4$ (28,9 mg, 0,025 mmol) trong dioxan (1 ml), và khuấy trong lọ đậy nắp ở $110^\circ C$ qua đêm. Pha loãng hỗn hợp bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở ví dụ 192. LC-MS: $t_R = 0,94$ phút, $MH^+ = 374,35$ (điều kiện 4).

tert-Butyl 2-(6-clopyridin-3-yl)axetat. Bỏ sung $BF_3 \cdot OEt_2$ (0,2 mL) vào hỗn hợp gồm axit 2-clopyridin-5-axetic (1,72 g, 10 mmol) và tert-butyl 2,2,2-tricloaxetimidat (3,58 mL, 20 mmol) trong THF (20 mL), và khuấy hỗn hợp qua đêm. Hỗn hợp được dùng phản ứng bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa lốp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng FC (EtOAc / heptan 5:95 $\rightarrow$ 40:60) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,85$ phút, $MH^+ = 228,29$ (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)axetat. Loại khí hỗn hợp gồm tert-butyl 2-(6-clopyridin-3-yl)axetat (250 mg, 1,1 mmol), axit xyclopropylboronic (283 mg, 3,29 mmol), K_2CO_3 (228 mg, 1,65 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (127 mg, 0,11 mmol) trong dioxan (11 mL). Khuấy hỗn hợp trong lọ đậy nắp ở $110^\circ C$ qua đêm. Chiết hỗn hợp giữa EtOAc và nước muối, và làm khô lốp hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Biotage, 50g

silicagel, EtOAc / heptan 2:98 → 90:10) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,50 phút, MH^+ = 234,37 (điều kiện 4).

Axit 2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)axetic. Khuấy hỗn hợp gồm tert-butyl 2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)axetat (148 mg, 0,634 mmol) trong HCl (4M trong dioxan, 10 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,22 phút, MH^+ = 178,44 (điều kiện 4).

Các hợp chất nêu trong các ví dụ sau đây được điều chế theo quy trình chung 3, từ các axit carboxylic và aminopyrazol thích hợp:

Ví dụ số	Tên	LC-MS (t_R ; MH^+ ; điều kiện)
193	N-[1-(4-clo-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-xyclopropyl-pyridin-3-yl)-axetamit	0,59 phút; 385,00; điều kiện 4
194	N-[1-(3-clo-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-xyclopropyl-pyridin-3-yl)-axetamit	0,59 phút; 385,17; điều kiện 4

1-(4-Bromobenzyl)-3-nitro-1H-pyrazol. Theo quy trình chung 4 từ K_2CO_3 (3,46 g, 25,0 mmol), 4-bromobenzyl bromua (2,50 g, 10,0 mmol), 5-nitro-1H-pyrazol (1,13 g, 10,0 mmol), và Bu_4NBr (658 mg 2,00 mmol) trong axeton (50 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Biotage, 100 g silicagel, EtOAc / heptan 20:80 → 80:20) thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: t_R = 0,86 phút, (điều kiện 3).

4-((3-Nitro-1H-pyrazol-1-yl)metyl)phenol. Khuấy hỗn hợp đã được loại khí gồm 1-(4-bromobenzyl)-3-nitro-1H-pyrazol (564 mg, 2 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (91,6 mg, 0,1 mmol), tetrametyl di-tBuXPhos (96,2 mg, 0,2 mmol) và KOH (673 mg, 12 mmol) trong dioxan (2 mL) và H_2O (4 mL) ở 100 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp được dùng phản ứng bằng dung dịch nước HCl 1 M và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng FC tự động (Biotage, 50 g silicagel, MeOH / CH_2Cl_2 2:998 → 15:985), tiếp theo tinh chế bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,69 phút, (điều kiện 3).

3-Nitro-1-(4-(vinylloxy)benzyl)-1H-pyrazol. Khuấy hỗn hợp gồm 4-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)metyl)phenol (304 mg, 1,39 mmol), vinyl axetat (0,256 mL, 2,77 mmol), clo(1,5-xyclooctadien)iridi(I) dime (18,5 mg, 0,0277 mmol) và Na_2CO_3 (88,2

mg, 0,832 mmol) trong toluen (2 mL) ở 105 °C trong 4 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và pha loãng bằng H₂O. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Biotage, 25 g silicagel, EtOAc / heptan 2:8 → 8:2) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,86 phút, (điều kiện 3).

1-(4-(Vinylloxy)benzyl)-1H-pyrazol-3-amin. Được điều chế theo Quy trình chung 5 từ Zn (bột, 140 mg, 2,14 mmol), 3-nitro-1-(4-(vinylloxy)benzyl)-1H-pyrazol (105 mg, 0,428 mmol) trong axeton (4 mL), và dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (1 mL). Thu được sản phẩm nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,60 phút, MH^+ = 316,31 (điều kiện 3).

2-(4-Isopropylphenyl)-N-(1-(4-(vinylloxy)benzyl)-1H-pyrazol-3-yl)axetamit. Được điều chế theo quy trình chung 3 từ axit 2-(4-isopropylphenyl)axetic (79 mg, 0,44 mmol), 1-(4-(vinylloxy)benzyl)-1H-pyrazol-3-amin (95 mg, 0,44 mmol), HATU (252 mg, 0,662 mmol), và DIPEA (0,227 mL, 1,32 mmol) trong DMF (4 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 1 giờ. Tinh chế bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,96 phút, MH^+ = 376,33 (điều kiện 4).

Ví dụ 195. N-[1-(4-cyclopropoxy-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropylphenyl)-axetamit. Xử lý dung dịch chứa 2-(4-isopropylphenyl)-N-(1-(4-(vinylloxy)benzyl)-1H-pyrazol-3-yl)axetamit (65 mg, 0,173 mmol) trong CH₂Cl₂ (1,7 mL) ở 0 °C bằng CH₂ClI (0,0454 mL, 0,623 mmol) và Et₂Zn (1,0 M trong hexan, 0,415 mL, 0,415 mmol). Khuấy hỗn hợp ở 0 °C trong 1 giờ. Tiếp theo, bổ sung một lượng CH₂ClI (0,0908 mL, 1,246 mmol) và Et₂Zn (1,0 M trong hexan, 0,830 mL, 0,830 mmol, 4,8 đương lượng) nữa. Để hỗn hợp ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 30 phút. Bổ sung dung dịch nước NH₄Cl bão hòa, chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở ví dụ 195. LC-MS: t_R = 0,97 phút, MH^+ = 390,33 (điều kiện 4).

(rac.)-1-Bromo-4-(1-metoxetyl)benzen. Bổ sung NaH (55% trong dầu, 197 mg, khoảng 4,51 mmol) vào dung dịch chứa (rac.)-1-(4-bromophenyl)etanol (605 mg, 3,01 mmol) trong THF (10 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp trong 30 phút ở 0 °C, và bổ sung MeI (0,94 mL, 15 mmol) vào. Để hỗn hợp ấm đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy trong 4 giờ. Bổ sung một chút nước vào, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Pha loãng phần còn lại bằng CH₂Cl₂, và làm khô bằng MgSO₄. Lọc hỗn hợp, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng FC

tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92, 20 g silicagel, tốc độ dòng 18 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

(rac.)-tert-butyl 2-(4-(1-metoxyletyl)phenyl)axetat. Theo quy trình chung 6, từ *(rac.)-1-bromo-4-(1-metoxyletyl)benzen* (470 mg, 2,19 mmol), 2-*tert*-butoxy-2-oxoetyl kẽm clorua (0,5M trong Et₂O, 5,0 mL, 2,5 mmol), Pd₂(dba)₃ (100 mg, 0,109 mmol), và Q-Phos (158 mg, 0,219 mmol) trong THF (5 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 30 phút ở 90 °C. Tinh chế phần còn lại bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 2:98 → 4:96 → 10:90, 20 g silicagel, tốc độ dòng 18 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,93 phút, (điều kiện 3).

Axit (rac.)-2-(4-(1-metoxyletyl)phenyl)axetic. Theo quy trình chung 7, từ *(rac.)-tert-butyl 2-(4-(1-metoxyletyl)phenyl)axetat* (240 mg, 0,959 mmol) và HCl (4M trong dioxan, 5 mL) trong CH₂Cl₂ (10 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: t_R = 0,65 phút (điều kiện 3).

Metyl 2-(4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)axetat. Bổ sung NaH (55% trong dầu, 12 mg, 0,27 mmol) vào dung dịch chứa metyl (3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-6-yl)axetat (50 mg, 0,22 mmol) trong THF (2 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp trong 15 phút, và bổ sung MeI (0,030 mL, 0,34 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp trong 30 phút ở 0 °C, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,71 phút, MH⁺ = 277,12 (điều kiện 3).

Axit 2-(4-Metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)axetic. Khuấy hỗn hợp gồm metyl 2-(4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)axetat (7,0 mg, 0,030 mmol) trong dung dịch nước NaOH 2,5 M (0,5 mL) và MeOH (1,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Loại bỏ một phần dung môi trong điều kiện áp suất giảm, và điều chỉnh độ pH đến 3 bằng dung dịch nước HCl 1M. Chiết hỗn hợp bằng CH₂Cl₂. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,59 phút, MH⁺ = 263,00 (điều kiện 3).

Các hợp chất nêu trong các ví dụ sau đây được điều chế theo quy trình chung 3, từ các axit carboxylic và aminopyrazol thích hợp:

Ví dụ số	Tên	LC-MS (tr; MH ⁺ ; điều kiện)
196 ¹	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-xyclobutoxy-phenyl)-axetamit	0,84 phút; 387,73; điều kiện 3
197 ¹	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-xyclobutoxy-phenyl)-axetamit	0,89 phút; 386,71; điều kiện 3
198 ¹	2-(4-xyclobutoxy-phenyl)-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,92 phút; 380,01; điều kiện 3
199 ¹	2-(4-xyclobutoxy-phenyl)-N-[1-(4-metoxy-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,91 phút; 392,04; điều kiện 3
200 ¹	2-(4-xyclobutoxy-phenyl)-N-[1-(5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,84 phút; 380,87; điều kiện 3
201	rac-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-metoxy-etyl)-phenyl]-axetamit	0,85 phút; 368,02; điều kiện 3
202	rac-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-metoxy-etyl)-phenyl]-axetamit	0,87 phút; 385,87; điều kiện 3
203	rac-N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-metoxy-etyl)-phenyl]-axetamit	0,76 phút; 376,03; điều kiện 3
204	N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-oxo-pyrolidin-1-yl)-phenyl]-axetamit	0,78 phút; 392,99; điều kiện 3
205	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-quinoxalin-6-yl-axetamit	0,80 phút; 379,95; điều kiện 3
206	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-quinolin-7-yl-axetamit	0,64 phút; 378,95; điều kiện 3
207	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1H-indol-6-yl)-axetamit	0,84 phút; 367,25; điều kiện 3
208	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl)-axetamit	0,76 phút; 398,97; điều kiện 3
209	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl)-axetamit	0,81 phút; 412,99; điều kiện 3

¹ Để điều chế axit carboxylic, xem tài liệu: Page, D.; Balaux, E.; Boisvert, L.; Liu, Z.; Milburn, C.; Tremblay, M.; Wei, Zhongyong; W., Simon; L., Xuehong; Cheng, Y; et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18, 3695.

5-flo-2-((3-(2-(4-isopropylphenyl)acetamido)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)pyridin 1-oxit. Bỏ sung axit 3-cloperbenzoic (343 mg, 1,99 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất nêu ở ví dụ 106 (350 mg, 0,993 mmol,) trong CH₂Cl₂ (3,5 mL). Khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc, và lớp hữu cơ được rửa

bằng dung dịch nước $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ bão hòa, dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Biotage, 50 g silicagel, $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 0:1000 $\rightarrow$ 15:985) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,70$ phút, $\text{MH}^+ = 369,21$ (điều kiện 4).

Ví dụ 210: N-[1-(6-cyano-5-fluoropyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-acetamid. Bổ sung Me_3SiCN (0,119 ml, 0,95 mmol) vào dung dịch chứa 5-fluor-2-((3-(2-(4-isopropylphenyl)acetamido)-1H-pyrazol-1-yl)methyl)pyridin 1-oxit (175 mg, 0,475 mmol) trong CH_3CN (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp trong 5 phút, và bổ sung nhỏ giọt diethylcarbamyliclorua (0,0903 ml, 0,713 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp ở 85 °C qua đêm. Phân bố hỗn hợp giữa dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở ví dụ 210. LC-MS: $t_R = 0,82$ phút, $\text{MH}^+ = 378,31$ (điều kiện 4).

Ví dụ 211: N-[1-(6-chloro-5-fluoropyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-acetamid. Bổ sung 5-fluor-2-((3-(2-(4-isopropylphenyl)acetamido)-1H-pyrazol-1-yl)methyl)pyridin 1-oxit (37,7 mg, 0,102 mmol) vào POCl_3 (1 mL) ở 0 °C, và khuấy hỗn hợp trong 10 phút ở 0 °C, tiếp theo trong 2,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp đến 60 °C, và khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ. Bổ sung nhỏ giọt từ từ hỗn hợp vào dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa ở 0 °C. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc, và rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở ví dụ 211. LC-MS: $t_R = 0,86$ phút, $\text{MH}^+ = 387,26$ (điều kiện 4).

5-Bromo-1-methyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin. Bổ sung NaH (huyền phù 55% trong dầu, 95 mg, khoảng 213 mmol) vào dung dịch chứa 5-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (350 mg, 1,78 mmol) trong THF (2 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp trong 15 phút, và bổ sung MeI (0,17 mL, 2,7 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp trong 30 phút ở 0 °C, và bổ sung một chút nước. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 $\rightarrow$ 3:97 $\rightarrow$ 5:95 $\rightarrow$ 8:92, 20 g silicagel, tốc độ dòng 18 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,81$ phút, $\text{MH}^+ = 211,02$ (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(1-methyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)acetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 5-bromo-1-methyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (100 mg, 0,474

mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 1,90 mL, 0,95 mmol), Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0,024 mmol) và Q-Phos (34 mg, 0,048 mmol) trong THF (1 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 90 phút. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92, 20 g silicagel, tốc độ dòng 16 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,78 phút, MH⁺ = 247,15 (điều kiện 3).

Axit 2-(1-Metyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ tert-butyl 2-(1-metyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)axetat (235 mg, 0,954 mmol) và HCl (4M trong dioxan, 10 mL) trong CH₂Cl₂ (10 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này.

tert-Butyl 2-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 6-bromo-3-metylbenzo[d]oxazol-2(3H)-on (230 mg, 1,01 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 4,00 mL, 2,00 mmol), Pd₂(dba)₃ (46 mg, 0,051 mmol) và Q-Phos (73 mg, 0,10 mmol) trong dioxan (5 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 1 giờ ở 90 °C. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92 → 15:85, 10 g silicagel, tốc độ dòng 10 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,85 phút, MH⁺ = 305,12 (điều kiện 3).

Axit 2-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ tert-butyl 2-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)axetat (198 mg, 0,752 mmol) và HCl (4M trong dioxan, 4 mL) trong CH₂Cl₂ (4 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,57 phút (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 6-bromobenzo[d]oxazol-2(3H)-on (216 mg, 1,01 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 4,00 mL, 2,00 mmol), Pd₂(dba)₃ (46 mg, 0,051 mmol) và Q-Phos (73 mg, 0,10 mmol) trong dioxan (5 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 1 giờ ở 90 °C. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92 → 15:85, 10 g silicagel, tốc độ dòng 10 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,78 phút, MH⁺ = 291,18 (điều kiện 3).

Axit 2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)axetic. Được điều chế theo quy

trình chung 7 từ *tert-butyl 2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)axetat* (100 mg, 0,401 mmol) và HCl (4M trong dioxan, 3 mL) trong CH₂Cl₂ (3 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,50$ phút (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(1H-indol-5-yl)axetat. Được điều chế theo *quy trình chung 6* từ 5-bromoindol (300 mg, 1,53 mmol), (2-(*tert*-butoxy)-2-oxoetyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 6,00 mL, 3,00 mmol), Pd₂(dba)₃ (70 mg, 0,077 mmol) và Q-Phos (110 mg, 0,15 mmol) trong dioxan (5 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 1 giờ ở 90 °C. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92 → 15:85, 10 g silicagel, tốc độ dòng 10 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,89$ phút, $MH^+ = 232,19$ (điều kiện 3).

Axit 2-(1H-indol-5-yl)axetic. Gia nhiệt hỗn hợp gồm *tert-butyl 2-(1H-indol-5-yl)axetat* (50 mg, 0,22 mmol) và NaOH (11 mg, 0,26 mmol) trong MeOH (4 mL) đến 55 °C và khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Pha loãng phần còn lại bằng CH₂Cl₂, và bổ sung dung dịch nước HCl 1M vào đến độ pH 2-3. Tách riêng các pha, và lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, và lọc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,89$ phút (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(1-metyl-1H-indol-5-yl)axetat. Được điều chế theo *quy trình chung 6* từ 5-bromo-1-metylindol (321 mg, 1,53 mmol), (2-(*tert*-butoxy)-2-oxoetyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 6,00 mL, 3,00 mmol), Pd₂(dba)₃ (70 mg, 0,077 mmol) và Q-Phos (110 mg, 0,15 mmol) trong dioxan (5 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 1 giờ ở 90 °C. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92 → 15:85, 10 g silicagel, tốc độ dòng 10 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,94$ phút, $MH^+ = 246,28$ (điều kiện 3).

Axit 2-(1-metyl-1H-indol-5-yl)axetic. Gia nhiệt hỗn hợp gồm *tert-butyl 2-(1H-indol-5-yl)axetat* (53 mg, 0,22 mmol) và NaOH (11 mg, 0,26 mmol) trong MeOH (4 mL) đến 55 °C và khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Pha loãng phần còn lại bằng CH₂Cl₂, và bổ sung dung dịch nước HCl 1M vào đến độ pH 2-3. Tách riêng các pha, và lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, và lọc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,69$ phút (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(1-methyl-1H-indol-6-yl)acetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 6-bromo-1-metylinol (321 mg, 1,53 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 6,00 mL, 3,00 mmol), Pd₂(dba)₃ (70 mg, 0,077 mmol) và Q-Phos (110 mg, 0,15 mmol) trong dioxan (5 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 1 giờ ở 90 °C. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92 → 15:85, 10 g silicagel, tốc độ dòng 10 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,95 phút, MH⁺ = 246,25 (điều kiện 3).

Axit 2-(1-Metyl-1H-indol-6-yl)axetic. Gia nhiệt hỗn hợp gồm tert-butyl 2-(1H-indol-6-yl)acetat (53 mg, 0,22 mmol) và NaOH (11 mg, 0,26 mmol) trong MeOH (4 mL) đến 55 °C và khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Pha loãng phần còn lại bằng CH₂Cl₂, và bổ sung dung dịch nước HCl 1M đến độ pH 2-3. Tách riêng các pha, và lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, và lọc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,69 phút (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)acetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 6-bromo-1-metyl-1H-benzo[d]imidazol (490 mg, 2,32 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 5,10 mL, 2,55 mmol), Pd₂(dba)₃ (106 mg, 0,116 mmol) và Q-Phos (167 mg, 0,232 mmol) trong dioxan (4 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92 → 15:85, 10 g silicagel, tốc độ dòng 10 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,59 phút, MH⁺ = 247,11 (điều kiện 3).

Axit 2-(1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ tert-butyl 2-(1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)acetat (50 mg, 0,203 mmol) và HCl (4M trong dioxan, 2 mL) trong CH₂Cl₂ (4 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 90 phút. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,36 phút (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)acetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 5-bromo-1-metyl-1H-indazole (490 mg, 2,32 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 5,10 mL, 2,55 mmol), Pd₂(dba)₃ (106 mg, 0,116 mmol) và Q-Phos (167 mg, 0,232 mmol) trong dioxan (4 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92 → 15:85, 10 g silicagel, tốc độ

dòng 10 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,88$ phút, $MH^+ = 247,14$ (điều kiện 3).

Axit 2-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ tert-butyl 2-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)axetat (50 mg, 0,20 mmol) và HCl (4M trong dioxan, 2 mL) trong CH_2Cl_2 (4 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 4,5 h. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,60$ phút (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 6-bromo-1-metyl-1H-indazol (490 mg, 2,32 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoetyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et_2O , 5,10 mL, 2,55 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (106 mg, 0,116 mmol) và Q-Phos (167 mg, 0,232 mmol) trong dioxan (4 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 $\rightarrow$ 3:97 $\rightarrow$ 5:95 $\rightarrow$ 8:92 $\rightarrow$ 15:85, 10 g silicagel, tốc độ dòng 10 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,88$ phút, $MH^+ = 247,14$ (điều kiện 3).

Axit 2-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ tert-butyl 2-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)axetat (50 mg, 0,20 mmol) và HCl (4M trong dioxan, 2 mL) trong CH_2Cl_2 (4 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 6,5 h. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,60$ phút (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(4-(3-flooxetan-3-yl)phenyl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 3-(4-bromophenyl)-3-flooxetan (WO2008156726, 150 mg, 0,649 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoetyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et_2O , 1,43 mL, 0,714 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (29,7 mg, 0,033 mmol) và Q-Phos (46 mg, 0,065 mmol) trong THF (4 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2 giờ ở 85 °C. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 10:90 $\rightarrow$ 30:70 $\rightarrow$ 50:50 $\rightarrow$ 75:25) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,90$ phút (điều kiện 3).

Axit 2-(4-(3-flooxetan-3-yl)phenyl)axetic. Khuấy hỗn hợp gồm tert-butyl 2-(4-(3-flooxetan-3-yl)phenyl)axetat (10 mg, 0,038 mmol) trong $HCOOH$ (1 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại trong CH_2Cl_2 , và rửa hỗn hợp bằng dung dịch nước HCl 0,01M. Sau khi phân bố các lớp trong Separator® (Biotage), cô đặc lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,63$ phút (điều

kiện 3).

tert-Butyl 2-(4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)phenyl)acetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 3-(4-bromophenyl)oxetan-3-ol (WO2008156726, 200 mg, 0,873 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 3,66 mL, 1,83 mmol), Pd₂(dba)₃ (40 mg, 0,044 mmol) và Q-Phos (62 mg, 0,087 mmol) trong THF (4 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2 giờ ở 85 °C. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 10:90 → 30:70 → 50:50 → 75:25) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,76 phút (điều kiện 3).

Axit 2-(4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)phenyl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ *tert-butyl 2-(4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)phenyl)acetat* (20 mg, 0,076 mmol) trong HCOOH (1 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,48 phút (điều kiện 3).

tert-butyl 2-(4-(3-Metyloxetan-3-yl)phenyl)acetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 3-(4-bromophenyl)-3-metyloxetan (105 mg, 0,462 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 1,02 mL, 0,509 mmol), Pd₂(dba)₃ (21 mg, 0,023 mmol) và Q-Phos (33 mg, 0,046 mmol) trong THF (2,5 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 1,5 giờ ở 85 °C. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 10:90 → 30:70 → 50:50 → 75:25) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,91 phút (điều kiện 3).

Axit 2-(4-(3-metyloxetan-3-yl)phenyl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ *tert-butyl 2-(4-(3-metyloxetan-3-yl)phenyl)acetat* (25 mg, 0,095 mmol) trong HCOOH (1 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,64 phút (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(3,3-dimetyl-2-oxoindolin-5-yl)acetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 5-bromo-3,3-dimetylindolin-2-on (367 mg, 1,53 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 6,0 mL, 3,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (70 mg, 0,077 mmol) và Q-Phos (110 mg, 0,153 mmol) trong dioxan (5 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 1,5 giờ ở 90 °C. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 → 3:97 → 5:95 → 10:90 → 25:75 → 50:50) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,83 phút, MH⁺ = 276,28 (điều kiện 3).

Axit 2-(3,3-dimetyl-2-oxoindolin-5-yl)axetic. Được điều chế theo quy trình

chung 7 từ *tert*-butyl 2-(3,3-dimetyl-2-oxoindolin-5-yl)axetat (56 mg, 0,20 mmol) trong HCl (4M trong dioxan, 2 mL) và CH₂Cl₂ (4 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này.

tert-Butyl 2-(1,3,3-trimetyl-2-oxoindolin-5-yl)axetat. Được điều chế theo quy trình *chung 6* từ 5-bromo-1,3,3-trimetylindolin-2-on (170 mg, 0,669 mmol), (2-(*tert*-butoxy)-2-oxoetyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 2,6 mL, 1,3 mmol), Pd₂(dba)₃ (31 mg, 0,033 mmol) và Q-Phos (48 mg, 0,077 mmol) trong dioxan (4 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 20 phút ở 90 °C. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 → 3:97 → 5:95 → 10:90 → 25:75 → 50:50) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: *t_R* = 0,89 phút, MH⁺ = 290,01 (điều kiện 3).

Axit 22-(1,3,3-trimetyl-2-oxoindolin-5-yl)axetic. Được điều chế theo quy trình *chung 7* từ *tert*-butyl 2-(1,3,3-trimetyl-2-oxoindolin-5-yl)axetat (90 mg, 0,31 mmol) trong HCl (4M trong dioxan, 2 mL) và CH₂Cl₂ (4 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: *t_R* = 0,63 phút, MH⁺ = 275,23 (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)axetat. Được điều chế theo quy trình *chung 6* từ 5-bromo-1-metyl-1H-benzo[d]imidazol (490 mg, 2,32 mmol), (2-(*tert*-butoxy)-2-oxoetyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 5,1 mL, 2,55 mmol), Pd₂(dba)₃ (106 mg, 0,116 mmol) và Q-Phos (167 mg, 0,232 mmol) trong dioxan (4 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2 giờ ở 90 °C. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 → 3:97 → 5:95 → 10:90 → 25:75 → 50:50) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: *t_R* = 0,60 phút, MH⁺ = 246,99 (điều kiện 3).

Axit 2-(1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)axetic. Được điều chế theo quy trình *chung 7* từ *tert*-butyl 2-(1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)axetat (44 mg, 0,17 mmol) trong HCl (4M trong dioxan, 2 mL) và CH₂Cl₂ (4 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: *t_R* = 0,37 phút, MH⁺ = 191,16 (điều kiện 3).

3-(4-Bromophenyl)-3-metoxyoetan. Hòa tan 3-(4-bromophenyl)oxetan-3-ol (WO2008156726, 150 mg, 0,65 mmol) trong DMF (2,00 mL). Làm lạnh hỗn hợp đến 0 °C, và bổ sung NaH (29 mg, 0,72 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp trong 1 giờ ở 0 °C, và bổ sung MeI (0,05 ml, 0,79 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Bổ sung nước vào. Chiết hỗn hợp bằng ete. Làm khô dịch chiết hữu cơ kết

hợp bằng MgSO_4 , lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Combiflash, cột 24 g, tốc độ dòng 35 mL/phút, EtOAc / heptan 0:100 $\rightarrow$ 10:90 $\rightarrow$ 30:70) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,80 phút, MH^+ = 205,30 (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(4-(3-metoxyoxtan-3-yl)phenyl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 3-(4-bromophenyl)-3-metoxyoxtan (100 mg, 0,41 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et_2O , 0,9 mL, 0,45 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19 mg, 0,021 mmol) và Q-Phos (29 mg, 0,041 mmol) trong dioxan (3 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2 giờ ở 90 °C. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 $\rightarrow$ 3:97 $\rightarrow$ 5:95 $\rightarrow$ 10:90 $\rightarrow$ 25:75 $\rightarrow$ 50:50) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,87 phút, (điều kiện 3).

Axit 2-(4-(3-metoxyoxtan-3-yl)phenyl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ *tert-butyl 2-(4-(3-metoxyoxtan-3-yl)phenyl)axetat* (40 mg, 0,14 mmol) trong HCOOH (1 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,59 phút (điều kiện 3).

Các hợp chất nêu trong các ví dụ sau đây được điều chế theo quy trình chung 3, từ các axit carboxylic và aminopyrazol thích hợp:

Ví dụ số	Tên	LC-MS (t_R ; MH^+ ; điều kiện)
212	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)-axetamit	0,75 phút; 382,26; điều kiện 3
213	N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)-axetamit	0,73 phút; 364,22; điều kiện 3
214	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)-axetamit	0,70 phút; 371,25; điều kiện 3
215	N-[1-(4-metoxo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)-axetamit	0,73 phút; 376,29; điều kiện 3
216	N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-xyclpropyl-pyridin-3-yl)-axetamit	0,51 phút; 376,33; điều kiện 4
217	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-axetamit	0,80 phút; 399,25; điều kiện 3
218	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-axetamit	0,75 phút; 385,18; điều kiện 3

219	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1H-indol-5-yl)-axetamit	0,83 phút; 367,23; điều kiện 3
220	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-axetamit	0,88 phút; 381,29; điều kiện 3
221	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indol-6-yl)-axetamit	0,88 phút; 381,27; điều kiện 3
222	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3-metyl-3H-benzoimidazol-5-yl)-axetamit	0,62 phút; 382,29; điều kiện 3
223	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-axetamit	0,83 phút; 382,30; điều kiện 3
224	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)-axetamit	0,83 phút; 382,28; điều kiện 3
225	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-flo-oxetan-3-yl)-phenyl]-axetamit	0,85 phút; 402,82; điều kiện 3
226	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-hydroxy-oxetan-3-yl)-phenyl]-axetamit	0,73 phút; 400,11; điều kiện 3
227	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metyl-oxetan-3-yl)-phenyl]-axetamit	0,85 phút; 398,02; điều kiện 3
228	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-axetamit	0,78 phút; 411,29; điều kiện 3
229	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-axetamit	0,83 phút; 425,27; điều kiện 3
230	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-benzoimidazol-5-yl)-axetamit	0,62 phút; 382,29; điều kiện 3
231	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metoxo-oxetan-3-yl)-phenyl]-axetamit	0,82 phút; 414,28; điều kiện 3

Ví dụ 232 và 233: *N*-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((*R*)-1-metoxo-etyl)-phenyl]-axetamit và *N*-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((*S*)-1-metoxo-etyl)-phenyl]-axetamit

Tách các chất đồng phân đối ảnh từ ví dụ 202 bằng HPLC bất đối thu được hợp chất nêu ở ví dụ 232 và 233. Cấu hình tuyệt đối của mỗi chất đồng phân đối ảnh được quy định một cách tùy tiện.

4-xyanophenetyl axetat. Bỏ sung pyridin (1,1 mL, 13,6 mmol) và Ac₂O (0,51 mL, 5,44 mmol) vào dung dịch chứa 4-(2-hydroxyetyl)benzonitril (200 mg, 1,36 mmol) trong CH₂Cl₂ (3 mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung

môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, và phân bố phần còn lại giữa Et₂O và dung dịch nước HCl 1M. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước HCl 1M, dung dịch nước Na₂CO₃ 10%, và nước muối. Lóp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,77 phút (điều kiện 3).

4-(N-Hydroxycarbamimidoyl)phenetyl axetat. Bổ sung H₂NOH·HCl (97,2 mg, 1,4 mmol) vào dung dịch chứa 4-xyanophenetyl axetat (241 mg, 1,27 mmol) trong MeOH (4,2 mL). Khuấy dung dịch ở 45 °C trong 45 giờ, và để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Combiflash, 24 g silicagel, MeOH / CH₂Cl₂ 0:100 → 5:95) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,45 phút, MH⁺ = 223,08 (điều kiện 3).

4-(5-Metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenetyl axetat. Khuấy hỗn hợp gồm 4-(N-hydroxycarbamimidoyl)phenetyl axetat (50 mg, 0,225 mmol) trong Ac₂O (0,225 mL) ở 100 °C trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Làm khô phần còn lại trong lò Kugelrohr. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Combiflash, 4 g silicagel, MeOH / CH₂Cl₂ 0:100 → 0,5:99,5) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,81 phút, MH⁺ = 247,22 (điều kiện 3).

2-(4-(5-Metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)etan-1-ol. Khuấy hỗn hợp gồm 4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenetyl axetat (38,5 mg, 0,156 mmol), K₂CO₃ (216 mg, 1,56 mmol), trong MeOH (1,35 mL) và nước (0,15 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Xử lý hỗn hợp trong EtOAc và rửa hai lần bằng nước. Làm khô lóp hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. LC-MS: t_R = 0,65 phút (điều kiện 3).

Axit 2-(4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)axetic. Bổ sung CrO₃ 2M trong H₂SO₄, 0,288 mL, 0,575 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 2-(4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)etan-1-ol (23,5 mg, 0,115 mmol) trong axeton (1,5 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 6 phút, và bổ sung nước vào. Chiết hỗn hợp bằng CH₂Cl₂ (5x). Làm khô lóp hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. LC-MS: t_R = 0,65 phút, MH⁺ = 260,23 (điều kiện 3).

4-(1,2,4-Oxadiazol-3-yl)phenetyl axetat. Khuấy hỗn hợp gồm 4-(N-hydroxycarbamimidoyl)phenetyl axetat (50 mg, 0,225 mmol) trong HC(OEt)₃ (0,225

mL) ở 100 °C trong 5 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Làm khô phần thô trong lò Kugelrohr để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,80 phút (điều kiện 3).

2-(4-(1,2,4-Oxadiazol-3-yl)phenyl)etan-1-ol. Khuấy hỗn hợp gồm 4-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenetyl axetat (52,2 mg, 0,225 mmol), K_2CO_3 (311 mg, 2,25 mmol), trong MeOH (1,94 mL) và nước (0,22 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Xử lý hỗn hợp trong EtOAc và rửa hai lần bằng nước. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. LC-MS: t_R = 0,59 phút (điều kiện 3).

Axit 2-(4-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)axetic. Bỏ sung CrO_3 2M trong H_2SO_4 , 0,585 mL, 1,17 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 2-(4-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)etan-1-ol (44,5 mg, 0,234 mmol) trong axeton (3 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, và bỏ sung nước vào. Chiết hỗn hợp bằng CH_2Cl_2 (5x). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 , lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. LC-MS: t_R = 0,62 phút (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(4-(3,3-difloxylobutyl)phenyl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 1-bromo-4-(3,3-difloxylobutyl)benzen (US 20100197591, 22 mg, 0,089 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoetyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et_2O , 0,2 mL, 0,1 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4,1 mg, 0,045 mmol) và Q-Phos (6,3 mg, 0,089 mmol) trong dioxan (1 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 3 giờ ở 60 °C. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Combiflash, EtOAc / heptan 0:100 80:20) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 1,00 phút, (điều kiện 3).

Axit 2-(4-(3,3-difloxylobutyl)phenyl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ tert-butyl 2-(4-(3,3-difloxylobutyl)phenyl)axetat (12 mg, 0,050 mmol) trong $HCOOH$ (0,55 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,78 phút (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(4-(oxetan-3-yloxy)phenyl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 3-(4-bromophenoxy)oxetan (WO 2012120397, 68 mg, 0,30 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoetyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et_2O , 0,70 mL, 0,35 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (14 mg, 0,015 mmol) và X-Phos (7,1 mg, 0,015 mmol) trong THF (1,85 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở 50 °C. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Combiflash, MeOH / CH_2Cl_2 0:100 2:98) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-

MS: $t_R = 0,88$ phút, (điều kiện 3).

Axit 2-(4-(oxetan-3-yloxy)phenyl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ tert-butyl 2-(4-(oxetan-3-yloxy)phenyl)axetat (40 mg, 0,15 mmol) trong HCOOH (1,5 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,60$ phút (điều kiện 3).

1-Bromo-4-(3,3-difloxyclobutoxy)benzen. Hòa tan PPh_3 (267 mg, 1,02 mmol) trong toluen khan (2 mL) và làm lạnh đến 0 °C. Bổ sung nhỏ giọt diethyl azodicarboxylat (0,165 mL, 1,02 mmol) và khuấy dung dịch màu vàng sáng thu được ở 0 °C trong 10 phút. Bổ sung dung dịch chứa 3,3-difloxyclobutanol (100 mg, 0,925 mmol) trong toluen (0,8 mL) vào. Sau khi khuấy thêm trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung 4-bromophenol (160 mg, 0,925 mmol) vào, và khuấy dung dịch ở 100°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Combiflash, 40 g silicagel, EtOAc / heptan 0:100 → 5:95) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,94$ phút (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(4-(3,3-difloxyclobutoxy)phenyl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 1-bromo-4-(3,3-difloxyclobutoxy)benzen (78 mg, 0,30 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et_2O , 0,74 mL, 0,37 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (14 mg, 0,015 mmol) và X-Phos (7,1 mg, 0,015 mmol) trong THF (1,85 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở 50 °C. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Combiflash, MeOH / CH_2Cl_2 0:100 2:98) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,98$ phút, (điều kiện 3).

Axit 2-(4-(3,3-difloxyclobutoxy)phenyl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ tert-butyl 2-(4-(3,3-difloxyclobutoxy)phenyl)axetat (66 mg, 0,22 mmol) trong HCOOH (2,2 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 40 phút ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,77$ phút (điều kiện 3).

(3-Metyloxetan-3-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat. Hòa tan p-Toluensulfonyl clorua (2,17 g, 11,4 mmol) trong CH_2Cl_2 (9,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung pyridin (1,53 mL, 19 mmol) vào, sau đó bổ sung 3-metyl-3-oxetanmetanol (0,977 mL, 9,5 mmol). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Pha loãng dung dịch bằng CH_2Cl_2 và rửa bằng dung dịch nước HCl 0,1M và rửa bằng dung dịch nước

NaHCO₃ bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Combiflash, EtOAc/heptan 0:100 → 60:40) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,80 phút, MH⁺ = 257,17 (điều kiện 3).

3-((4-Bromophenoxy)metyl)-3-metyloxetan. Khuấy hỗn hợp gồm (3-metyloxetan-3-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat (500 mg, 1,95 mmol), 4-bromphenol (371 mg, 2,15 mmol), KI (139 mg, 0,839 mmol) và K₂CO₃ (539 mg, 3,9 mmol) trong DMF (2,8 mL) ở 130 °C trong 1,5 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (3x), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng FC (Combiflash, cột 12 g, EtOAc / heptan 0:100 → 30:70) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,87 phút (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(4-((3-metyloxetan-3-yl)metoxy)phenyl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 3-((4-bromophenoxy)metyl)-3-metyloxetan (200 mg, 0,778 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoetyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 2,34 mL, 1,17 mmol), Pd₂(dba)₃ (36 mg, 0,039 mmol) và X-Phos (19 mg, 0,039 mmol) trong THF (4,9 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Combiflash, MeOH / CH₂Cl₂ 0:100 2:98) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,93 phút, (điều kiện 3).

Axit 2-(4-((3-metyloxetan-3-yl)metoxy)phenyl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ tert-butyl 2-(4-((3-metyloxetan-3-yl)metoxy)phenyl)axetat (105 mg, 0,36 mmol) trong HCOOH (3,4 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,68 phút (điều kiện 3).

Oxetan-3-ylmetyl 4-metylbenzensulfonat. Hòa tan p-toluensulfonyl clorua (370 mg, 1,94 mmol) trong pyridin (1,62 mL, 20 mmol). Bổ sung 3-oxetanmetanol (150 mg, 1,62 mmol) vào. Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Pha loãng dung dịch bằng EtOAc, và rửa bằng dung dịch nước HCl 0,1M và rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Combiflash, EtOAc/heptan 0:100 → 50:50) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,75 phút, MH⁺ = 243,12 (điều kiện 3).

3-((4-Bromophenoxy)metyl)-3-oxetan. Khuấy hỗn hợp gồm oxetan-3-ylmetyl

4-methylbenzensulfonat (300 mg, 1,24 mmol), 4-bromphenol (236 mg, 1,36 mmol), KI (88 mg, 0,43 mmol) và K_2CO_3 (342 mg, 2,48 mmol) trong DMF (1,8 mL) ở 130 °C trong 1,5 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và phân bố giữa EtOAc và nước. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước (3x), làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần thô bằng FC (Combiflash, 12 g silicagel, EtOAc / heptan 0:100 → 30:70) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,82 phút (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(4-(oxetan-3-ylmethoxy)phenyl)acetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 3-((4-bromophenoxy)methyl)-3-oxetan (182 mg, 0,749 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et_2O , 2,2 mL, 1,1 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (34 mg, 0,037 mmol) và X-Phos (18 mg, 0,037 mmol) trong THF (4,7 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Combiflash, MeOH / CH_2Cl_2 0:100 2:98) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,89 phút, (điều kiện 3).

Axit 2-(4-(oxetan-3-ylmethoxy)phenyl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ *tert-butyl 2-(4-(oxetan-3-ylmethoxy)phenyl)acetat* (95 mg, 0,34 mmol) trong HCOOH (1,3 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,62 phút (điều kiện 3).

(3,3-diflo-1-metylxcyclobutyl)metyl 4-methylbenzensulfonat. Hòa tan p-toluensulfonyl clorua (252 mg, 1,32 mmol) trong pyridin (1,1 mL). Bổ sung (3,3-diflo-1-metyl-xyclobutyl)metanol (150 mg, 1,10 mmol) vào. Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng dung dịch bằng EtOAc, và rửa bằng dung dịch nước HCl 0,1M và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Lốp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,93 phút, MH^+ = 243,12 (điều kiện 3).

1-Bromo-4-((3,3-diflo-1-metylxcyclobutyl)methoxy)benzen. Khuấy hỗn hợp gồm (3,3-diflo-1-metylxcyclobutyl)metyl 4-methylbenzensulfonat (232 mg, 0,799 mmol), 4-bromphenol (152 mg, 0,879 mmol), KI (57 mg, 0,34 mmol) và K_2CO_3 (221 mg, 1,60 mmol) trong DMF (1,2 mL) ở 130 °C trong 2,5 h. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và phân bố giữa EtOAc và nước. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước (3x), làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần thô bằng FC (Combiflash, 12 g silicagel, EtOAc / heptan 0:100 → 30:70) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 1,01 phút (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(4-((3,3-diflo-1-metylxcyclobutyl)metoxy)phenyl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 1-bromo-4-((3,3-diflo-1-metylxcyclobutyl)metoxy)benzen (152 mg, 0,522 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoetyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 1,57 mL, 0,78 mmol), Pd₂(dba)₃ (24 mg, 0,026 mmol) và X-Phos (12,4 mg, 0,026 mmol) trong THF (3,3 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Combiflash, MeOH / CH₂Cl₂ 0:100 2:98) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 1,04 phút, (điều kiện 3).

Axit 2-(4-((3,3-diflo-1-metylxcyclobutyl)metoxy)phenyl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ *tert-butyl 2-(4-((3,3-diflo-1-metylxcyclobutyl)metoxy)phenyl)axetat* (100 mg, 0,306 mmol) trong HCOOH (1,2 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,85 phút (điều kiện 3).

(3,3-difloxcyclobutyl)metyl 4-metylbenzensulfonat. Hòa tan p-toluensulfonyl clorua (281 mg, 1,47 mmol) trong pyridin (1,23 mL). Bổ sung (3,3-difloxcyclobutyl)metanol (150 mg, 1,23 mmol) vào. Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng dung dịch bằng EtOAc, và rửa bằng dung dịch nước HCl 0,1M và rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Lóp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,90 phút (điều kiện 3).

1-Bromo-4-((3,3-difloxcyclobutyl)metoxy)benzen. Khuấy hỗn hợp gồm (3,3-difloxcyclobutyl)metyl 4-metylbenzensulfonat (227 mg, 0,822 mmol), 4-bromphenol (156 mg, 0,904 mmol), KI (59 mg, 0,35 mmol) và K₂CO₃ (227 mg, 1,64 mmol) trong DMF (1,2 mL) ở 130 °C trong 2,5 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và phân bố giữa EtOAc và nước. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước (3x), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần thô bằng FC (Combiflash, 12 g silicagel, EtOAc / heptan 0:100 → 30:70) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,97 phút (điều kiện 3).

tert-butyl 2-(4-((3,3-difloxcyclobutyl)metoxy)phenyl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 1-bromo-4-((3,3-difloxcyclobutyl)metoxy)benzen (102 mg, 0,368 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoetyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 1,52 mL, 0,76 mmol), Pd₂(dba)₃ (17 mg, 0,018 mmol) và X-Phos (8,8 mg, 0,018 mmol) trong THF (2,3 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế

phần thô bằng FC tự động (Combiflash, EtOAc / heptan 0:100 10:90) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 1,00 phút, (điều kiện 3).

Axit 2-(4-((3,3-difloxylobutyl)methoxy)phenyl)acetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ tert-butyl 2-(4-((3,3-difloxylobutyl)methoxy)phenyl)acetat (72 mg, 0,231 mmol) trong HCOOH (0,87 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,80 phút (điều kiện 3).

(3-flooxetan-3-yl)methyl 4-methylbenzensulfonat. p-Toluenesulfonyl clorua (216 mg, 1,13 mmol) được hòa tan trong CH₂Cl₂ (0,95 mL). Bổ sung pyridin (0,152 mL, 1,89 mmol) và (3-flooxetan-3-yl)metanol (WO 2011084402, 100 mg, 0,943 mmol) vào. Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Pha loãng dung dịch bằng CH₂Cl₂, và rửa bằng dung dịch nước HCl 0,1M và rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Lốp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,80 phút, MH^+ = 261,13 (điều kiện 3).

3-((4-Bromophenoxy)methyl)-3-flooxetan. Khuấy hỗn hợp gồm (3-flooxetan-3-yl)methyl 4-methylbenzensulfonat (138 mg, 0,530 mmol), 4-bromphenol (101 mg, 0,583 mmol), KI (38 mg, 0,23 mmol) và K₂CO₃ (147 mg, 1,06 mmol) trong DMF (0,75 mL) ở 130 °C trong 1,5 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và phân bố giữa EtOAc và nước. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước (3x), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần thô bằng FC (Combiflash, 12 g silicagel, EtOAc / heptan 0:100 → 30:70) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,84 phút (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(4-((3-flooxetan-3-yl)methoxy)phenyl)acetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 3-((4-bromophenoxy)methyl)-3-flooxetan (84 mg, 0,32 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 1,28 mL, 0,64 mmol), Pd₂(dba)₃ (15 mg, 0,016 mmol) và X-Phos (7,6 mg, 0,016 mmol) trong THF (2,0 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Combiflash, MeOH / CH₂Cl₂ 0:100 → 2:98) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,91 phút, (điều kiện 3).

Axit 2-(4-((3-flooxetan-3-yl)methoxy)phenyl)acetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ tert-butyl 2-(4-((3-flooxetan-3-yl)methoxy)phenyl)acetat (63 mg, 0,21 mmol) trong HCOOH (0,80 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 3 giờ ở nhiệt độ

trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,65$ phút (điều kiện 3).

5-Bromo-2-(3-metoxyoxtan-3-yl)pyridin. Bỏ sung NaH (60% trong dầu, 303 mg, 7,57 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh trong đá chứa 3-(5-bromopyridin-2-yl)oxetan-3-ol (US 14/018,993, 1,34 g, 5,82 mmol) trong DMF (30 mL), và hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 30 phút. MeI (0,44 mL, 6,99 mmol) được bỏ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp bằng nước (100 mL) và EtOAc (100 mL). Tách riêng các lớp. Chiết pha nước bằng EtOAc (2x 50 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Flash master, cột 100 g, tốc độ dòng: 45 mL/phút, EtOAc / heptan 0:100 → 50:50) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,66$ phút, $MH^+ = 244,06$ (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(6-(3-metoxyoxtan-3-yl)pyridin-3-yl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 5-bromo-2-(3-metoxyoxtan-3-yl)pyridin (366 mg, 1,50 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoetyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et_2O , 6,0 mL, 3,0 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (69 mg, 0,075 mmol) và X-Phos (37 mg, 0,075 mmol) trong THF (20 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở 45 °C. Tinh chế phần thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,71$ phút, $MH^+ = 280,29$ (điều kiện 3).

Axit 2-(6-(3-metoxyoxtan-3-yl)pyridin-3-yl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ *tert*-butyl 2-(6-(3-metoxyoxtan-3-yl)pyridin-3-yl)axetat (50 mg, 0,18 mmol) trong $HCOOH$ (2,0 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,40$ phút, $MH^+ = 224,20$ (điều kiện 3).

6-Bromo-1,3-dimetyl-1H-indol. Bỏ sung NaH (60% trong dầu, 381 mg, 9,52 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh trong đá chứa 6-bromo-3-metylindol (1,00 g, 4,76 mmol) trong DMF (20 mL), và hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 30 phút. MeI (0,449 mL, 7,14 mmol) được bỏ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng nước (100 mL) và EtOAc (100 mL). Tách riêng các lớp. Chiết pha nước bằng EtOAc (2x 50 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,95$ phút (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(1,3-dimethyl-1H-indol-6-yl)acetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 6-bromo-1,3-dimethyl-1H-indol (300 mg, 1,34 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 5,4 mL, 2,7 mmol), Pd₂(dba)₃ (61 mg, 0,067 mmol) và X-Phos (33 mg, 0,067 mmol) trong THF (20 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở 45 °C. Tinh chế phần thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,98 phút, MH⁺ = 260,29 (điều kiện 3).

Axit 2-(1,3-dimethyl-1H-indol-6-yl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ *tert*-butyl 2-(1,3-dimethyl-1H-indol-6-yl)acetat (50 mg, 0,19 mmol) trong HCOOH (2,0 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,75 phút, MH⁺ = 204,28 (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(1,3-dimethyl-1H-indol-5-yl)acetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 5-bromo-1,3-dimethyl-1H-indol (Repka, L. M.; Ni, J.; Reisman, S. E. J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 14418, 300 mg, 1,34 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 5,4 mL, 2,7 mmol), Pd₂(dba)₃ (61 mg, 0,067 mmol) và X-Phos (33 mg, 0,067 mmol) trong THF (20 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở 45 °C. Tinh chế phần thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,98 phút, MH⁺ = 260,30 (điều kiện 3).

Axit 2-(1,3-dimethyl-1H-indol-5-yl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ *tert*-butyl 2-(1,3-dimethyl-1H-indol-5-yl)acetat (50 mg, 0,19 mmol) trong HCOOH (2,0 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,75 phút, MH⁺ = 204,30 (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(4-(1-(triflometyl)xyclopropyl)phenyl)acetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 1-bromo-4-(1-(triflometyl)xyclopropyl)benzen (1,00 g, 3,77 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 10,6 mL, 5,3 mmol), Pd₂(dba)₃ (69 mg, 0,076 mmol) và X-Phos (37 mg, 0,076 mmol) trong THF (20 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Combiflash, EtOAc / heptan 0:100 đến 45:55) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 1,02 phút, (điều kiện 3).

Axit 2-(4-(1-(triflometyl)xyclopropyl)phenyl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ *tert*-butyl 2-(4-(1-(triflometyl)xyclopropyl)phenyl)acetat (100 mg, 0,33 mmol) trong HCOOH (2,3 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2,5 giờ ở nhiệt

độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,82$ phút (điều kiện 3).

5-Bromo-2-(3-flooxetan-3-yl)pyridin. Bổ sung nhỏ giọt (diethylamino)sulfur triflorua (1,72 mL, 13 mmol) vào dung dịch chứa 3-(5-bromopyridin-2-yl)oxetan-3-ol (2,50 g, 10,9 mmol) trong CH_2Cl_2 (60 mL) được làm lạnh ở -78°C . Khuấy hỗn hợp thu được ở -78°C trong 90 phút, khuấy tiếp ở 0°C trong 20 phút. Hỗn hợp được dập tắt phản ứng cẩn thận bằng dung dịch nước bão hòa NaHCO_3 (100 mL). Tách riêng các lớp và chiết pha nước bằng CH_2Cl_2 (2x 100 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (1 x 100 mL), làm khô bằng MgSO_4 , lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng FC tự động (Flash master, cột 100 g, tốc độ dòng 45 mL/phút, EtOAc/heptan 0:100 $\rightarrow$ 25:75) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,72$ phút, $\text{MH}^+ = 232,04$ (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(6-(3-flooxetan-3-yl)pyridin-3-yl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 5-bromo-2-(3-flooxetan-3-yl)pyridin (600 mg, 2,59 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et_2O , 10,4 mL, 5,2 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (118 mg, 0,129 mmol) và X-Phos (64 mg, 0,129 mmol) trong THF (20 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở 45°C . Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Combiflash, EtOAc / heptan 0:100 20:80) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,80$ phút, $\text{MH}^+ = 268,20$ (điều kiện 3).

Axit 2-(6-(3-flooxetan-3-yl)pyridin-3-yl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ tert-butyl 2-(6-(3-flooxetan-3-yl)pyridin-3-yl)axetat (200 mg, 0,748 mmol) trong HCOOH (5,0 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,50$ phút, $\text{MH}^+ = 212,12$ (điều kiện 3).

5-Bromo-1,3-dimetyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin. Bổ sung NaH (60 trong dầu, 284 mg, 7,11 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh trong đá chứa 5-bromo-3-metyl-7-azaindol (1,0 g, 4,74 mmol) trong THF (12 mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, tiếp theo làm lạnh lại đến 0°C . Bổ sung MeI (1,19 mL, 19 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp thu được ở 0°C trong 10 phút, tiếp theo ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung từ từ nước vào, sau đó bổ sung MgSO_4 . Lọc hỗn hợp, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng FC tự động (Combiflash, cột 40 g, tốc độ dòng 40 mL/phút, EtOAc / heptan 0:100 $\rightarrow$ 20:80) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,87$ phút, $\text{MH}^+ = 226,94$ (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(1,3-dimethyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)acetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 5-bromo-1,3-dimethyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin (450 mg, 1,98 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 8,00 mL, 4,00 mmol), Pd₂(dba)₃ (91 mg, 0,099 mmol) và X-Phos (49 mg, 0,099 mmol) trong THF (30 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở 75 °C. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Combiflash, EtOAc / heptan 0:100 30:70) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,76 phút, MH⁺ = 261,16 (điều kiện 3).

Axit 2-(1,3-dimethyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ *tert-butyl 2-(1,3-dimethyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)acetat* (375 mg, 1,41 mmol) trong HCOOH (9,3 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,50 phút, MH⁺ = 205,18 (điều kiện 3).

5-Bromo-3-xyclobutyl-1H-indol. bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa 5-bromoindol (990 mg, 5 mmol) và xyclobutanon (0,374 mL, 5 mmol) trong toluen (2,5 mL) vào dung dịch chứa Et₃SiH (2,45 mL, 15 mmol) và axit tricloaxetic (0,75 mL, 7,36 mmol) trong toluen (5 mL), ở 70 °C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ này qua đêm. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và bổ sung dung dịch nước Na₂CO₃ 10%. Bổ sung Et₂O vào, và tách riêng các lớp. Chiết lớp nước bằng Et₂O (2x) và làm khô lớp hữu cơ kết hợp bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Combiflash, cột 24 g, tốc độ dòng 35 mL/phút, EtOAc / heptan 0:100 → 20:80) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,96 phút, MH⁺ = 250,07 (điều kiện 3).

5-Bromo-3-xyclobutyl-1-metyl-1H-indol. Bổ sung NaH (60% trong dầu, 175 mg, 4,38 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh trong đá chứa 5-bromo-3-xyclobutyl-1H-indol (820 mg, 2,92 mmol) trong THF (7,1 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, và làm lạnh lại đến 0°C. Bổ sung MeI (0,734 mL, 11,7 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp thu được ở 0 °C trong 10 phút, tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung từ từ nước vào, sau đó bổ sung EtOAc. Tách riêng các lớp, và chiết lớp nước bằng EtOAc (2x). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng FC (Combiflash, cột 24 g, tốc độ dòng 35 mL/phút, EtOAc / heptan 0:100 → 15:85) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 1,02 phút, MH⁺ = 264,08 (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(3-xyclobutyl-1-metyl-1H-indol-5-yl)acetat. Được điều chế theo

quy trình chung 6 từ 5-bromo-3-xyclobutyl-1-metyl-1H-indol (790 mg, 2,39 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoetyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 9,7 mL, 4,85 mmol), Pd₂(dba)₃ (94 mg, 0,102 mmol) và X-Phos (59 mg, 0,119 mmol) trong THF (36 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở 45 °C. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Combiflash, EtOAc / heptan 0:100 15:85) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 1,04 phút, MH⁺ = 300,14 (điều kiện 3).

Axit 2-(3-xyclobutyl-1-metyl-1H-indol-5-yl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ tert-butyl 2-(3-xyclobutyl-1-metyl-1H-indol-5-yl)axetat (538 mg, 1,41 mmol) trong HCOOH (9,3 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,84 phút, MH⁺ = 244,21 (điều kiện 3).

5-Bromo-3-isopropyl-1H-indol. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa 5-bromoindol (990 mg, 5 mmol) và axeton (0,532 mL, 7,25 mmol) trong toluen (2,5 mL) vào dung dịch chứa Et₃SiH (2,45 mL, 15 mmol) và axit tricloaxetic (0,75 mL, 7,36 mmol) trong toluen (5 mL) ở 70 °C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ này qua đêm. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và bổ sung dung dịch nước Na₂CO₃ 10%. Bổ sung Et₂O vào, và tách riêng các lớp. Chiết lớp nước bằng Et₂O (2x) và làm khô lớp hữu cơ kết hợp bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Combiflash, cột 24 g, tốc độ dòng 35 mL/phút, EtOAc / heptan 0:100 → 35:65) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,94 phút, MH⁺ = 238,11 (điều kiện 3).

5-Bromo-3-isopropyl-1-metyl-1H-indol. Bổ sung NaH (60% trong dầu, 782 mg, 7,06 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh trong đá chứa 5-bromo-3-isopropyl-1H-indol (1,12 g, 4,70 mmol) trong THF (11,5 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, và làm lạnh lại đến 0 °C. Bổ sung MeI (1,18 mL, 18,8 mmol), và khuấy hỗn hợp thu được ở 0 °C trong 10 phút, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung từ từ nước vào, sau đó bổ sung EtOAc. Tách riêng các lớp, và chiết lớp nước bằng EtOAc (2x). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng FC (Combiflash, cột 24 g, tốc độ dòng 35 mL/phút, EtOAc / heptan 0:100 → 30:70) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 1,00 phút, MH⁺ = 252,14 (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(3-isopropyl-1-metyl-1H-indol-5-yl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 5-bromo-3-isopropyl-1-metyl-1H-indol (570 mg, 2,05 mmol), (2-

(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 8,3 mL, 4,15 mmol), Pd₂(dba)₃ (94 mg, 0,102 mmol) và X-Phos (59 mg, 0,119 mmol) trong THF (31 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở 45 °C. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Combiflash, EtOAc / heptan 0:100 đến 20:80) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 1,02 phút, MH⁺ = 288,20 (điều kiện 3).

Axit 2-(3-Isopropyl-1-metyl-1H-indol-5-yl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ tert-butyl 2-(3-isopropyl-1-metyl-1H-indol-5-yl)axetat (423 mg, 1,41 mmol) trong HCOOH (9,3 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,82 phút, MH⁺ = 232,23 (điều kiện 3).

5-Bromo-1-metyl-1H-indol-3-carbonitril. Bổ sung NaH (60% trong dầu, 600 mg, 15 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh trong đá chứa 5-bromo-1H-indol-3-carbonitril (2,26 g, 10,0 mmol) trong THF (24 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, và được làm lạnh lại đến 0 °C. MeI (2,52 mL, 40,0 mmol) được bổ sung, và khuấy hỗn hợp thu được ở 0 °C trong 10 phút, tiếp theo ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung từ từ nước vào, sau đó bổ sung EtOAc. Tách riêng các lớp, và chiết lớp nước bằng EtOAc (2x). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng FC (Combiflash, cột 24 g, tốc độ dòng 35 mL/phút, EtOAc / heptan 0:100 → 40:60) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,86 phút, MH⁺ = 276,06 (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(3-xyano-1-metyl-1H-indol-5-yl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 5-bromo-1-metyl-1H-indol-3-carbonitril (2,13 g, 8,87 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 36 mL, 18 mmol), Pd₂(dba)₃ (218 mg, 0,443 mmol) và X-Phos (406 mg, 0,443 mmol) trong THF (104 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở 45 °C. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Combiflash, EtOAc / heptan 0:100 35:65) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,91 phút, MH⁺ = 271,19 (điều kiện 3).

Axit 2-(3-xyano-1-metyl-1H-indol-5-yl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ tert-butyl 2-(3-xyano-1-metyl-1H-indol-5-yl)axetat (200 mg, 0,654 mmol) trong TFA (0,75 mL) và CH₂Cl₂ (0,77 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế bằng HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,67 phút, MH⁺ = 215,19 (điều kiện 3).

(rac.)-5-Bromo-3-hydroxy-1-methyl-3-(triflometyl)indolin-2-on. Bổ sung lần lượt triflometyl)trimetylsilan (4,43 mL, 30,0 mmol) và CsF (91,1 mg, 0,60 mmol) vào dung dịch chứa 5-bromo-1-methyl-1H-indol-2,3-dion (3,60 g, 15,0 mmol) trong THF (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được dùng phản ứng bằng nước lạnh (100 mL). Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3 x 100 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (100 mL), làm khô bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng FC tự động (Combiflash, cột 80 g, tốc độ dòng 60 mL/phút, EtOAc / heptan 0:100 → 20:80) thu được sản phẩm được bảo vệ trimetylsilyl. Bổ sung dung dịch nước HCl 2M (40 mL) vào dung dịch chứa hợp chất đã được phân tách trong MeOH (50 mL). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng CH₂Cl₂ (100 mL). Tách riêng các lớp và chiết pha nước bằng CH₂Cl₂ (2x 50 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (1 x 50 mL), làm khô bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,79 phút (điều kiện 3).

(rac.)-5-Bromo-1-methyl-3-(triflometyl)indolin-3-ol. Bổ sung nhỏ giọt BH₃ (1M trong THF, 24 mL, 24 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh chứa *(rac.)-5-bromo-3-hydroxy-1-methyl-3-(triflometyl)indolin-2-on* (2,42 g, 7,80 mmol) trong THF (100 mL). Để dung dịch ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nhỏ giọt cẩn thận dung dịch nước HCl 2M (40 mL) ở 0°C. Hệ hai pha được khuấy ở t. trong 5 phút. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch nước NaOH 2M (40 mL) ở 0°C. Pha loãng hỗn hợp thu được bằng EtOAc (100 mL). Tách riêng các lớp, và chiết lớp nước bằng EtOAc (2x 50 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (1 x 100 mL), nước muối (1 x 100 mL), làm khô bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,85 phút (điều kiện 3).

5-Bromo-1-methyl-3-(triflometyl)-1H-indol. Bổ sung nhỏ giọt SOCl₂ (1,22 mL, 16,8 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch đã được làm lạnh trong đá chứa *(rac.)-5-bromo-1-methyl-3-(triflometyl)indolin-3-ol* (3,32 g, 11,2 mmol) trong pyridin (40 mL). Để dung dịch ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung cẩn thận dung dịch nước HCl 2M (40 mL) ở 0°C. Khuấy hệ hai pha ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Pha loãng hỗn hợp thu được bằng EtOAc (100 mL). Tách riêng các lớp, và chiết lớp nước bằng EtOAc (2x 50 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch nước NaHCO₃ (1 x 100 mL), nước muối (1 x 100 mL), làm khô bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung

môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng FC tự động (Combiflash, cột 80 g, tốc độ dòng 60 mL/phút, EtOAc / heptan 0:100 → 20:80) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,96 phút (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-indol-5-yl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 5-bromo-1-metyl-3-(triflometyl)-1H-indol (850 mg, 3,06 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoetyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 6,0 mL, 3,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (140 mg, 0,153 mmol) và X-Phos (75,1 mg, 0,153 mmol) trong THF (50 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở 45 °C. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Combiflash, EtOAc / heptan 0:100 đến 25:75) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,99 phút (điều kiện 3).

Axit 2-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-indol-5-yl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ *tert*-butyl 2-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-indol-5-yl)axetat (200 mg, 0,638 mmol) trong HCl (4M trong dioxan, 5 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế bằng HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,79 phút (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(4-flo-2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 1-bromo-4-flo-2-(2,2,2-trifloetoxy)benzen (2,40 g, 8,79 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoetyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 35,2 mL, 17,6 mmol), Pd₂(dba)₃ (402 mg, 0,44 mmol) và X-Phos (216 mg, 0,44 mmol) trong THF (110 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở 45 °C. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Combiflash, EtOAc / heptan 0:100 đến 25:75) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,98 phút (điều kiện 3).

Axit 2-(4-flo-2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ *tert*-butyl 2-(4-flo-2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl)axetat (2,60 g, 8,43 mmol) trong HCl (4M trong dioxan, 15 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế bằng HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,76 phút (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(4-(pentaflor-λ⁶-sulfanyl)phenyl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ pentaflor(4-iodophenyl)-λ⁶-sulfan (660 mg, 2,00 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoetyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 8,0 mL, 4,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,10 mmol) và X-Phos (49 mg, 0,10 mmol) trong THF (30 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở 45 °C. Tinh chế phần thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,89 phút (điều kiện 3).

Axit 2-(4-(pentafluor- λ^6 -sulfanyl)phenyl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ tert-butyl 2-(4-(pentafluor- λ^6 -sulfanyl)phenyl)axetat (103 mg, 0,30 mmol) trong HCOOH (3,0 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,79 phút (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(4-(2-cyanopropan-2-yl)phenyl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 2-(4-bromophenyl)-2-methylpropanenitrile (462 mg, 2,00 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 8,0 mL, 4,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,10 mmol) và X-Phos (49 mg, 0,10 mmol) trong THF (30 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở 45 °C. Tinh chế phần thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,94 phút, MH⁺ = 260,25 (điều kiện 3).

Axit 2-(4-(2-cyanopropan-2-yl)phenyl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ tert-butyl 2-(4-(2-cyanopropan-2-yl)phenyl)axetat (77,8 mg, 0,30 mmol) trong TFA (0,34 mL) và CH₂Cl₂ (0,35 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,70 phút (điều kiện 3).

Metyl 2-(3-metyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl)axetat. Bổ sung nhỏ giọt 2,2,2-trifloethyl triflometansulfonat (0,46 mL, 3,0 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh trong đá chứa metyl 4-hydroxy-3-metylphenylaxetat (0,33 mL, 2 mmol) và Cs₂CO₃ (1,30 g, 4,00 mmol) trong DMF (5,3 mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày đồng thời để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cho phân bố giữa nước (10 mL) và EtOAc (10 mL). Tách riêng các lớp. Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 5 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (2 x 10 mL) và nước muối (1 x 10 mL), làm khô bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,90 phút (điều kiện 3).

Axit 2-(3-metyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl)axetic. Bổ sung dung dịch nước NaOH 1M (2,8 mL) vào dung dịch chứa metyl 2-(3-metyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl)axetat (710 mg, 2,59 mmol) trong THF (8,2 mL) và MeOH (2 mL). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Pha loãng phần còn lại bằng nước và rửa bằng EtOAc (1 x). Axit hóa pha hữu cơ bằng dung dịch nước HCl 1M. Chiết hỗn hợp bằng CH₂Cl₂ (3 x). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng MgSO₄, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,80 phút (điều kiện 3).

5-Bromo-3-flo-2-(pyrolidin-1-yl)pyridin. Bổ sung pyrrolidin (0,307 mL, 3,68 mmol) và tiếp theo là DBU (1,10 mL, 7,36 mmol) vào dung dịch chứa 5-bromo-2,3-diflopyridin (680 mg, 3,51 mmol) trong DMSO (20 mL). Gia nhiệt hỗn hợp đến 80 °C và khuấy ở nhiệt độ này trong một ngày. Để hỗn hợp nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (200 mL) và EtOAc (200 mL). Tách riêng các lớp, và chiết lớp nước bằng EtOAc (1x 100 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (2 x 200 mL), và nước muối (1 x 100 mL), làm khô bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,85 phút, MH^+ = 245,09 (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(5-flo-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 5-bromo-3-flo-2-(pyrolidin-1-yl)pyridin (504 mg, 2,06 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 8,22 mL, 4,11 mmol), Pd₂(dba)₃ (94 mg, 0,10 mmol) và X-Phos (50 mg, 0,10 mmol) trong THF (20 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 1h ở 50 °C. Tinh chế phần thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,66 phút, MH^+ = 281,22 (điều kiện 3).

Axit 2-(5-flo-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ *tert-butyl 2-(5-flo-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)axetat* (200 mg, 0,713 mmol) trong HCl (4M trong dioxan, 10 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế bằng HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,44 phút, MH^+ = 225,16 (điều kiện 3).

4-Bromometyl-2,6-diflobenzonitril. Hòa tan 2,6-diflo-4-(hydroxymetyl)benzonitril (WO 2003101423, 2,97 g, 17,6 mmol) trong THF (80 mL). Bổ sung PPh₃ (5,07 g, 19,3 mmol) và làm lạnh hỗn hợp đến 0 °C. Bổ sung CBr₄ (7,28 g, 22,0 mmol) vào làm nhiều lần. Khuấy hỗn hợp trong 20 giờ trong khi để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp, và phân bố dịch lọc giữa EtOAc và dung dịch nước NH₄Cl bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng FC tự động (Büchi, 50 g silicagel, tốc độ dòng 26 mL/phút, EtOAc / heptan 1:99 → 3:97 → 8:92 → 15:85) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,85 phút (điều kiện 3).

2,6-diflo-4-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)metyl)benzonitril. Được điều chế theo quy trình chung 4 từ K₂CO₃ (2,13 g, 15,4 mmol), 4-bromometyl-2,6-diflobenzonitril (716 mg, 3,09 mmol), 5-nitro-1H-pyrazol (349 mg, 3,09 mmol), và Bu₄NBr (114 mg, 0,309 mmol) trong axeton (7 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 1 giờ. Tinh chế

phần thô bằng FC tự động (Büchi, EtOAc / heptan 1:99 → 10:90 → 20:80 → 50:50 → 80:20, 24 g silicagel, tốc độ dòng 35 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,81 phút, MH^+ = 242,22 (điều kiện 3).

4-((3-Amino-1H-pyrazol-1-yl)methyl)-2,6-diflobenzonitril. Được điều chế theo quy trình chung 5 từ Fe (bột, 358 mg, 6,42 mmol), 2,6-diflo-4-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)methyl)benzonitril (565 mg, 2,14 mmol) và NH_4Cl (572 mg, 10,7 mmol) trong hỗn hợp gồm EtOH và nước theo tỷ lệ 2:1 (21 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 45 phút ở 85 °C. Thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,60 phút, MH^+ = 276,16 (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(4-(1-xyanoxycyclopropyl)phenyl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 1-(4-bromophenyl)xyclopropan-1-carbonitril (227 mg, 1,00 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et_2O , 4,00 mL, 2,00 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (46 mg, 0,05 mmol) và X-Phos (25 mg, 0,05 mmol) trong THF (15 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2 ngày ở 45 °C. Tinh chế phần thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,92 phút, MH^+ = 258,14 (điều kiện 3).

Axit 2-(4-(1-xyanoxycyclopropyl)phenyl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ *tert*-butyl 2-(4-(1-xyanoxycyclopropyl)phenyl)axetat (77,4 mg, 0,030 mmol) trong TFA (0,34 mL) và CH_2Cl_2 (0,35 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2,5 h ở 0 °C. Tinh chế bằng HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,68 phút (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(4-(1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)xyclopropyl)phenyl)axetat. Được điều chế theo Quy trình chung 6 từ (1-(4-bromophenyl)xyclopropoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (Isabel, E.; Bateman, K. P.; Chauret, N.; Cromlish, W.; Desmarais, S.; Duong, Le T.; Falgueyret, J.-P.; Gauthier, J. Y.; Lamontagne, S.; Lau, C. K.; et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 887, 200 mg, 0,601 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et_2O , 2,40 mL, 1,20 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (28 mg, 0,030 mmol) và X-Phos (15 mg, 0,030 mmol) trong THF (15 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2 ngày ở 45 °C. Tinh chế phần thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 1,13 phút, (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(4-(1-hydroxyxyclopropyl)phenyl)axetat. Bổ sung tetrabutylamoni florua (1,0 M trong THF, 1,7 mL, 1,7 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh trong đá chứa *tert*-butyl 2-(4-(1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)xyclopropyl)phenyl)axetat (200 mg, 0,534 mmol) trong THF (12 mL). Khuấy dung dịch thu được ở 0 °C trong 30

phút. Pha loãng dung dịch bằng EtOAc (10 mL), và bổ sung dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (25 mL). Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3 x 30 mL). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng FC tự động (Flash Master, 25 g silicagel, tốc độ dòng 30 mL/phút, EtOAc/heptan 0:100 → 20:80) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,83 phút, (điều kiện 3).

Axit 2-(4-(1-hydroxyxyclopropyl)phenyl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ tert-butyl 2-(4-(1-hydroxyxyclopropyl)phenyl)axetat (75 mg, 0,030 mmol) trong TFA (0,34 mL) và CH₂Cl₂ (0,35 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2,5 giờ ở 0 °C. Tinh chế bằng HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,55 phút (điều kiện 3).

(6-xyano-5-metylpyridin-2-yl)metyl axetat. Bổ sung 2-xyano-3,6-dimetylpyridin 1-oxit (WO 2006066968, 2,27 g, 14,9 mmol) vào Ac₂O (8,08 mL, 84,7 mmol) ở 120 °C. Khuấy dung dịch thu được ở 120 °C trong 5 phút, và gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và đổ vào đá (63 g). Tiếp theo trung hòa hỗn hợp bằng NaHCO₃. Bổ sung Et₂O (70 mL), và tách riêng các lớp. Chiết pha nước bằng Et₂O (2 x 35 mL), và rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng FC tự động (Flash Master, cột 100 g, tốc độ dòng 45 mL/phút, EtOAc/heptan 0:100 → 40:60) thu được sản phẩm nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,69 phút, MH^+ = 191,95 (điều kiện 3).

6-(Hydroxymetyl)-3-metylpicolinonitril. Bổ sung K₂CO₃ (41,7 mg, 0,302 mmol) vào dung dịch chứa (6-xyano-5-metylpyridin-2-yl)metyl axetat (1,79 g, 9,37 mmol) trong MeOH (12,6 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước (25 mL) vào, và trung hòa hỗn hợp bằng dung dịch nước AcOH 5%. Bổ sung CH₂Cl₂, và tách riêng các pha. Chiết lớp nước bằng CH₂Cl₂ (2 x). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,51 phút, MH^+ = 149,18 (điều kiện 3).

6-(clometyl)-3-metylpicolinonitril. Khuấy dung dịch chứa 6-(hydroxymetyl)-3-metylpicolinonitril (1,49 g, 9,35 mmol) và SOCl₂ (1,61 mL, 9,35 mmol) trong CH₂Cl₂ (35,2 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung toluen (20 mL), và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,74 phút, MH^+ = 167,09

(điều kiện 3).

3-Metyl-6-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)metyl)picolinonitril. Được điều chế theo quy trình chung 4 từ K_2CO_3 (1,26 g, 9,13 mmol), 6-(clometyl)-3-metylpicolinonitril (1,64 g, 9,19 mmol), 5-nitro-1H-pyrazol (859 mg, 7,60 mmol) trong DMF (6 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Combiflash, EtOAc / heptan 0:100 $\rightarrow$ 40:60, 40 g silicagel, tốc độ dòng 40 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,75$ phút, $MH^+ = 244,18$ (điều kiện 3).

6-((3-Amino-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-3-metylpicolinonitril. Được điều chế theo quy trình chung 5 từ Fe (bột, 1,03 g, 18,3 mmol), 3-metyl-6-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)metyl)picolinonitril (1,90 g, 6,09 mmol) và NH_4Cl (1,23 g, 30,4 mmol) trong hỗn hợp gồm EtOH và nước theo tỷ lệ 2:1 (43 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở 100 °C. Thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này.

tert-Butyl 2-(4-(1-metylxcyclopropyl)phenyl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 1-bromo-4-(1-metylxcyclopropyl)benzen (500 mg, 2,37 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoetyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et_2O , 9,50 mL, 4,75 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (108 mg, 0,118 mmol) và X-Phos (58 mg, 0,12 mmol) trong THF (20 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2 giờ ở 50 °C. Tinh chế phân thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 1,01$ (điều kiện 3).

Axit 2-(4-(1-metylxcyclopropyl)phenyl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ tert-butyl 2-(4-(1-metylxcyclopropyl)phenyl)axetat (500 mg, 2,03 mmol) trong $HCOOH$ (17 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2,5 giờ ở 0 °C. Tinh chế bằng HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,79$ phút (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(4-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)phenyl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 1-bromo-4-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)benzen (WO 2013011033, 575 mg, 2,11 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoetyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et_2O , 8,40 mL, 4,20 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (97 mg, 0,105 mmol) và X-Phos (52 mg, 0,105 mmol) trong THF (32 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở 45 °C. Tinh chế phân thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 1,02$ (điều kiện 3).

Axit 2-(4-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)phenyl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ tert-butyl 2-(4-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)phenyl)axetat (63 mg, 0,20 mmol) trong TFA (0,23 mL) và CH_2Cl_2 (0,23 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2,5 giờ ở 0 °C. Tinh chế bằng HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

LC-MS: $t_R = 0,82$ phút (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)acetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 5-bromo-2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran (468 mg, 2,06 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 8,24 mL, 4,12 mmol), Pd₂(dba)₃ (94 mg, 0,103 mmol) và X-Phos (51 mg, 0,103 mmol) trong THF (20 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở 50 °C. Tinh chế phân thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,96$, $MH^+ = 263,28$ (điều kiện 3).

Axit 2-(2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ *tert-butyl 2-(2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)acetat* (300 mg, 1,14 mmol) trong HCl (4M trong dioxan, 5,0 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế bằng HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,71$ phút, $MH^+ = 207,20$ (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)acetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 5-bromo-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran (468 mg, 2,06 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 8,24 mL, 4,12 mmol), Pd₂(dba)₃ (94 mg, 0,103 mmol) và X-Phos (51 mg, 0,103 mmol) trong THF (20 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở 50 °C. Tinh chế phân thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,96$ (điều kiện 3).

Axit 2-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ *tert-butyl 2-(3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)acetat* (300 mg, 1,14 mmol) trong HCl (4M trong dioxan, 5,0 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế bằng HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,72$ phút, $MH^+ = 207,20$ (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)acetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 6-bromo-2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran (Wang, X.; Lu, Y.; Dai, H.-X.; Yu, J.-Q., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 12203, 480 mg, 2,11 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 8,46 mL, 4,23 mmol), Pd₂(dba)₃ (97 mg, 0,106 mmol) và X-Phos (52 mg, 0,106 mmol) trong THF (30 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2 giờ ở 50 °C. Tinh chế phân thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,96$ (điều kiện 3).

Axit 2-(2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ *tert-butyl 2-(2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)acetat* (300 mg, 1,14 mmol) trong HCl (4M trong dioxan, 5,0 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua

đêm ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế bằng HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,72$ phút, $MH^+ = 207,19$ (điều kiện 3).

4-Bromo-1-metyl-2-(2,2,2-trifloetoxy)benzen. Bổ sung nhỏ giọt 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (1,67 mL, 11 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh trong đá chứa 5-bromo-2-metylphenol (1,87 g, 10 mmol) và Cs_2CO_3 (4,23 g, 13 mmol) trong DMF (20 mL). Khuấy hỗn hợp qua đêm đồng thời làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Phân bố hỗn hợp giữa nước (100 mL) và EtOAc (100 mL). Tách riêng các lớp. Chiết pha nước bằng EtOAc (2 x 50 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (3 x 100 mL) và nước muối (1x 100 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,96$ phút (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(4-metyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 4-bromo-1-metyl-2-(2,2,2-trifloetoxy)benzen (800 mg, 2,97 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoetyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et_2O , 12,0 mL, 6,00 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (136 mg, 0,150 mmol) và X-Phos (73 mg, 0,150 mmol) trong THF (20 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2 giờ ở 50 °C. Tinh chế phân thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 1,00$ (điều kiện 3).

Axit 2-(4-metyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ *tert-butyl 2-(4-metyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl)axetat* (300 mg, 0,986 mmol) trong HCl (4M trong dioxan, 5,0 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. LC-MS: $t_R = 0,81$ phút (điều kiện 3).

Etyl 2-(3-flo-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl)axetat. Bổ sung nhỏ giọt 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (2,42 mL, 15,9 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh trong đá chứa etyl 2-(3-flo-4-hydroxyphenyl)axetat (Cho, Y.; Kim, M. S.; Kim, Ho S.; Ann, J.; Lee, J.; Pearce, L. V.; Pavlyukovets, V. A.; Morgan, M. A.; Blumberg, P. M.; Lee, J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 5227, 2,87 g, 14,5 mmol) và Cs_2CO_3 (6,13 g, 18,8 mmol) trong DMF (20 mL). Khuấy hỗn hợp qua đêm đồng thời làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Phân bố hỗn hợp giữa nước (100 mL) và EtOAc (100 mL). Tách riêng các lớp. Chiết pha nước bằng EtOAc (2 x 50 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (3 x 100 mL) và nước muối (1x 100 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,91$ phút (điều kiện 3).

Axit 2-(3-flo-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl)axetic. Bổ sung dung dịch nước NaOH

1M (10 mL) vào dung dịch chứa ethyl 2-(3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)acetat (2,00 g, 7,14 mmol) trong THF (50 mL) và MeOH (10 mL). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Pha loãng phần còn lại bằng nước và rửa bằng EtOAc (1x). Axit hóa pha hữu cơ bằng dung dịch nước HCl 2M. Chiết hỗn hợp bằng CH₂Cl₂ (3 x). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,77 phút (điều kiện 3).

rac-tert-Butyl 2-(4-((1R,2R*)-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)phenyl)acetat.* Được điều chế theo quy trình chung 6 từ rac-1-bromo-4-((1R*,2R*)-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)benzen (0,156 mL, 0,896 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 3,20 mL, 1,60 mmol), và bis(tri-tert-butylphosphin)paladi(0) (45,8 mg, 0,0896 mmol) trong dioxan (7,7 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phần thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 1,01 (điều kiện 3).

Axit rac-2-(4-((1R,2R*)-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)phenyl)acetic.* Được điều chế theo quy trình chung 7 từ rac-tert-butyl 2-(4-((1R*,2R*)-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)phenyl)acetat (61 mg, 0,20 mmol) trong TFA (0,23 mL) và CH₂Cl₂ (0,23 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 3 giờ ở 0 °C. LC-MS: t_R = 0,82 phút (điều kiện 3).

Quy trình chung 10 dùng để điều chế dẫn xuất axit arylaxetic. Khuấy dung dịch chứa bromoaryl / bromoheteroaryl (1 đương lượng), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 1,2 đương lượng), Pd₂(dba)₃ (0,05 đương lượng) và Q-Phos hoặc X-Phos (0,1 đương lượng) trong dioxan (0,5M) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 90 °C cho đến khi chất ban đầu được tiêu thụ hết (0,33 - 18 h). Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký thu được tert-butyl arylaxetat.

Dung dịch chứa tert-butyl arylaxetat trong axit (HCl/dioxan, hoặc HCOOH) với tùy ý CH₂Cl₂ được điều chế ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp ở 0 °C, tùy ý để ấm đến nhiệt độ trong phòng, cho đến khi chất ban đầu phản ứng hết. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để thu được dẫn xuất axit arylaxetic mong muốn ở dạng thô.

Theo quy trình chung 10, các hợp chất nêu trong ví dụ sau đây được điều chế

Tên sản phẩm	LC-MS tert-butyl arylaxetat t_R (phút), MH^+ , điều kiện	LC-MS sản phẩm cuối t_R (phút), MH^+ , điều kiện	Axit được sử dụng để thủy phân este
Axit 2-(1-etyl-1H-indazol-5-yl)axetic	0,90, -, điều kiện 3	0,64, 205,21, điều kiện 3	HCl 4M / dioxan
Axit 2-(1,3-dimetyl-1H-indazol-5-yl)axetic	0,90, 261,23, điều kiện 3	0,63, 205,20, điều kiện 3	HCl 4M / dioxan
Axit 2-(3-xyclopropyl-1H-indazol-5-yl)axetic	0,87, 273,32, điều kiện 3	0,64, 217,13, điều kiện 1	HCl 4M / dioxan
Axit 2-(1-butyl-1H-indazol-5-yl)axetic	0,89, 289,26, điều kiện 3	0,82, 233,15, điều kiện 1	HCl 4M / dioxan
Axit 2-(2-metyl-1H-indol-5-yl)axetic	0,91, 246,19, điều kiện 3	-	HCl 4M / dioxan
Axit 2-(3-butyl-1H-indazol-5-yl)axetic	0,93, 289,26, điều kiện 3	-	HCl 4M / dioxan
Axit 2-(1-isopropyl-1H-indazol-5-yl)axetic	0,94, 275,30, điều kiện 3	-	HCl 4M / dioxan
Axit 2-(1-propyl-1H-indazol-5-yl)axetic	0,94, 275,14, điều kiện 3	-	HCl 4M / dioxan
Axit 2-(3-xyclopropyl-1-metyl-1H-indazol-5-yl)axetic	0,93, 287,18, điều kiện 3	-	HCl 4M / dioxan
Axit 2-(benzofuran-5-yl)axetic	0,94, -, điều kiện 3	-	HCl 4M / dioxan
Axit 2-(benzo[b]thiophen-5-yl)axetic	0,97, -, điều kiện 3	-	HCl 4M / dioxan
Axit 2-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)axetic	0,83, 248,28, điều kiện 3	-	HCl 4M / dioxan
Axit 2-(3-(triflometyl)-1H-indazol-5-yl)axetic	-	-	HCl 4M / dioxan

tert-Butyl 2-(4-(1-metoxycyclopropyl)phenyl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 1-bromo-4-(1-metoxycyclopropyl)benzen (790 mg, 2,92 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoetyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 11,7 mL, 5,80 mmol), Pd₂(dba)₃ (133 mg, 0,146 mmol), và X-Phos (72 mg, 0,15 mmol) trong THF (44 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2,5 h ở 45 °C. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Combiflash, axeton / heptan 0:100 → 85:15, 40 g silicagel, tốc độ dòng 40 mL/phút)

thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,94$ phút, $MH^+ = 263,25$ (điều kiện 3).

Axit 2-(4-(1-metoxycyclopropyl)phenyl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ tert-butyl 2-(4-(1-metoxycyclopropyl)phenyl)axetat (84 mg, 0,30 mmol) trong TFA (0,34 mL) và CH_2Cl_2 (0,35 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2,5 giờ ở 0 °C. LC-MS: $t_R = 0,70$ phút (điều kiện 3).

Các hợp chất nêu trong các ví dụ sau đây được điều chế theo quy trình chung 3, từ các axit carboxylic và aminopyrazol thích hợp:

Ví dụ số	Tên	LC-MS (t_R ; MH^+ ; điều kiện)
234	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit	0,94 phút; 370,33; điều kiện 3
235	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(5-metyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-axetamit	0,85 phút; 410,21; điều kiện 3
236	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-[1,2,4]oxadiazol-3-yl-phenyl)-axetamit	0,83 phút; 396,09; điều kiện 3
237	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutyl)-phenyl]-axetamit	0,93 phút; 418,00; điều kiện 3
238	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(oxetan-3-yloxy)-phenyl]-axetamit	0,82 phút; 400,18; điều kiện 3
239	N-[1-(4-Bromo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimetylamino-phenyl)-axetamit	0,66 phút; 413,11; điều kiện 3
240	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutoxy)-phenyl]-axetamit	0,92 phút; 434,05; điều kiện 3
241	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metyl-oxetan-3-ylmetoxy)-phenyl]-axetamit	0,86 phút; 428,16; điều kiện 3
242	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(oxetan-3-ylmetoxy)-phenyl]-axetamit	0,83 phút; 414,18; điều kiện 3
243	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-1-metyl-xyclobutylmetoxy)-phenyl]-axetamit	0,97 phút; 462,08; điều kiện 3
244	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutylmetoxy)-phenyl]-axetamit	0,94 phút; 448,01; điều kiện 3
245	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-flo-oxetan-3-ylmetoxy)-phenyl]-axetamit	0,85 phút; 432,07; điều kiện 3
246	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-flo-oxetan-3-yl)-phenyl]-axetamit	0,74 phút; 392,14; điều kiện 3

247	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(oxetan-3-yloxy)-phenyl]-axetamit	0,71 phút; 390,07; điều kiện 3
248	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-flo-oxetan-3-ylmetoxy)-phenyl]-axetamit	0,75 phút; 422,16; điều kiện 3
249	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-axetamit	0,71 phút; 372,22; điều kiện 3
250	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-flo-oxetan-3-yl)-phenyl]-axetamit	0,80 phút; 391,18; điều kiện 3
251	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(oxetan-3-yloxy)-phenyl]-axetamit	0,78 phút; 389,19; điều kiện 3
252	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-axetamit	0,78 phút; 371,11; điều kiện 3
253	N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-flo-oxetan-3-yl)-phenyl]-axetamit	0,82 phút; 409,16; điều kiện 3
254	N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(oxetan-3-yloxy)-phenyl]-axetamit	0,80 phút; 407,13; điều kiện 3
255	N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-axetamit	0,80 phút; 389,16; điều kiện 3
256	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-flo-oxetan-3-ylmetoxy)-phenyl]-axetamit	0,81 phút; 421,17; điều kiện 3
257	N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-flo-oxetan-3-ylmetoxy)-phenyl]-axetamit	0,83 phút; 439,12; điều kiện 3
258	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(3-metoxo-oxetan-3-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,70 phút; 415,10; điều kiện 3
259	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1,3-dimetyl-1H-indol-6-yl)-axetamit	0,91 phút; 395,10; điều kiện 3
260	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1,3-dimetyl-1H-indol-5-yl)-axetamit	0,91 phút; 395,11; điều kiện 3
261	N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutoxy)-phenyl]-axetamit	0,90 phút; 441,05; điều kiện 3
262	N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(oxetan-3-ylmetoxy)-phenyl]-axetamit	0,80 phút; 421,07; điều kiện 3
263	N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metyl-oxetan-3-ylmetoxy)-phenyl]-axetamit	0,84 phút; 435,03; điều kiện 3
264	2-(4-tert-Butyl-phenyl)-N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,94 phút; 391,14; điều kiện 3
265	N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-triflometyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit	0,93 phút; 443,05; điều kiện 3

266	N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit	0,91 phút; 377,09; điều kiện 3
267	N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-flo-oxetan-3-ylmetoxy)-phenyl]-axetamit	0,82 phút; 439,07; điều kiện 4
268	N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-axetamit	0,78 phút; 388,49; điều kiện 4
269	N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(oxetan-3-yloxy)-phenyl]-axetamit	0,80 phút; 406,92; điều kiện 4
270	N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-flo-oxetan-3-yl)-phenyl]-axetamit	0,82 phút; 408,48; điều kiện 4
271	2-(4-tert-Butyl-phenyl)-N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,92 phút; 373,15; điều kiện 3
272	2-(4-tert-Butyl-phenyl)-N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,87 phút; 374,20; điều kiện 3
273	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutoxy)-phenyl]-axetamit	0,88 phút; 423,00; điều kiện 3
274	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutoxy)-phenyl]-axetamit	0,83 phút; 424,10; điều kiện 3
275	N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-pyrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-axetamit	0,64 phút; 405,12; điều kiện 3
276	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-pyrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-axetamit	0,56 phút; 388,12; điều kiện 3
277	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-triflometyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit	0,92 phút; 425,10; điều kiện 3
278	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-triflometyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit	0,87 phút; 426,14; điều kiện 3
279	N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(oxetan-3-ylmetoxy)-phenyl]-axetamit	0,80 phút; 421,10; điều kiện 3
280	N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metyl-oxetan-3-ylmetoxy)-phenyl]-axetamit	0,84 phút; 435,09; điều kiện 3
281	N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutoxy)-phenyl]-axetamit	0,90 phút; 441,06; điều kiện 3
282	N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit	0,91 phút; 377,17; điều kiện 3
283	2-(4-tert-Butyl-phenyl)-N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,94 phút; 391,14; điều kiện 3
284	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metyl-oxetan-3-ylmetoxy)-phenyl]-axetamit	0,76 phút; 418,00; điều kiện 3

285	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metyl-oxetan-3-ylmetoxy)-phenyl]-axetamit	0,82 phút; 417,07; điều kiện 3
286	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(oxetan-3-ylmetoxy)-phenyl]-axetamit	0,78 phút; 403,07; điều kiện 3
287	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(oxetan-3-ylmetoxy)-phenyl]-axetamit	0,72 phút; 404,10; điều kiện 3
288	N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutyl)-phenyl]-axetamit	0,91 phút; 425,11; điều kiện 3
289	N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutylmetoxy)-phenyl]-axetamit	0,92 phút; 455,02; điều kiện 3
290	N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-1-metyl-xyclobutylmetoxy)-phenyl]-axetamit	0,95 phút; 468,76; điều kiện 3
291	N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)-axetamit	0,80 phút; 389,06; điều kiện 3
292	N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-axetamit	0,85 phút; 387,99; điều kiện 3
293	N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indol-6-yl)-axetamit	0,86 phút; 388,02; điều kiện 3
294	N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,66 phút; 441,07; điều kiện 3
295	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)-axetamit	0,78 phút; 371,11; điều kiện 3
296	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-axetamit	0,83 phút; 370,11; điều kiện 3
297	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indol-6-yl)-axetamit	0,84 phút; 369,98; điều kiện 3
298	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-1-metyl-xyclobutylmetoxy)-phenyl]-axetamit	0,94 phút; 451,06; điều kiện 3
299	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutylmetoxy)-phenyl]-axetamit	0,90 phút; 437,07; điều kiện 3
300	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutyl)-phenyl]-axetamit	0,89 phút; 406,97; điều kiện 3
301	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-axetamit	0,78 phút; 371,07; điều kiện 3
302	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indol-6-yl)-axetamit	0,77 phút; 371,08; điều kiện 3

303	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-1-metyl-xyclobutylmetoxy)-phenyl]-axetamit	0,89 phút; 452,06; điều kiện 3
304	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutylmetoxy)-phenyl]-axetamit	0,86 phút; 438,07; điều kiện 3
305	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutyl)-phenyl]-axetamit	0,85 phút; 408,13; điều kiện 3
306	N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,66 phút; 441,06; điều kiện 3
307	N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-pyrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-axetamit	0,64 phút; 405,14; điều kiện 3
308	N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)-axetamit	0,80 phút; 389,09; điều kiện 3
309	N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indol-6-yl)-axetamit	0,85 phút; 388,09; điều kiện 3
310	N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-axetamit	0,85 phút; 388,07; điều kiện 3
311	N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-1-metyl-xyclobutylmetoxy)-phenyl]-axetamit	0,95 phút; 468,93; điều kiện 3
312	N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutyl)-phenyl]-axetamit	0,91 phút; 425,10; điều kiện 3
313	N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutylmetoxy)-phenyl]-axetamit	0,92 phút; 455,02; điều kiện 3
314	N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-triflometyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit	0,93 phút; 443,05; điều kiện 3
315	N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(3-flo-oxetan-3-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,77 phút; 403,05; điều kiện 3
316	N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metyl-oxetan-3-yl)-phenyl]-axetamit	0,82 phút; 405,12; điều kiện 3
317	N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metyl-oxetan-3-yl)-phenyl]-axetamit	0,80 phút; 387,15; điều kiện 3
318	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metyl-oxetan-3-yl)-phenyl]-axetamit	0,73 phút; 388,15; điều kiện 3
319	rac-N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-metoxi-etyl)-phenyl]-axetamit	0,83 phút; 393,14; điều kiện 3
320	rac-N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-metoxi-etyl)-phenyl]-axetamit	0,82 phút; 375,16; điều kiện 3

321	N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1,3-dimetyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)-axetamit	0,72 phút; 403,12; điều kiện 3
322	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1,3-dimetyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)-axetamit	0,63 phút; 386,05; điều kiện 3
323	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3-xyclobutyl-1-metyl-1H-indol-5-yl)-axetamit	0,89 phút; 425,19; điều kiện 3
324	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3-isopropyl-1-metyl-1H-indol-5-yl)-axetamit	0,88 phút; 413,19; điều kiện 3
325	2-(3-xyano-1-metyl-1H-indol-5-yl)-N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,75 phút; 396,14; điều kiện 3
326	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-3-triflometyl-1H-indol-5-yl)-axetamit	0,85 phút; 439,09; điều kiện 3
327	N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3-xyclobutyl-1-metyl-1H-indol-5-yl)-axetamit	0,95 phút; 442,11; điều kiện 3
328	N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3-isopropyl-1-metyl-1H-indol-5-yl)-axetamit	0,94 phút; 430,14; điều kiện 3
329	N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3-xyano-1-metyl-1H-indol-5-yl)-axetamit	0,83 phút; 413,15; điều kiện 3
330	N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1,3-dimetyl-1H-indol-6-yl)-axetamit	0,89 phút; 402,05; điều kiện 3
331	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1,3-dimetyl-1H-indol-6-yl)-axetamit	0,82 phút; 385,09; điều kiện 3
332	N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-flo-2-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit	0,89 phút; 451,04; điều kiện 3
333	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-flo-2-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit	0,82 phút; 433,94; điều kiện 3
334	N-(1-(3-xyano-4-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(4-(pentaflor- λ^6 -sulfanyl)phenyl)acetamide	0,91 phút; 460,87; điều kiện 3
335	2-[4-(xyano-dimetyl-metyl)-phenyl]-N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,86 phút; 402,05; điều kiện 3
336	N-(1-((5-xyanopyridin-2-yl)metyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(4-(pentaflor- λ^6 -sulfanyl)phenyl)axetamit	0,85 phút; 444,02; điều kiện 3
337	2-[4-(xyano-dimetyl-metyl)-phenyl]-N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,78 phút; 385,09; điều kiện 3
338	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-triflometyl-phenyl)-axetamit	0,82 phút; 386,01; điều kiện 3
339	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-metyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit	0,86 phút; 430,11; điều kiện 3

340	N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(5-flo-6-pyrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-axetamit	0,67 phút; 423,17; điều kiện 3
341	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(5-flo-6-pyrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-axetamit	0,58 phút; 406,18; điều kiện 3
342	N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-triflometyl-phenyl)-axetamit	0,89 phút; 403,01; điều kiện 3
343	N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-metyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit	0,91 phút; 447,08; điều kiện 3
344	N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-axetamit	0,82 phút; 407,15; điều kiện 3
345	N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutoxy)-phenyl]-axetamit	0,91 phút; 449,04; điều kiện 3
346	N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)-axetamit	0,82 phút; 407,14; điều kiện 3
347	N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-flo-oxetan-3-yl)-phenyl]-axetamit	0,83 phút; 427,11; điều kiện 3
348	N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1,3-dimetyl-1H-indazol-5-yl)-axetamit	0,83 phút; 421,15; điều kiện 3
349	N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,67 phút; 459,03; điều kiện 3
350	N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-triflometyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit	0,94 phút; 461,03; điều kiện 3
351	N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-pyrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-axetamit	0,66 phút; 423,16; điều kiện 3
352	2-(4-tert-Butyl-phenyl)-N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,95 phút; 409,18; điều kiện 3
353	N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit	0,93 phút; 395,18; điều kiện 3
354	2-[4-(1-xyano-xyclopropyl)-phenyl]-N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,77 phút; 383,17; điều kiện 3
355	2-[4-(1-xyano-xyclopropyl)-phenyl]-N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,84 phút; 400,17; điều kiện 3
356	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-hydroxy-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit	0,55 phút; 374,19; điều kiện 3
357	N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-etyl-1H-indazol-5-yl)-axetamit	0,84 phút; 421,14; điều kiện 3
358	N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1,3-dimetyl-1H-indol-5-yl)-axetamit	0,90 phút; 420,14; điều kiện 3

359	N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metoxo-oxetan-3-yl)-phenyl]-axetamit	0,81 phút; 439,10; điều kiện 3
360	N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(oxetan-3-ylmetoxy)-phenyl]-axetamit	0,82 phút; 439,10; điều kiện 3
361	N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-flo-oxetan-3-ylmetoxy)-phenyl]-axetamit	0,84 phút; 457,04; điều kiện 3
362	N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metyl-oxetan-3-ylmetoxy)-phenyl]-axetamit	0,86 phút; 453,07; điều kiện 3
363	N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutylmetoxy)-phenyl]-axetamit	0,93 phút; 473,10; điều kiện 3
364	N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-1-metyl-xyclobutylmetoxy)-phenyl]-axetamit	0,96 phút; 487,01; điều kiện 3
365	N-[1-(6-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-triflometyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit	0,91 phút; 444,08; điều kiện 3
366	N-[1-(6-xyano-5-metyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,63 phút; 438,14; điều kiện 3
367	N-[1-(6-xyano-5-metyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-metyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit	1,40 phút; 444,07; điều kiện 1
368	N-[1-(6-xyano-5-metyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1,3-dimetyl-1H-indazol-5-yl)-axetamit	1,03 phút; 400,13; điều kiện 1
369	N-[1-(6-xyano-5-metyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1,3-dimetyl-1H-indol-5-yl)-axetamit	1,28 phút; 399,09; điều kiện 1
370	N-[1-(6-xyano-5-metyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-etyl-1H-indazol-5-yl)-axetamit	1,07 phút; 400,01; điều kiện 1
371	2-(4-tert-Butyl-phenyl)-N-[1-(6-xyano-5-metyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	1,47 phút; 388,16; điều kiện 1
372	N-[1-(6-xyano-5-metyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-triflometyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit	1,44 phút; 440,01; điều kiện 1
373	N-[1-(6-xyano-5-metyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-pyrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-axetamit	1,10 phút; 402,14; điều kiện 1
374	N-[1-(6-xyano-5-metyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutoxy)-phenyl]-axetamit	1,33 phút; 438,05; điều kiện 1

375	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-metyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit	0,85 phút; 472,20; điều kiện 3
376	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl)-phenyl]-axetamit	0,87 phút; 428,17; điều kiện 3
377	N-[1-(6-xyano-5-metyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-metyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit	0,89 phút; 386,12; điều kiện 3
378	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-axetamit	0,80 phút; 388,18; điều kiện 3
379	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3,3-dimetyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-axetamit	0,80 phút; 388,19; điều kiện 3
380	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofuran-6-yl)-axetamit	0,80 phút; 388,19; điều kiện 3
381	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-metyl-3-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit	0,86 phút; 430,13; điều kiện 3
382	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-flo-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit	0,83 phút; 433,98; điều kiện 3
383	rac-N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((1R*,2R*)-2-triflometyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit	0,87 phút; 426,17; điều kiện 3
384	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-metoxy-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit	0,78 phút; 388,19; điều kiện 3

Ví dụ 385: *N*-[1-(5-xyano-6-diflometyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit và Ví dụ 386: *N*-[1-(5-xyano-4-diflometyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit. Bỏ sung axit trifloaxetic (0,0446 mL, 0,57 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất nêu ở Ví dụ 71 (205 mg, 0,57 mmol) và kẽm diflometansulfinat (355 mg, 1,14 mmol) trong DMSO (3,2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Luperox[®] TBH70X (tert-butyl hydroperoxit; bỏ sung từ từ dung dịch 70% khối lượng trong nước, 0,23 mL, 1,71 mmol) đồng thời khuấy mạnh. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bỏ sung lại kẽm diflometansulfinat (355 mg, 1,14 mmol) và Luperox[®] TBH70X. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 4 đêm. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa CH₂Cl₂ (5 mL) và dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (5 mL). Tách riêng các lớp, và chiết pha nước bằng CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế (cột: Waters XBridge, 30x75 mm, 10 um, UV/MS, điều kiện bazơ) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: *t_R* =

0,90 phút, $MH^+ = 410,18$ and $t_R = 0,89$ phút, $MH^+ = 410,19$ tương ứng (điều kiện 3).

2-(1λ4-Diazenyliden)-1-(3,3-dimetyl-2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)etan-1-on và (rac.)-*2-(1λ4-diazenyliden)-1-(3-metylcroman-7-yl)etan-1-on*. Bổ sung oxalyl clorua, (0,474 mL, 5,54 mmol) và 4 giọt DMF vào hỗn hợp gồm axit 3,3-dimetyl-2,3-dihydrobenzofuran-6-carboxylic (710 mg, 3,69 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) ở $-5\text{ }^\circ C$. Để hỗn hợp ấm đến nhiệt độ trong phòng sau 2 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong chân không (nạp lại với N_2). Hòa tan dầu thu được trong THF (20 mL) và làm lạnh đến $-5\text{ }^\circ C$. Bổ sung (trimetylsilyl)diazometan (2,0 M trong hexan, 4,15 mL, 8,31 mmol) vào và để hỗn hợp ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng FC tự động (Combiflash, heptan $\rightarrow$ EtOAc/heptan 1:3, cột : 80 g, tốc độ dòng: 60 mL/phút), tạo ra hỗn hợp gồm hai sản phẩm nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,80$ phút, $MH^+ = 217,20$ đối với hỗn hợp (điều kiện 3).

etyl 2-(3,3-dimetyl-2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)axetat và (rac.)-*etyl 2-(3-metylcroman-7-yl)axetat*. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa bạc benzoat (178 mg, 0,777 mmol) trong Et_3N (5,0 mL) vào dung dịch chứa hỗn hợp nêu trên (280 mg, 1,29 mmol) trong EtOH (30 mL). Khuấy dung dịch màu đen thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ. Lọc huyền phù màu đen qua Celite. Tắm lọc được rửa bằng EtOAc. Cô đặc dịch lọc trong chân không. Tinh chế phần thô bằng HPLC thu được hai sản phẩm nêu ở đề mục này ở dạng riêng rẽ. LC-MS: $t_R = 0,90$ phút, $MH^+ = 235,22$ and $t_R = 0,90$ phút, tương ứng (điều kiện 3).

Axit (rac.)-2-(3-metylcroman-7-yl)axetic. Bổ sung dung dịch nước NaOH (1M, 0,5 mL) vào dung dịch chứa (rac.)-etyl 2-(3-metylcroman-7-yl)axetat (38 mg, 0,162 mmol) trong DMF (1,00 mL). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Trung hòa dung dịch này bằng axit formic (0,5 mL), lọc và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,74$ phút (điều kiện 3).

5-Bromo-3-flo-2-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)metyl)pyridin. Được điều chế theo quy trình chung 4 với K_2CO_3 (1,87 g, 13,6 mmol), 5-bromo-2-(bromometyl)-3-flopyridin (760 mg, 2,71 mmol), và 5-nitro-1H-pyrazol (313 mg, 2,71 mmol) trong axeton (25 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2 giờ. Chất thô này không được tinh chế. LC-MS: $t_R = 0,78$ phút, $MH^+ = 302,98$ (điều kiện 3).

5-flo-6-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)metyl)nicotinonitril. Bổ sung lần lượt

Zn(CN)₂ (196 mg, 1,67 mmol), Pd₂(dba)₃ (60,7 mg, 0,066 mmol), 1,1'-bis-(diphenylphosphino)-feroxen (45,5 mg, 0,082 mmol) và poly(methylhydrosiloxan) (PMHS) (0,067 mL) vào dung dịch chứa 5-bromo-3-flo-2-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)metyl)pyridin (1,02 g, 3,04 mmol) trong N,N-dimetylaxetamit (6,2 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở 150°C trong điều kiện vi sóng trong 40 phút. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua Celite, và cô đặc dịch lọc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng FC tự động (Combiflash, EtOAc / heptan 0:100 → 40:60, cột 24 g, tốc độ dòng 35 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,70 phút, MH⁺ = 248,17 (điều kiện 3).

6-((3-Amino-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-5-flonicotinonitril. Bổ sung Pd (10 % khối lượng trên than hoạt tính, 52 mg, 0,489 mmol) vào dung dịch chứa 5-flo-6-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)metyl)nicotinonitril (260 mg, 0,899 mmol) trong EtOAc (9,22 mL) trong môi trường N₂. Bình được hút chân không cẩn thận và nạp lại với H₂ (3x). Khuấy huyền phù màu đen ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường H₂ trong 30 giờ. Lọc huyền phù màu đen qua Celite, và tấm lọc Celite được rửa bằng EtOAc. Cô đặc dịch lọc trong chân không. Bổ sung Pd (10 % khối lượng trên than hoạt tính, 52 mg, 0,49 mmol) vào dung dịch chứa phần còn lại nêu trên trong THF (9,22 mL) trong môi trường N₂. Bình được hút chân không cẩn thận và nạp lại với H₂ (3x). Khuấy huyền phù màu đen ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường H₂ qua đêm. Tinh chế phần còn lại bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,40 phút, MH⁺ = 218,16 (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(4-(1-xyano-3,3-difloxylobutyl)phenyl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 1-(4-bromophenyl)-3,3-difloxylobutan-1-carbonitril (WO2012027322, 92,7 mg, 0,337 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoetyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 1,4 mL, 0,70 mmol), Pd₂(dba)₃ (15,4 mg, 0,017 mmol), và X-Phos (8,3 mg, 0,017 mmol) trong THF (2,9 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở 45 °C. Tinh chế phần thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,95 phút, MH⁺ = 308,13 (điều kiện 3).

Axit 2-(4-(1-xyano-3,3-difloxylobutyl)phenyl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ tert-Butyl 2-(4-(1-xyano-3,3-difloxylobutyl)phenyl)axetat (42 mg, 0,13 mmol) trong TFA (0,15 mL) và CH₂Cl₂ (0,15 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 3 giờ ở 0 °C. LC-MS: t_R = 0,74 phút (điều kiện 3).

2-Bromo-3-flo-6-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)metyl)pyridin. Được điều chế theo quy trình chung 4 với K₂CO₃ (2,01 g, 14,6 mmol), 2-bromo-6-(bromometyl)-3-

flopyridin (799 mg, 2,91 mmol), và 5-nitro-1H-pyrazol (336 mg, 2,91 mmol) trong axeton (26 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2 giờ. Chất thô này không được tinh chế. LC-MS: $t_R = 0,80$ (điều kiện 3).

3-flo-6-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)methyl)picolinonitril. Bổ sung lần lượt $Zn(CN)_2$ (226 mg, 1,93 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (70,1 mg, 0,0766 mmol), 1,1'-bis-(diphenylphosphino)-feroxen (52,6 mg, 0,0948 mmol), và poly(methylhydrosiloxan) (PMHS) (0,077 mL) vào dung dịch chứa 2-bromo-3-flo-6-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)methyl)pyridin (1,13 g, 3,51 mmol) trong N,N-dimetylaxetamit (7,2 mL). Khuấy hỗn hợp ở 150°C trong lò vi sóng trong 40 phút. Lọc hỗn hợp qua đệm Celite, và đệm Celite được rửa bằng EtOAc. Cô đặc dịch lọc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng FC tự động (Combiflash, EtOAc/heptan 0:100 → 30:70, cột 24 g, tốc độ dòng 35 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,74$, $MH^+ = 248,20$ (điều kiện 3).

6-((3-Amino-1H-pyrazol-1-yl)methyl)-3-flopicolinonitril. Bổ sung Pd (10 % khối lượng trên than hoạt tính, 64 mg, 0,56 mmol) vào dung dịch chứa 3-flo-6-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)methyl)picolinonitril (320 mg, 1,08 mmol) trong EtOAc (11,1 mL) trong môi trường N_2 . Bình được hút chân không cẩn thận và nạp lại với H_2 (3x). Khuấy huyền phù màu đen ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường H_2 qua đêm. Lọc huyền phù màu đen qua *Celite*, và đệm *Celite* được rửa bằng EtOAc. Cô đặc dịch lọc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,48$ phút, $MH^+ = 218,18$ (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(3-xyano-4-isobutylphenyl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 5-bromo-2-isobutylbenzonitril (136 mg, 0,57 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoetyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et_2O , 1,24 mL, 0,62 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (26,2 mg, 0,0286 mmol), và Q-Phos (41,1 mg, 0,0571 mmol) trong dioxan (1,5 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 30 phút ở 85 °C. Tinh chế bằng FC tự động (Combiflash, EtOAc/heptan 0:100 → 60:40) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 1,00$ phút, $MH^+ = 273,97$ (điều kiện 4).

Axit 2-(3-xyano-4-isobutylphenyl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ tert-butyl 2-(3-xyano-4-isobutylphenyl)axetat (33 mg, 0,12 mmol) trong HCl (4M trong dioxan, 7 mL) và CH_2Cl_2 (1,4 mL) Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. LC-MS: $t_R = 0,73$ phút (điều kiện 3).

Các hợp chất nêu trong các ví dụ sau đây được điều chế theo quy trình chung 3,

từ các axit carboxylic và aminopyrazol thích hợp:

Ví dụ số	Tên	LC-MS (t_R ; MH^+ ; điều kiện)
387	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3,3-dimetyl-2,3-dihydro-benzofuran-6-yl)-axetamit	0,81 phút; 388,19; điều kiện 3
388	rac-N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3-metyl-chroman-7-yl)-axetamit	0,81 phút; 388,17; điều kiện 3
389	N-[1-(5-xyano-3-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-triflometyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit	0,89 phút; 444,07; điều kiện 3
390	2-[4-(1-xyano-3,3-diflo-xyclobutyl)-phenyl]-N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,81 phút; 433,01; điều kiện 3
391	N-[1-(6-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-metyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit	0,89 phút; 448,08; điều kiện 3
392	2-(3-xyano-4-isobutyl-phenyl)-N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,86 phút; 399,17; điều kiện 3
393	2-(3-xyano-4-isobutyl-phenyl)-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,94 phút; 409,16; điều kiện 3

Ví dụ 394: N-[1-(5-Azetidin-1-yl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit. Bổ sung azetidine (0,04 mL, 0,57 mmol) vào hỗn hợp đã được loại khí gồm hợp chất nêu ở ví dụ 94 (80 mg, 0,192 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (17,5 mg, 0,02 mmol), RuPhos (17,9 mg, 0,04 mmol), NaOtBu (37 mg, 0,38 mmol), và rây phân tử (bột 4A, 100 mg) trong toluen (2,00 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong lọ đậy nắp ở 95 °C trong 17 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,74 phút, MH^+ = 390,20 (điều kiện 3).

Ví dụ 395: 2-(4-Isopropyl-phenyl)-N-[1-(5-pyrolidin-1-yl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit. Bổ sung pyrolidin (0,05 mL, 0,57 mmol) vào hỗn hợp đã được loại khí gồm hợp chất nêu ở ví dụ 94 (80 mg, 0,192 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (17,5 mg, 0,02 mmol), RuPhos (17,9 mg, 0,04 mmol), NaOtBu (37 mg, 0,38 mmol), và rây phân tử (4A powder, 100 mg) trong toluen (2,00 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong lọ đậy nắp ở 110 °C trong 17 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng HPLC thu được

hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,75$ phút, $MH^+ = 404,23$ (điều kiện 3).

Ví dụ 396: N-{1-[5-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-2-ylmetyl]-1H-pyrazol-3-yl}-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit. Bổ sung 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (57,6 mg, 0,57 mmol) vào hỗn hợp đã được loại khí gồm hợp chất nêu ở ví dụ 94 (80 mg, 0,192 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (17,5 mg, 0,02 mmol), RuPhos (17,9 mg, 0,04 mmol), NaOtBu (37 mg, 0,38 mmol), và rây phân tử (4A powder, 100 mg) trong toluen (2,00 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong lọ đậy nắp ở 110 °C trong 17 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,78$ phút, $MH^+ = 440,17$ (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(4-(xyclopropylmethoxy)-3-(triflometoxy)phenyl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 4-bromo-1-(xyclopropylmethoxy)-2-(triflometoxy)benzen (146 mg, 0,47 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoetyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et_2O , 1,04 mL, 0,52 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (22 mg, 0,020 mmol), và Q-Phos (34 mg, 0,050 mmol) trong dioxan (1,5 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 1 giờ ở 85 °C. Tinh chế bằng FC tự động (Combiflash, EtOAc/heptan 0:100 → 60:40) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 1,04$ phút, $MH^+ = 223,23$ (điều kiện 4).

Axit 2-(4-(xyclopropylmethoxy)-3-(triflometoxy)phenyl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ tert-butyl 2-(4-(xyclopropylmethoxy)-3-(triflometoxy)phenyl)axetat (30 mg, 0,087 mmol) trong HCOOH (0,60 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng.

4-Bromo-5-flo-2-metylpyridin 1-oxit. Bổ sung từng phần 5-flo-2-metyl-4-nitropyridin 1-oxit (2500 mg, 14,5 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axetyl bromua (10,7 mL, 143 mmol) trong AcOH (22,3 mL). Khuấy hỗn hợp trong 2,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Đổ hỗn hợp cẩn thận vào đá, và bổ sung cẩn thận K_2CO_3 rắn vào làm nhiều phần. Chiết lớp nước bằng EtOAc (95 mL) và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (20 mL). Làm bão hòa lớn nước kết hợp bằng NaCl, và bổ sung CH_2Cl_2 / iPrOH 3/1 (100 mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Tách riêng các lớp, và chiết pha nước bằng CH_2Cl_2 / iPrOH 3/1 (2 x 100 mL) và CH_2Cl_2 (1 x 200 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp bằng $MgSO_4$, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,51$ phút, $MH^+ = 206,06$ (điều kiện 3).

(4-Bromo-5-flopyridin-2-yl)metyl axetat. Bổ sung 4-bromo-5-flo-2-

methylpyridin 1-oxit (2,98 g, 13,6 mmol) vào Ac_2O (7,39 mL, 77,5 mmol) ở 120°C . Khuấy dung dịch thu được ở 120°C trong 5 phút, và ở nhiệt độ hồi lưu trong 30 phút. Để hỗn hợp nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng, và đổ vào đá (57 g). Trung hòa hỗn hợp bằng NaHCO_3 . Bổ sung Et_2O (60 mL), và tách riêng các lớp. Chiết pha nước bằng Et_2O (2 x 30 mL), và rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng FC tự động (Combiflash, EtOAc / heptan 0:100 $\rightarrow$ 30:70, cột 80 g, tốc độ dòng 60 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,73$ phút, $\text{MH}^+ = 248,08$ (điều kiện 3).

(4-Bromo-5-flopyridin-2-yl)metanol. Bổ sung K_2CO_3 (25,9 mg, 0,187 mmol) vào dung dịch chứa (4-bromo-5-flopyridin-2-yl)methyl axetat (1680 mg, 5,82 mmol) trong MeOH (7,8 mL). Khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung tiếp K_2CO_3 (1674 mg, 12,1 mmol, 2,082 đương lượng) vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung nước (16 mL) vào, và trung hòa hỗn hợp bằng dung dịch nước AcOH 5%. CH_2Cl_2 được bổ sung, và tách riêng các lớp. Chiết pha nước bằng CH_2Cl_2 (2x), và rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,55$ phút, $\text{MH}^+ = 206,06$ (điều kiện 3).

4-Bromo-2-(bromometyl)-5-flopyridin. Bổ sung PBr_3 (0,389 mL, 4,14 mmol) vào hỗn hợp đã được làm ấm (50°C) gồm (4-bromo-5-flopyridin-2-yl)metanol (810 mg, 3,76 mmol) trong DMF (4,8 mL). Khuấy hỗn hợp ở 50°C trong 1,5 giờ. Để hỗn hợp nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (240 mL) và bazơ hóa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa. Bổ sung EtOAc , và tách riêng các lớp. Chiết lớp nước bằng EtOAc (2x), và rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: $t_R = 0,78$ phút, $\text{MH}^+ = 269,97$ (điều kiện 3).

4-Bromo-5-flo-2-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)metyl)pyridin. Được điều chế theo quy trình chung 4 với K_2CO_3 (2,38 g, 17,3 mmol), 4-bromo-2-(bromometyl)-5-flopyridin (952 mg, 3,45 mmol), và 5-nitro-1H-pyrazol (399 mg, 3,45 mmol) trong axeton (31 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 3 giờ. Chất thô không được tinh chế. LC-MS: $t_R = 0,78$, $\text{MH}^+ = 301,02$ (điều kiện 3).

5-flo-2-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)metyl)isonicotinonitril. Bổ sung lần lượt $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (268 mg, 2,28 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (83 mg, 0,091 mmol), 1,1'-bis-(diphenylphosphino)-feroxen (62,3 mg, 0,112 mmol) và poly(methylhydrosiloxan)

(0,091 mL) vào dung dịch chứa 4-bromo-5-flo-2-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)metyl)pyridin (1,38 g, 4,15 mmol) trong N,N-Dimethylacetamid (8,5 mL). Khuấy hỗn hợp ở 150°C trong lò vi sóng trong 40 phút. Lọc hỗn hợp qua đệm Celite, và rửa đệm này bằng EtOAc. Cô đặc dịch lọc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng FC tự động (Combiflash, EtOAc / heptan 0:100 → 70:30, cột 24 g, tốc độ dòng 35 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,72 (điều kiện 3).

2-((3-Amino-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-5-floisonicotinonitril. Bổ sung Pd trên than hoạt tính (10 % khối lượng, 163 mg, 1,53 mmol) vào dung dịch chứa 5-flo-2-((3-nitro-1H-pyrazol-1-yl)metyl)isonicotinonitril (815 mg, 2,35 mmol) trong EtOAc (24 mL). Bình được hút chân không cẩn thận và nạp lại với H₂ (3x). Khuấy huyền phù màu đen ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường H₂ qua đêm. Lọc huyền phù màu đen qua Celite. Rửa đệm Celite bằng EtOAc. Cô đặc dịch lọc trong chân không. Tinh chế khoảng 300 mg phần còn lại bằng HPLC. Kết hợp các phân đoạn thu được và bổ sung CH₂Cl₂ vào. Tách riêng các lớp, và chiết pha nước bằng CH₂Cl₂ (2x). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp bằng MgSO₄, lọc, và cô đặc dung môi trong chân không để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,45, MH^+ = 218,18 (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(4-(1-xyanoxycyclopropyl)-3-(triflometyl)phenyl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 1-(4-bromo-2-(triflometyl)phenyl)xyclopropan-1-carbonitril (WO2006018725, 170 mg, 0,59 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoetyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 1,28 mL, 0,64 mmol), Pd₂(dba)₃ (27 mg, 0,029 mmol), và Q-Phos (42 mg, 0,059 mmol) trong dioxan (1,5 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 1 giờ ở 85 °C. Tinh chế bằng FC tự động (Combiflash, EtOAc/heptan 0:100 → 50:50) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,91 phút, MH^+ = 326,04 (điều kiện 4).

Axit 2-(4-(1-xyanoxycyclopropyl)-3-(triflometyl)phenyl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ *tert*-butyl 2-(4-(1-xyanoxycyclopropyl)-3-(triflometyl)phenyl)axetat (36 mg, 0,11 mmol) trong TFA (0,36 mL) và CH₂Cl₂ (0,35 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2,5 giờ ở 0 °C. LC-MS: t_R = 0,65 (điều kiện 4).

Metyl 2-(3-metyl-4-(3,3,3-triflopropoxy)phenyl)axetat. Bổ sung Cs₂CO₃ (470 mg, 1,44 mmol) vào dung dịch chứa metyl este của axit 2-(4-hydroxy-3-metylphenyl)axetic (200 mg, 1,11 mmol) trong DMF (3 mL). Làm lạnh hỗn hợp đến 0 °C, và bổ sung nhỏ giọt 3,3,3-triflopropyl metansulfonat (853 mg, 4,44 mmol). Khuấy hỗn hợp qua đêm đồng thời làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung tiếp Cs₂CO₃ (1,88 g, 5,76 mmol) và 3,3,3-triflopropyl metansulfonat (853 mg, 4,44 mmol) vào.

Khuấy hỗn hợp qua đêm. Bỏ sung nước vào, chiết hỗn hợp bằng EtOAc (2 x). Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng FC (EtOAc / heptan 10:90 → 20:80 → 25:75 → 50:50 → 75:25 → 100:0) thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Axit 2-(3-metyl-4-(3,3,3-triflopropoxy)phenyl)axetic. Bỏ sung dung dịch nước NaOH 1M (0,23 mL) vào dung dịch chứa metyl 2-(3-metyl-4-(3,3,3-triflopropoxy)phenyl)axetat (50,0 mg, 0,18 mmol) trong THF (1,00 mL) và MeOH (0,15 mL). Khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và loại bỏ các chất bay hơi hữu cơ trong chân không. Pha loãng phần còn lại bằng nước và rửa bằng EtOAc (1x). Axit hóa lớp nước bằng dung dịch nước HCl 1M. Chiết hỗn hợp bằng CH₂Cl₂ (3x). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này.

4-Bromo-2-xyclopropyl-1-(2,2,2-trifloetoxy)benzen. Bỏ sung Cs₂CO₃ (550 mg, 1,69 mmol) và 1,1,1-triflo-2-iodoetan (0,555 mL, 5,63 mmol) vào dung dịch chứa 4-bromo-2-xyclopropylphenol (240 mg, 1,13 mmol) trong DMF (5 mL). Khuấy hỗn hợp trong 2 giờ ở 90 °C, và để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Bỏ sung nước vào, chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3 x). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần thô bằng FC tự động (Combiflash, EtOAc / heptan 1:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

tert-Butyl 2-(3-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 4-bromo-2-xyclopropyl-1-(2,2,2-trifloetoxy)benzen (144 mg, 0,488 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoetyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 2,20 mL, 1,10 mmol), Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0,024 mmol), và Q-Phos (23 mg, 0,049 mmol) trong dioxan (3,0 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở 85 °C. Tinh chế bằng FC tự động (Combiflash, EtOAc/heptan 0:100 → 50:50) thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Axit 2-(3-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ tert-butyl 2-(3-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl)axetat (30 mg, 0,091 mmol) trong HCOOH (0,80 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. LC-MS: t_R = 0,77 (điều kiện 4).

tert-Butyl 2-(3-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 4-bromo-2-metyl-1-(triflometoxy)benzen (300 mg, 1,18 mmol), (2-

(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 3,40 mL, 1,70 mmol), Pd₂(dba)₃ (54 mg, 0,059 mmol), và Q-Phos (56 mg, 0,118 mmol) trong dioxan (3,0 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở 85 °C. Tinh chế bằng FC tự động (Combiflash, EtOAc/heptan 0:100 → 100:0) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 1,02 (điều kiện 4).

Axit 2-(3-Metyl-4-(triflometoxy)phenyl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ tert-butyl 2-(3-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)axetat (32 mg, 0,11 mmol) trong HCOOH (0,80 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. LC-MS: t_R = 0,77 (điều kiện 4).

4-Bromo-2-etyl-1-(2,2,2-trifloetoxy)benzen. Bỏ sung Cs₂CO₃ (632 mg, 1,94 mmol) vào dung dịch chứa 4-bromo-2-etylphenol (300 mg, 1,49 mmol) trong DMF (3 mL). Làm lạnh hỗn hợp đến 0 °C, và bỏ sung 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (0,215 mL, 1,49 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp trong 90 phút đồng thời để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Bỏ sung nước vào, chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3 x). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,99 (điều kiện 3).

tert-Butyl 2-(3-etyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl)axetat. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 4-bromo-2-etyl-1-(2,2,2-trifloetoxy)benzen (100 mg, 0,353 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et₂O, 1,40 mL, 0,70 mmol), Pd₂(dba)₃ (16 mg, 0,018 mmol), và X-Phos (17 mg, 0,035 mmol) trong dioxan (3,0 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở 85 °C. Tinh chế bằng FC tự động (Combiflash, EtOAc/heptan 0:100 → 80:20) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 1,02 (điều kiện 4).

Axit 2-(3-etyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl)axetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ tert-butyl 2-(3-etyl-4-(triflometoxy)phenyl)axetat (86 mg, 0,27 mmol) trong HCOOH (2,0 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. LC-MS: t_R = 0,77 (điều kiện 4).

5-Bromo-1,3-dimetyl-2-(2,2,2-trifloetoxy)benzen. Bỏ sung Cs₂CO₃ (632 mg, 1,94 mmol) vào dung dịch chứa 4-bromo-2,6-xylenol (300 mg, 1,49 mmol, 1 đương lượng) trong DMF (3 mL). Làm lạnh hỗn hợp đến 0 °C, và bỏ sung 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (0,215 mL, 1,49 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp qua đêm đồng thời làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Bỏ sung nước vào, chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3 x).

Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân thô bằng FC tự động (Combiflash, EtOAc / heptan 0:100 $\rightarrow$ 100:0) thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

tert-Butyl 2-(3,5-dimethyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)acetate. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 5-bromo-1,3-dimethyl-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzen (100 mg, 0,353 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et_2O , 1,40 mL, 0,70 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16 mg, 0,018 mmol), và X-Phos (17 mg, 0,035 mmol) trong dioxan (3,0 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở 85 °C. Tinh chế bằng FC tự động (Combiflash, EtOAc/heptan 0:100 $\rightarrow$ 80:20) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 1,01 (điều kiện 4).

Axit 2-(3,5-dimethyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)acetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ *tert*-butyl 2-(3,5-dimethyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)acetate (96 mg, 0,30 mmol) trong HCOOH (2,2 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. LC-MS: t_R = 0,76 (điều kiện 4) .

tert-Butyl 2-(5-methyl-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-3-yl)acetate. Được điều chế theo quy trình chung 6 từ 5-bromo-3-methyl-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin (334 mg, 1,17 mmol), (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (0,5M trong Et_2O , 3,40 mL, 1,70 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (54 mg, 0,058 mmol), và X-Phos (56 mg, 0,117 mmol) trong dioxan (3,0 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn qua đêm ở 85 °C. Tinh chế bằng FC tự động (Combiflash, EtOAc/heptan 0:100 $\rightarrow$ 80:20) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: t_R = 0,97 (điều kiện 4).

Axit 2-(5-methyl-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-3-yl)acetic. Được điều chế theo quy trình chung 7 từ *tert*-butyl 2-(5-methyl-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-3-yl)acetate (92 mg, 0,30 mmol) trong HCOOH (2,2 mL). Phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 2,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. LC-MS: t_R = 0,70 (điều kiện 4) .

Các hợp chất nêu trong các ví dụ sau đây được điều chế theo quy trình chung 3, từ các axit carboxylic và aminopyrazol thích hợp:

Ví dụ số	Tên	LC-MS (t_R ; MH^+ ; điều kiện)
397	N-[1-(5-cyano-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-cyclopropylmethoxy-3-trifluoromethoxy-phenyl)-acetamid	0,90 phút; 472,01; điều kiện 3

398	2-(4-xyclopropylmethoxy-3-triflometoxy-phenyl)-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,97 phút; 481,76; điều kiện 3
399	N-[1-(4-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-metyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit	0,88 phút; 448,06; điều kiện 3
400	2-(4-tert-Butyl-phenyl)-N-[1-(4-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,90 phút; 392,18; điều kiện 3
401	N-[1-(4-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit	0,88 phút; 378,16; điều kiện 3
402	N-[1-(4-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-triflometyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit	0,90 phút; 444,07; điều kiện 3
403	2-[4-(1-xyano-xyclopropyl)-3-triflometyl-phenyl]-N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,71 phút; 451,04; điều kiện 4
404	2-[4-(1-xyano-xyclopropyl)-3-triflometyl-phenyl]-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	0,82 phút; 460,99; điều kiện 4
405	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-metyl-4-(3,3,3-triflo-propoxy)-phenyl]-axetamit	0,78 phút; 444,10; điều kiện 4
406	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-xyclopropyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit	0,80 phút; 456,01; điều kiện 4
407	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3-metyl-4-triflometoxy-phenyl)-axetamit	0,78 phút; 416,10; điều kiện 4
408	N-[1-(6-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-xyclopropyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit	0,84 phút; 473,76; điều kiện 4
409	N-[1-(4-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-xyclopropyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit	0,83 phút; 473,89; điều kiện 4
410	N-[1-(6-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3-metyl-4-triflometoxy-phenyl)-axetamit	0,83 phút; 433,94; điều kiện 4
411	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-etyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit	0,80 phút; 444,07; điều kiện 4

412	N-[1-(6-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-etyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit	0,85 phút; 462,03; điều kiện 4
413	N-[1-(4-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-etyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit	0,84 phút; 461,97; điều kiện 4
414	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3,5-dimetyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit	0,79 phút; 444,05; điều kiện 4
415	N-[1-(6-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3,5-dimetyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit	0,84 phút; 462,05; điều kiện 4
416	N-[1-(4-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3,5-dimetyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit	0,82 phút; 461,94; điều kiện 4
417	N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[5-metyl-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,75 phút; 431,04; điều kiện 4
418	N-[1-(6-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[5-metyl-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,80 phút; 448,93; điều kiện 4
419	N-[1-(4-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[5-metyl-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-pyridin-3-yl]-axetamit	0,79 phút; 449,01; điều kiện 4
420	N-[1-(6-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-metyl-4-(3,3,3-triflo-propoxy)-phenyl]-axetamit	0,82 phút; 461,98; điều kiện 4
421	N-[1-(4-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-metyl-4-(3,3,3-triflo-propoxy)-phenyl]-axetamit	0,81 phút; 462,03; điều kiện 4

Phương pháp in vitro – Xác định lưu lượng kênh canxi bằng phương pháp phân tích FLIPR.

Các tế bào HEK293 biểu hiện tái tổ hợp cấu trúc dưới phân tử alpha-1G (Cav3.2) thuộc kênh canxi kiểu T phụ thuộc điện áp hoặc cấu trúc dưới phân tử alpha-1C (Cav1,2) thuộc kênh canxi kiểu L phụ thuộc điện áp được phân tích lưu lượng canxi bằng cách sử dụng thuốc nhuộm chỉ thị canxi Fluo-4-AM (Molecular Devices) và công nghệ FLIPR (Thiết bị đọc đĩa hình ảnh huỳnh quang - Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Devices) (Xie X, Van Deusen AL, Vitko I, Babu DA, Davies LA, Huynh N, Cheng H, Yang N, Barrett PQ, Perez-Reyes E. Validation of high throughput screening assays against three subtypes of Ca(v)3 T-type channels using

molecular and pharmacologic approaches. Assay and Drug Development Technologies 2007, 5(2), 191-203). Tế bào HEK293 biểu hiện tái tổ hợp Cav3.2 được giữ trong môi trường sinh trưởng DMEM (Life Technologies) được bổ sung với 10 % huyết thanh bào thai bò (FBS), 100 U/ml penicilin (Life Technologies), 100 µg/ml streptomycin (Life Technologies) và 1 mg/ml G418 (Life Technologies). Tế bào HEK293 biểu hiện tái tổ hợp Cav1.2 được giữ trong môi trường sinh trưởng DMEM (Life technologies) được bổ sung với 10 % FBS, 0,1 mg/ml G418 (Life Technologies), 0,1 mg/ml hygromycin (Life Technologies) và 40 µg/ml zeocin (Life Technologies).

Rửa các tế bào một lần bằng PBS, sau đó phân ly trong 0,25 % trypsin/EDTA (Life Technologies) và được cấy vào đĩa đáy trong suốt, màu đen, 384 lỗ phủ poly-D-lysine (BD Biosciences) ở mật độ 30.000 tế bào/lỗ. Ủ các đĩa đã cấy qua đêm ở 37°C.

Ngay trước khi tiến hành thử nghiệm, loại bỏ môi trường và xử lý các tế bào trong 1 giờ ở 37°C bằng dung dịch đệm nạp chứa HBSS 1X (137 mM NaCl; 5,4 mM KCl; 0,25 mM Na₂HPO₄; 1,3 mM CaCl₂; 0,4 mM MgSO₄; 0,5 mM MgCl₂; 0,4 mM KH₂PO₄, pH 7,4), 0,375 g/L NaHCO₃, 20 mM Hepes, có bổ sung 3 µM Fluo-4-AM và 0,15 % Pluronic (Life Technologies). Tiếp theo, các tế bào được rửa ba lần bằng dung dịch đệm thử nghiệm (HBSS 1X; 0,375 g/L NaHCO₃; 20 mM Hepes; 1 % FBS; pH 7,4) và để yên trong 50 µl dung dịch đệm rửa trong 30 phút.

Dung dịch gốc chứa hợp chất thử nghiệm được điều chế ở nồng độ 10 mM trong DMSO. Đối với thử nghiệm Cav3.2, các dung dịch pha loãng theo dãy nồng độ chứa các hợp chất được điều chế trong dung dịch đệm TEAC (100 mM tetraethylamoni clorua; 20 mM Hepes; 2,5 mM CaCl₂; 5 mM KCl; 1 mM MgCl₂; 1 % FBS; pH 7,2), đối với thử nghiệm Cav1.2, các dung dịch pha loãng theo dãy nồng độ được điều chế trong dung dịch đệm thử nghiệm. Các hợp chất thử nghiệm được bổ sung vào tế bào để tạo ra sự pha loãng 3 lần, nằm trong khoảng từ 10 µM đến 0,05 nM. Ủ các hợp chất với tế bào trong 3 phút và lượng Ca²⁺ đi vào được kích thích bằng cách bổ sung CaCl₂ đến nồng độ cuối 10 mM (thử nghiệm Cav3.2) hoặc bằng cách bổ sung KCl đến nồng độ cuối 20 mM (thử nghiệm Cav1.2). Động học của quá trình gia tăng sự phát huỳnh quang được ghi lại đối với mỗi lỗ và diện tích dưới vết huỳnh quang đối với mỗi nồng độ hợp chất được dùng để xây dựng đường cong ức chế bằng cách sử dụng phương pháp phân tích đường cong đáp ứng nồng độ sigma hồi quy không tuyến tính với phần mềm nội bộ. Các giá trị IC₅₀ được tính toán và là nồng độ hợp chất cần để ức chế 50% tín hiệu thu được với sự có mặt của chất dẫn thuốc thay cho hợp chất

thử nghiệm. Tương tự, các hoạt tính đối kháng (các giá trị IC_{50}) của tất cả các hợp chất được nêu làm ví dụ đã được xác định đối với kênh Cav3.1 và kênh Cav3.3. Các hoạt tính đối kháng (giá trị IC_{50}) của tất cả các hợp chất được nêu làm ví dụ nằm trong khoảng từ 0,3 đến 1210 nM đối với Cav3.1; và nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1280 nM đối với Cav3.3.

Trong bảng dưới đây thể hiện các giá trị IC_{50} được tạo ra đối với kênh Cav3.2.

Ví dụ	IC_{50}	Ví dụ	IC_{50}	Ví dụ	IC_{50}	Ví dụ	IC_{50}
1	14	107	338	213	31	319	66
2	4,1	108	322	214	164	320	99
3	12	109	22	215	599	321	91
4	82	110	14	216	269	322	856
5	20	111	1330	217	15	323	36
6	6,6	112	21	218	79	324	31
7	7,9	113	4,8	219	14	325	893
8	47	114	14	220	3,1	326	33
9	12	115	57	221	5,0	327	37
10	10	116	75	222	117	328	33
11	5,4	117	332	223	8,4	329	80
12	20	118	97	224	21	330	4,8
13	133	119	137	225	13	331	9,6
14	650	120	6,7	226	25	332	600
15	374	121	68	227	4,3	333	2790
16	10	122	19	228	44	334	21
17	12	123	1270	229	3,8	335	20
18	25	124	9,9	230	255	336	34
19	10	125	64	231	21	337	168
20	5,1	126	3,4	232	5,8	338	61
21	3,4	127	27	233	8,1	339	7,0
22	5,0	128	9,7	234	6	340	8,5
23	6,4	129	128	235	42	341	64
24	13	130	293	236	18	342	40
25	64	131	88	237	6,1	343	4,5
26	5,4	132	51	238	32	344	52

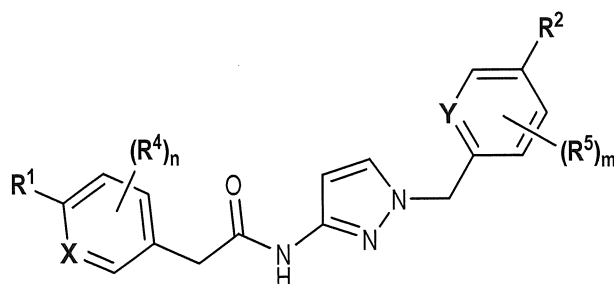
27	61	133	191	239	2,4	345	34
28	8,0	134	428	240	11	346	159
29	25	135	247	241	34	347	85
30	8,6	136	1570	242	39	348	29
31	4,0	137	313	243	37	349	23
32	7,6	138	756	244	33	350	69
33	101	139	36	245	30	351	65
34	91	140	176	246	705	352	22
35	43	141	35	247	2590	353	30
36	160	142	185	248	1810	354	248
37	29	143	19	249	295	355	26
38	39	144	160	250	127	356	327
39	49	145	44	251	303	357	34
40	16	146	136	252	56	358	20
41	38	147	13	253	57	359	212
42	19	148	7,6	254	100	360	360
43	82	149	85	255	52	361	80
44	372	150	682	256	251	362	117
45	33	151	649	257	76	363	51
46	26	152	1160	258	934	364	62
47	37	153	21	259	4,1	365	18
48	138	154	78	260	3,1	366	147
49	9,2	155	70	261	15	367	10
50	11	156	179	262	155	368	301
51	16	157	34	263	97	369	64
52	2,6	158	11	264	5,4	370	578
53	6,7	159	1180	265	15	371	13
54	28	160	29	266	6,6	372	38
55	33	161	258	267	90	373	349
56	46	162	64	268	35	374	107
57	14	163	345	269	162	375	9,9
58	285	164	568	270	51	376	20
59	136	165	13	271	3,4	377	25
60	4,7	166	86	272	7,5	378	249

61	3,4	167	21	273	35	379	658
62	3,8	168	113	274	133	380	214
63	38	169	104	275	14	381	54
64	80	170	191	276	188	382	114
65	74	171	980	277	15	383	36
66	19	172	15	278	18	384	128
67	3,4	173	188	279	275	385	44
68	4,8	174	319	280	138	386	69
69	16	175	17	281	21	387	122
70	11	176	67	282	12	388	30
71	60	177	18	283	9,5	389	506
72	46	178	99	284	3070	390	47
73	7,9	179	2500	285	208	391	2,1
74	14	180	33	286	393	392	101
75	5,2	181	272	287	9480	393	51
76	6,1	182	65	288	4,7	394	126
77	9,1	183	530	289	23	395	315
78	275	184	490	290	39	396	369
79	218	185	7,7	291	80	397	44
80	92	186	41	292	6,5	398	39
81	131	187	15	293	6,6	399	60
82	33	188	60	294	22	400	49
83	26	189	88	295	308	401	126
84	18	190	21	296	17	402	106
85	301	191	93	297	20	403	97
86	140	192	133	298	43	404	14
87	157	193	78	299	37	405	18
88	109	194	61	300	7,5	406	15
89	61	195	47	301	71	407	25
90	75	196	176	302	39	408	8,5
91	23	197	54	303	51	409	43
92	48	198	16	304	118	410	17
93	39	199	74	305	29	411	7,8
94	8,3	200	67	306	17	412	5,3

95	99	201	30	307	42	413	30
96	53	202	16	308	263	414	6,4
97	31	203	1260	309	27	415	4,9
98	38	204	79	310	13	416	17
99	48	205	288	311	81	417	37
100	60	206	50	312	10	418	94
101	925	207	5,3	313	45	419	9430
102	7050	208	88	314	32	420	8,7
103	145	209	53	315	240	421	41
104	4520	210	8,0	316	36		
105	31	211	3,1	317	56		
106	15	212	35	318	378		

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



Công thức (I),

trong đó:

X là nguyên tử cacbon thuộc vòng hoặc nguyên tử nitơ thuộc vòng;

• R^1 là

- (C_{2-6}) alkyl;
- (C_{2-4}) alkyl được thế một lần bằng xyano, hoặc (C_{1-3}) alkoxy;
- (C_{1-4}) floalkyl;
- (C_{1-3}) floalkoxy;
- pentafluoro-sulfanyl;
- (C_{3-6}) xycloalkyl- L^1 - trong đó
 - (C_{3-6}) xycloalkyl đã nêu tùy ý chứa một nguyên tử oxy thuộc vòng; trong đó (C_{3-6}) xycloalkyl đã nêu không được thế, hoặc được thế một lần bằng flo, (C_{1-3}) alkyl, (C_{1-3}) alkoxy, hydroxy, xyano, hoặc (C_{1-3}) floalkyl, hoặc được thế hai lần bằng flo, hoặc được thế ba lần bằng hai phần tử thế flo và một phần tử thế được chọn từ (C_{1-3}) alkyl và xyano; và
 - liên kết L^1 là liên kết trực tiếp, (C_{1-2}) alkylen, oxy, hoặc (C_{1-2}) alkylen-oxy;
- heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, độc lập tùy ý được thế một lần bằng (C_{1-3}) alkyl;
- $-NR^{11}R^{12}$, trong đó
 - R^{11} và R^{12} độc lập là hydro, (C_{1-3}) alkyl, (C_{2-3}) floalkyl, (C_{3-6}) xycloalkyl, (C_{3-6}) xycloalkyl được thế một hoặc hai lần bằng flo, (C_{3-6}) xycloalkyl- (C_{1-3}) alkyl, (C_{1-3}) alkoxy- (C_{2-3}) alkyl;
 - hoặc R^{11} và R^{12} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo

thành vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế một hoặc hai lần bằng flo;
nhóm 2-oxo-pyrolidinyl; hoặc nhóm morpholinyl;

và $(R^4)_n$ là một hoặc hai phần tử thế tùy ý độc lập được chọn từ (C_{1-4}) alkyl, (C_{3-6}) xycloalkyl, (C_{1-4}) alkoxy, (C_{1-3}) floalkyl, (C_{1-3}) floalkoxy, halogen, và xyano;

- hoặc R^1 cùng với $(R^4)_n$ tạo thành vòng không thơm có 5 hoặc 6 cạnh mà được ngưng tụ với vòng phenyl/pyridin; trong đó vòng có 5 hoặc 6 cạnh này tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy và nitơ; trong đó vòng không thơm có 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ đã nêu độc lập tùy ý còn được thế một lần bằng oxo hoặc (C_{1-3}) alkyl; được thế hai lần bằng (C_{1-3}) alkyl; hoặc được thế hai, ba hoặc bốn lần trong đó một phần tử thế là oxo và các phần tử thế còn lại là (C_{1-3}) alkyl;
- hoặc R^1 cùng với $(R^4)_n$ tạo thành vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh mà được ngưng tụ với vòng phenyl/pyridin; trong đó vòng có 5 hoặc 6 cạnh này tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, trong đó vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh được ngưng tụ này độc lập tùy ý được thế một hoặc hai lần nữa trong đó các phần tử thế độc lập được chọn từ (C_{1-3}) alkyl, (C_{3-6}) xycloalkyl, (C_1) floalkyl, hoặc xyano;
- hoặc R^1 là metyl, hoặc halogen; và $(R^4)_n$ là một phần tử thế được chọn từ (C_{1-3}) floalkoxy mà được gắn vào vòng phenyl/pyridinyl ở vị trí *ortho* hoặc *meta* so với điểm gắn của nhóm $-CH_2-CO-NH-$;

Y là nguyên tử cacbon thuộc vòng hoặc nguyên tử nitơ thuộc vòng; và

R^2 là (C_{1-4}) alkyl; (C_{3-6}) xycloalkyl; (C_{1-4}) alkoxy; (C_{3-6}) xycloalkyl-oxy; (C_{1-3}) floalkyl; (C_{1-3}) floalkoxy; (C_{1-3}) alkoxy- (C_{2-3}) alkoxy; halogen; xyano; hoặc $-NR^{21}R^{22}$, trong đó R^{21} và R^{22} độc lập là hydro, hoặc (C_{1-3}) alkyl, hoặc R^{21} và R^{22} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế một hoặc hai lần bằng flo, hoặc nhóm morpholinyl;

và

$(R^5)_m$ là một hoặc hai phần tử thế tùy ý độc lập được chọn từ (C_{1-4}) alkyl; (C_{3-6}) xycloalkyl; (C_{1-4}) alkoxy; halogen; xyano; (C_{1-3}) floalkyl; và (C_{1-3}) floalkoxy; hoặc muối của hợp chất này.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X là nguyên tử cacbon thuộc vòng; hoặc muối của hợp chất này.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R^1 là:

- (C_{2-6}) alkyl;

- (C₂₋₄)alkyl được thế một lần bằng xyano, hoặc (C₁₋₃)alkoxy;
 - (C₁₋₄)floalkyl;
 - (C₁₋₃)floalkoxy;
 - pentafluoro-sulfanyl;
 - (C₃₋₆)xycloalkyl-L¹- trong đó
 - (C₃₋₆)xycloalkyl đã nêu tùy ý chứa một nguyên tử oxy thuộc vòng; trong đó (C₃₋₆)xycloalkyl đã nêu không được thế, hoặc được thế một lần bằng flo, (C₁₋₃)alkyl, (C₁₋₃)alkoxy, hydroxy, xyano, hoặc (C₁₋₃)floalkyl, hoặc được thế hai lần bằng flo, hoặc -được thế ba lần bằng hai phần tử thế flo và một phần tử thế (C₁₋₃)alkyl; và
 - liên kết L¹ là liên kết trực tiếp, (C₁₋₂)alkylen, oxy, hoặc (C₁₋₂)alkylen-oxy;
 - heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được chọn từ oxadiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, và pyridinyl; trong đó heteroaryl đã nêu độc lập tùy ý được thế một lần bằng (C₁₋₃)alkyl; hoặc
 - -NR¹¹R¹², trong đó
 - R¹¹ và R¹² độc lập là hydro, (C₁₋₃)alkyl, (C₂₋₃)floalkyl, (C₃₋₆)xycloalkyl, (C₃₋₆)xycloalkyl được thế một hoặc hai lần bằng flo, (C₃₋₆)xycloalkyl-(C₁₋₃)alkyl, (C₁₋₃)alkoxy-(C₂₋₃)alkyl;
 - hoặc R¹¹ và R¹², cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng azetidinyl hoặc pyrrolidinyl, cả hai độc lập tùy ý được thế một hoặc hai lần bằng flo; hoặc nhóm 2-oxo-pyrrolidinyl;
- và (R⁴)_n là một phần tử thế tùy ý được chọn từ (C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, (C₁₋₃)floalkyl, (C₁₋₃)floalkoxy, halogen, và xyano;
- hoặc R¹ cùng với (R⁴)_n tạo thành vòng không thơm có 5 hoặc 6 cạnh mà được ngưng tụ với vòng phenyl/pyridin để tạo thành hệ vòng hai vòng; trong đó hệ vòng hai vòng đã nêu được chọn từ 2,3-dihydro-benzooxazolyl, 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, và 2,3-dihydro-benzofuranyl; trong đó phần vòng không thơm có 5 hoặc 6 cạnh này của hệ vòng hai vòng đã nêu độc lập tùy ý còn được thế một lần bằng oxo; hoặc được thế hai, ba hoặc bốn lần trong đó một phần tử thế là oxo và các phần tử thế còn lại là (C₁₋₃)alkyl;
 - hoặc R¹ cùng với (R⁴)_n tạo thành vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh mà được ngưng tụ với vòng phenyl/pyridin tạo thành hệ vòng thơm hai vòng được chọn từ pyrolo[2,3-b]pyridinyl, indolyl, indazolyl, quinoxalinyl, benzoimidazolyl, và

quinoliny; trong đó phần vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh được ngưng tụ này của hệ vòng hai vòng thơm đã nêu độc lập tùy ý được thế một hoặc hai lần nữa trong đó các phần tử thế độc lập được chọn từ (C₁₋₃)alkyl, (C₃₋₆)xycloalkyl, (C₁)floalkyl, hoặc xyano;

- hoặc R¹ là metyl, hoặc halogen; và (R⁴)_n là một phần tử thế được chọn từ (C₁₋₃)floalkoxy mà được gắn vào vòng phenyl/pyridinyl ở vị trí *ortho* hoặc *meta* so với điểm gắn của nhóm -CH₂-CO-NH-;

hoặc muối của hợp chất này.

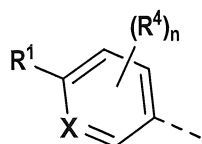
4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R¹ là:

- (C₂₋₆)alkyl;
- (C₁₋₄)floalkyl;
- (C₁₋₃)floalkoxy;
- (C₃₋₆)xycloalkyl trong đó (C₃₋₆)xycloalkyl này tùy ý chứa một nguyên tử oxy thuộc vòng; trong đó (C₃₋₆)xycloalkyl này được thế một lần bằng flo hoặc (C₁₋₃)floalkyl, hoặc được thế hai lần bằng flo; hoặc
- (C₃₋₆)xycloalkyl-oxy- trong đó (C₃₋₆)xycloalkyl đã nêu tùy ý chứa một nguyên tử oxy thuộc vòng; trong đó (C₃₋₆)xycloalkyl đã nêu không được thế, hoặc được thế hai lần bằng flo;

và (R⁴)_n là một phần tử thế tùy ý được chọn từ (C₁₋₄)alkyl, hoặc halogen;

hoặc muối của hợp chất này.

5. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó phần:



là 4-xyclopropyl-phenyl, 4-isopropyl-phenyl, 4- dimethylamino-phenyl, 4-triflometyl-phenyl, 4-*tert.*-butyl-phenyl, 4-isobutyl-phenyl, 4-(1-metoxi-etyl)-phenyl, 4-(1-metyl-xyclopropyl)-phenyl, 4-(xyclopropyl-metyl)-phenyl, 4-(1-hydroxy-xyclopropyl)-phenyl, 4-(xyclopropyl-oxy)-phenyl, 4-(azetidin-1-yl)-phenyl, 4-(oxetan-3-yl-oxy)-phenyl, 4-(3-hydroxy-oxetan-3-yl)-phenyl, 4-(3-flo-oxetan-3-yl)-phenyl, 4-(xyclobutyl-oxy)-phenyl, 4-(3-metyl-oxetan-3-yl)-phenyl, 4-([1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl, 4-(5-metyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl, 4-(3-flo-azetidin-1-yl)-phenyl, 4-(1-xyano-xyclopropyl)-phenyl, 4-(1-xyano-1-metyl-etyl)-phenyl, 4-(diethylamino)-phenyl, 4-(pentaflor-sulfanyl)-phenyl, 4-(2,2,2-trifloetoxi)-phenyl, 3-metyl-4-(2,2,2-

trifloetoxy)-phenyl, 3-flo-4-(2,2,2-trifloetoxy)-phenyl, 4-((2-metoxyetyl)-metyl-amino)-phenyl, 4-(3,3-diflo-xyclobutyl)-phenyl, 4-(3-metoxy-oxetan-3-yl)-phenyl, 4-(oxetan-3-yl-metoxy)-phenyl, 4-(pyrazin-2-yl)-phenyl, 4-(3-metyl-pyrazin-2-yl)-phenyl, 4-(pyrimidin-4-yl)-phenyl, 4-(5-metyl-pyrimidin-4-yl)-phenyl, 4-(pyrimidin-2-yl)-phenyl, 4-(pyrimidin-5-yl)-phenyl, 4-(pyridin-4-yl)-phenyl, 4-(pyridin-3-yl)-phenyl, 4-(pyridin-2-yl)-phenyl, 4-(3-flo-pyrolidin-1-yl)-phenyl, 4-(3,3-diflo-azetidin-1-yl)-phenyl, 4-(2-oxo-pyrolidin-1-yl)-phenyl, 4-(2-triflometyl-xyclopropyl)-phenyl, 4-(1-triflometyl-xyclopropyl)-phenyl, 4-((3-flo-oxetan-3-yl)-metoxy)-phenyl, 4-(3,3-diflo-xyclobutyl-oxy)-phenyl, 4-(2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl)-phenyl, 4-((3,3-diflo-xyclobutyl)-metoxy)-phenyl, 4-((3,3-diflo-1-metyl-xyclobutyl)-metoxy)-phenyl; 2-xyclopropyl-pyridin-5-yl, 2-dimetyl-amino-pyridin-5-yl, 2-isopropyl-pyridin-5-yl, 2-(etyl-metyl-amino)-pyridin-5-yl, 2-(3-flo-azetidin-1-yl)-pyridin-5-yl, 2-(pyrolidin-1-yl)-pyridin-5-yl, 2-(xyclopropyl-metyl-amino)-pyridin-5-yl, 2-(3-flo-oxetan-3-yl)-pyridin-5-yl, 2-(dietyl-amino)-pyridin-5-yl, 2-((2,2-diflo-etyl)-metyl-amino)-pyridin-5-yl, 2-((2-metoxyetyl)-metyl-amino)-pyridin-5-yl, 2-(2,2,2-trifloetoxy)-pyridin-5-yl, 3-flo-2-(2,2,2-trifloetoxy)-pyridin-5-yl, 3-flo-2-(pyrolidin-1-yl)-pyridin-5-yl, 2-(3-flo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-5-yl, 2-((xyclopropylmetyl)-metyl-amino)-pyridin-5-yl, 2-(3,3-diflo-azetidin-1-yl)-pyridin-5-yl, 2-(3-metoxy-oxetan-3-yl)-pyridin-5-yl, 2-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-5-yl; 2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl, 3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl, 4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl, 3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl, 3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl, 1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl, 2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofuran-6-yl, 2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl, 3,3-dimetyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl; 1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl, 1,3-dimetyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl, 1H-indol-5-yl, 1H-indol-6-yl, 1-metyl-1H-indazol-5-yl, 1-metyl-1H-indazol-6-yl, 1-etyl-1H-indazol-5-yl, 1-etyl-1H-indazol-6-yl, 1,3-dimetyl-1H-indazol-5-yl, 1-metyl-1H-indol-5-yl, 1-metyl-1H-indol-6-yl, 1,3-dimetyl-1H-indol-5-yl, 1,3-dimetyl-1H-indol-6-yl, 3-xyano-1-metyl-1H-indol-5-yl, 3-isopropyl-1-metyl-1H-indol-5-yl, 3-xyclobutyl-1-metyl-1H-indol-5-yl, 1-metyl-3-triflometyl-1H-indol-5-yl, quinoxalin-6-yl, 2-metyl-1H-benzoimidazol-6-yl, 1-metyl-1H-benzoimidazol-5-yl, 1-metyl-1H-benzoimidazol-6-yl, quinolin-7-yl; 4-metyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)-phenyl; hoặc 4-flo-2-(2,2,2-trifloetoxy)-phenyl; hoặc muối của hợp chất này.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó:

- Y là nguyên tử nitơ thuộc vòng; và
 - R^2 là (C_{1-4}) alkyl; (C_{3-6}) xycloalkyl; (C_{1-4}) alkoxy; (C_{1-3}) floalkyl; (C_{1-3}) floalkoxy; (C_{1-3}) alkoxy- (C_{2-3}) alkoxy; halogen; hoặc xyano; và
 - $(R^5)_m$ là một phần tử thể tùy ý độc lập được chọn từ nhóm gồm (C_{1-4}) alkyl; (C_{3-6}) xycloalkyl; (C_{1-4}) alkoxy; halogen; xyano; (C_{1-3}) floalkyl; và (C_{1-3}) floalkoxy;

hoặc

- Y là nguyên tử cacbon thuộc vòng; và
 - R^2 là (C_{1-4}) alkyl; (C_{3-6}) xycloalkyl; (C_{1-4}) alkoxy; (C_{3-6}) xycloalkyl-oxy; (C_{1-3}) floalkyl; (C_{1-3}) floalkoxy; halogen; hoặc xyano; và
 - $(R^5)_m$ là một hoặc hai phần tử thể tùy ý độc lập được chọn từ nhóm gồm (C_{1-4}) alkyl; (C_{1-4}) alkoxy; halogen; xyano; (C_{1-3}) floalkyl, và (C_{1-3}) floalkoxy;

hoặc muối của hợp chất này.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó:

- Y là nguyên tử nitơ thuộc vòng; và
 - R^2 là (C_{1-4}) alkyl; (C_{3-6}) xycloalkyl; (C_{1-4}) alkoxy; (C_{1-3}) floalkyl; (C_{1-3}) floalkoxy; (C_{1-3}) alkoxy- (C_{2-3}) alkoxy; halogen; hoặc xyano; và
 - $(R^5)_m$ là một phần tử thể tùy ý độc lập được chọn từ nhóm gồm (C_{1-4}) alkyl; (C_{3-6}) xycloalkyl; (C_{1-4}) alkoxy; halogen; xyano; (C_{1-3}) floalkyl, và (C_{1-3}) floalkoxy;

hoặc muối của hợp chất này.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

X là nguyên tử cacbon thuộc vòng hoặc nguyên tử nitơ thuộc vòng;

- R^1 là
 - (C_{2-6}) alkyl;
 - (C_{2-4}) alkyl được thế một lần bằng xyano;
 - (C_{1-4}) floalkyl;
 - (C_{3-6}) xycloalkyl- L^1 - trong đó
 - (C_{3-6}) xycloalkyl đã nêu tùy ý chứa một nguyên tử oxy thuộc vòng; trong đó (C_{3-6}) xycloalkyl đã nêu không được thế, hoặc được thế một lần bằng flo, (C_{1-3}) alkyl, (C_{1-3}) alkoxy, hydroxy, xyano, hoặc (C_{1-3}) floalkyl, hoặc được thế hai lần bằng flo; và
 - liên kết L^1 là liên kết trực tiếp, hoặc (C_{1-2}) alkylen; hoặc

- heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, độc lập tùy ý được thế một lần bằng (C₁₋₃)alkyl;
- và (R⁴)_n là một hoặc hai phần tử thế tùy ý độc lập được chọn từ (C₁₋₄)alkyl, (C₃₋₆)xycloalkyl, (C₁₋₃)floalkyl, halogen, và xyano;
- hoặc R¹ cùng với (R⁴)_n tạo thành vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh mà được ngưng tụ với vòng phenyl/pyridin tạo thành hệ vòng thơm hai vòng được chọn từ indolyl, indazolyl và quinoliny; trong đó phần vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh được ngưng tụ này của hệ vòng hai vòng thơm đã nêu độc lập tùy ý được thế một hoặc hai lần nữa trong đó các phần tử thế độc lập được chọn từ (C₁₋₃)alkyl, (C₃₋₆)xycloalkyl, (C₁)floalkyl, hoặc xyano;

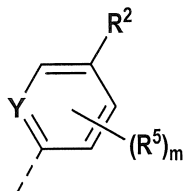
Y là nguyên tử cacbon thuộc vòng hoặc nguyên tử nitơ thuộc vòng; và

R² là (C₁₋₄)alkyl; (C₃₋₆)xycloalkyl; (C₁₋₄)alkoxy; (C₃₋₆)xycloalkyl-oxy; (C₁₋₃)floalkyl; (C₁₋₃)floalkoxy; halogen; hoặc xyano;

và

(R⁵)_m là một hoặc hai phần tử thế tùy ý độc lập được chọn từ (C₁₋₄)alkyl; (C₃₋₆)xycloalkyl; (C₁₋₄)alkoxy; halogen; xyano; (C₁₋₃)floalkyl; và (C₁₋₃)floalkoxy; hoặc muối của hợp chất này.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó phần



là 4-flophenyl, 4-clophenyl, 4-bromophenyl, 4-metylphenyl, 4-etylphenyl, 3-flo-4-metyl-phenyl, 4-flo-3-metyl-phenyl, 4-flo-3-xyano-phenyl, 4-flo-3,5-dimetylphenyl, 4-clo-3-flophenyl, 3-clo-4-flophenyl, 3,4-diflophenyl, 3,5-diflo-4-metoxi-phenyl, 4-xyano-3,5-diflo-phenyl, 4-metoxi-phenyl, 4-xyanophenyl, 4-xyclopropyl-phenyl, 3,4,5-triflophenyl, 4-*tert.*-butyl-phenyl, 4-isopropyl-phenyl, 4-(xyclopropyl-oxy)-phenyl, 4-clo-3-triflometyl-phenyl, 4-flo-3-triflometyl-phenyl, 4-metoxi-3-triflometyl-phenyl, 4-diflometoxi-phenyl, 4-triflometoxi-phenyl, 4-clo-3-triflometoxi-phenyl, 4-flo-3-triflometoxi-phenyl; 5-flo-pyridin-2-yl, 5-bromopyridin-2-yl, 5-xyano-pyridin-2-yl, 5-metyl-pyridin-2-yl, 5-etyl-pyridin-2-yl, 5-metoxi-pyridin-2-yl, 6-clo-5-flo-pyridin-2-yl, 5-xyclopropyl-pyridin-2-yl, 6-xyano-5-flo-pyridin-2-yl, 5-xyano-6-flo-pyridin-2-yl, 6-clo-5-xyano-pyridin-2-yl, 5-clo-6-

xyano-pyridin-2-yl, 5-xyano-6-metyl-pyridin-2-yl, 5-xyano-4-metyl-pyridin-2-yl, 6-xyano-5-metyl-pyridin-2-yl, 5-xyano-6-isobutyl-pyridin-2-yl, 5-xyano-6-metoxypyridin-2-yl, 5-xyano-6-isopropoxy-pyridin-2-yl, 5-triflometyl-pyridin-2-yl, 5-(2,2,2-trifloetoxy)-pyridin-2-yl, 5-xyano-6-(2,2,2-trifloetoxy)-pyridin-2-yl, 5-isobutylpyridin-2-yl, 5-isopropoxy-pyridin-2-yl, 5-dimetylamino-pyridin-2-yl, 4-xyclopropyl-5-xyano-pyridin-2-yl, 5-(2-metoxi-etoxy)-pyridin-2-yl, hoặc 5-(3-flopyrolidin-1-yl)-pyridin-2-yl;

hoặc muối của hợp chất này.

10. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ nhóm gồm:

N-[1-(4-clo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(4-clo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimetylamino-phenyl)-axetamit;
 2-(4-dimetylamino-phenyl)-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-clo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-dimetylamino-pyridin-3-yl)-axetamit;
 N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 2-(4-isopropyl-phenyl)-N-[1-(4-metoxi-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(4-dimetylamino-phenyl)-N-[1-(4-metoxi-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(4-isopropyl-phenyl)-N-[1-(4-metyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(4-dimetylamino-phenyl)-N-[1-(4-metyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimetylamino-phenyl)-axetamit;
 2-(4-dimetylamino-phenyl)-N-[1-(4-etyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(4-dimetylamino-phenyl)-N-[1-(4-isopropyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-tert-butyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimetylamino-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(4-diflometoxi-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimetylamino-phenyl)-axetamit;
 2-(4-dimetylamino-phenyl)-N-[1-(4-triflometoxi-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimetylamino-phenyl)-axetamit;
 2-(4-dimetylamino-phenyl)-N-[1-(4-flo-3-triflometoxi-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(4-dimetylamino-phenyl)-N-[1-(4-flo-3-triflometyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(4-dimetylamino-phenyl)-N-[1-(3,4,5-triflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(4-dimetylamino-phenyl)-N-[1-(4-flo-3,5-dimetyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-clo-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimetylamino-phenyl)-axetamit;

N-[1-(4-clo-3-triflometyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimethylamino-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(3,5-diflo-4-metoxo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimethylamino-phenyl)-axetamit;
 2-(4-Dimethylamino-phenyl)-N-[1-(4-metoxo-3-triflometyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(4-Dimethylamino-phenyl)-N-[1-(4-flo-3-metyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(3-clo-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimethylamino-phenyl)-axetamit;
 2-(4-Dimethylamino-phenyl)-N-[1-(3-flo-4-metyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(6-Dimethylamino-pyridin-3-yl)-N-[1-(4-etyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(6-Dimethylamino-pyridin-3-yl)-N-[1-(4-triflometoxo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(6-Dimethylamino-pyridin-3-yl)-N-[1-(3-flo-4-metyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(6-Dimethylamino-pyridin-3-yl)-N-[1-(4-flo-3-metyl-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(3-clo-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-dimethylamino-pyridin-3-yl)-axetamit;
 2-(6-Dimethylamino-pyridin-3-yl)-N-[1-(3,4,5-triflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-clo-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-dimethylamino-pyridin-3-yl)-axetamit;
 N-[1-(4-metoxo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit;
 2-[4-(3,3-diflo-azetidin-1-yl)-phenyl]-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-azetidin-1-yl)-phenyl]-axetamit;
 2-[4-(3,3-diflo-azetidin-1-yl)-phenyl]-N-[1-(4-metoxo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-[4-(3,3-diflo-azetidin-1-yl)-phenyl]-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(4-azetidin-1-yl-phenyl)-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(4-azetidin-1-yl-phenyl)-N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(4-azetidin-1-yl-phenyl)-N-[1-(4-metoxo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;

N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-dimethylamino-pyridin-3-yl)-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimethylamino-phenyl)-axetamit;
 2-(4-azetidin-1-yl-phenyl)-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((S)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-phenyl]-
 axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-flo-azetidin-1-yl)-phenyl]-axetamit;
 2-(4-xyclopropoxy-phenyl)-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(4-xyclopropoxy-phenyl)-N-[1-(4-metoxy-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(4-xyclopropoxy-phenyl)-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-phenyl]-
 axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((R)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-phenyl]-
 axetamit;
 N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((R)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-phenyl]-
 axetamit;
 N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((R)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-phenyl]-
 axetamit;
 N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-flo-azetidin-1-yl)-phenyl]-axetamit;
 2-[4-(3-flo-azetidin-1-yl)-phenyl]-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((S)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-phenyl]-
 axetamit;
 N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((S)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-phenyl]-
 axetamit;
 N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-phenyl]-
 axetamit;
 2-[4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-phenyl]-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-
 axetamit;
 N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-pyridin-3-yl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-pyridin-4-yl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((R)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-
 phenyl]-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-
 phenyl]-axetamit;

N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(5-metyl-pyrimidin-4-yl)-phenyl]-axetamit;
 2-(4-isopropyl-phenyl)-N-{1-[5-(2,2,2-triflo-etoxy)-pyridin-2-ylmetyl]-1H-pyrazol-3-yl}-axetamit;
 N-[1-(5-bromo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(5-xyclopropyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 2-(4-isopropyl-phenyl)-N-[1-(5-metyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(5-isobutyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 2-(6-azetidin-1-yl-pyridin-3-yl)-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(5-etyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(5-isopropoxy-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 2-(4-isopropyl-phenyl)-N-[1-(5-triflometyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(6-clo-5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 2-(4-diethylamino-phenyl)-N-[1-(4-metoxy-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(4-diethylamino-phenyl)-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-diethylamino-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-6-etyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit;
 2-[6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(6-diethylamino-pyridin-3-yl)-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-metoxy-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-{4-[(2-metoxy-etyl)-metyl-amino]-phenyl}-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-{4-[(2-metoxy-etyl)-metyl-amino]-phenyl}-axetamit;

N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-{4-[(2-metoxo-etyl)-metyl-amino]-phenyl}-axetamit;
 N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-{4-[(2-metoxo-etyl)-metyl-amino]-phenyl}-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-6-metyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-((R)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-((R)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit;
 2-[6-(3,3-diflo-azetidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-[6-(3,3-diflo-azetidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isobutyl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-6-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-((S)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-((S)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-clo-5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 2-(4-xyclopropylmetyl-phenyl)-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(3-flo-azetidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit;
 2-[6-(3-flo-azetidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-[6-(xyclopropyl(metyl)amino)-pyridin-3-yl]-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-[6-(xyclopropyl(metyl)amino)-pyridin-3-yl]-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(etyl-metyl-amino)-pyridin-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-pyrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-axetamit;

N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-pyrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-axetamit;
 N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-pyrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-{6-[(2-metoxo-etyl)-metyl-amino]-pyridin-3-yl}-axetamit;
 N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-{6-[(2-metoxo-etyl)-metyl-amino]-pyridin-3-yl}-axetamit;
 2-[6-(xyclopropylmetyl-metyl-amino)-pyridin-3-yl]-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(xyclopropylmetyl-metyl-amino)-pyridin-3-yl]-axetamit;
 2-[6-(xyclopropylmetyl-metyl-amino)-pyridin-3-yl]-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-[6-(xyclopropylmetyl-metyl-amino)-pyridin-3-yl]-N-[1-(4-metoxo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(6-Dietyl-amino-pyridin-3-yl)-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(3-clo-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-xyclopropyl-pyridin-3-yl)-axetamit;
 N-[1-(4-xyclopropoxy-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-xyclobutoxy-phenyl)-axetamit;
 2-(4-xyclobutoxy-phenyl)-N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(4-xyclobutoxy-phenyl)-N-[1-(4-metoxo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(4-xyclobutoxy-phenyl)-N-[1-(5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-metoxo-etyl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-metoxo-etyl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-quinolin-7-yl-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1H-indol-6-yl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl)-axetamit;
 N-[1-(6-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(6-clo-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-axetamit;
 N-[1-(4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-axetamit;

N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1H-indol-5-yl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indol-6-yl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-flo-oxetan-3-yl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-hydroxy-oxetan-3-yl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metyl-oxetan-3-yl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metoxo-oxetan-3-yl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((R)-1-metoxo-etyl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((S)-1-metoxo-etyl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(5-metyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-[1,2,4]oxadiazol-3-yl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutyl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(oxetan-3-yloxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(4-Bromo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-dimetyl-amino-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutoxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metyl-oxetan-3-ylmetoxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(oxetan-3-ylmetoxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-1-metyl-xyclobutylmetoxy)-

phenyl]-axetamit;

N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutylmetoxy)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-flo-oxetan-3-ylmetoxy)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-axetamit;

N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-flo-oxetan-3-yl)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-axetamit;

N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1,3-dimetyl-1H-indol-6-yl)-axetamit;

N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1,3-dimetyl-1H-indol-5-yl)-axetamit;

N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutoxy)-phenyl]-axetamit;

2-(4-tert-Butyl-phenyl)-N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;

N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-triflometyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;

N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-axetamit;

N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-flo-oxetan-3-yl)-phenyl]-axetamit;

2-(4-tert-Butyl-phenyl)-N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;

2-(4-tert-Butyl-phenyl)-N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;

N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutoxy)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-pyrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-axetamit;

N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-triflometyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-triflometyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutoxy)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;

2-(4-tert-Butyl-phenyl)-N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;

N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutyl)-phenyl]-

axetamit;

N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xy-clobutylmetoxy)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-1-metyl-xy-clobutylmetoxy)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-axetamit;

N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indol-6-yl)-axetamit;

N-[1-(4-xyano-3-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit;

N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-axetamit;

N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indol-6-yl)-axetamit;

N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-1-metyl-xy-clobutylmetoxy)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xy-clobutylmetoxy)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xy-clobutyl)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-axetamit;

N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indol-6-yl)-axetamit;

N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-1-metyl-xy-clobutylmetoxy)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xy-clobutyl)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit;

N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-pyrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-axetamit;

N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indol-6-yl)-axetamit;

N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-axetamit;

N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xy-clobutyl)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xy-clobutylmetoxy)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-triflometyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metyl-oxetan-3-yl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metyl-oxetan-3-yl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-metoxy-etyl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1,3-dimetyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3-xyclobutyl-1-metyl-1H-indol-5-yl)-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3-isopropyl-1-metyl-1H-indol-5-yl)-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-metyl-3-triflometyl-1H-indol-5-yl)-axetamit;
 N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3-xyclobutyl-1-metyl-1H-indol-5-yl)-axetamit;
 N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3-isopropyl-1-metyl-1H-indol-5-yl)-axetamit;
 N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1,3-dimetyl-1H-indol-6-yl)-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1,3-dimetyl-1H-indol-6-yl)-axetamit;
 N-(1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(4-(pentafluorophenyl)sulfanyl)phenylaxetamit;
 2-[4-(xyano-dimetyl-metyl)-phenyl]-N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-(1-((5-xyanopyridin-2-yl)metyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(4-(pentafluorophenyl)sulfanyl)phenylaxetamit;
 N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-triflometyl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-metyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(5-flo-6-pyrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-axetamit;

N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(5-flo-6-pyrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-axetamit;
 N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-triflometyl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-metyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutoxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1,3-dimetyl-1H-indazol-5-yl)-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(6-pyrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-axetamit;
 2-(4-tert-Butyl-phenyl)-N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 2-[4-(1-xyano-xyclopropyl)-phenyl]-N-[1-(3-xyano-4-flo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1-etyl-1H-indazol-5-yl)-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(1,3-dimetyl-1H-indol-5-yl)-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-3,5-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3,3-diflo-xyclobutylmetoxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(6-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-triflometyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(6-xyano-5-metyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-metyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit;
 2-(4-tert-Butyl-phenyl)-N-[1-(6-xyano-5-metyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(6-xyano-5-metyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-triflometyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-metyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(6-xyano-5-metyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-metyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-metyl-3-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit; và
 N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((1S*,2S*)-2-triflometyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit;
 hoặc muối của hợp chất này.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-metoxy-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-6-diflometyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-4-diflometyl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3,3-dimetyl-2,3-dihydro-benzofuran-6-yl)-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3-metyl-chroman-7-yl)-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-3-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-triflometyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit;
 2-[4-(1-xyano-3,3-diflo-xyclobutyl)-phenyl]-N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(6-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-metyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit;
 2-(3-xyano-4-isobutyl-phenyl)-N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-(3-xyano-4-isobutyl-phenyl)-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(5-azetidin-1-yl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 2-(4-isopropyl-phenyl)-N-[1-(5-pyrolidin-1-yl-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-{1-[5-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-2-ylmetyl]-1H-pyrazol-3-yl}-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-xyclopropylmetoxy-3-

triflometoxy-phenyl)-axetamit;
 2-(4-xyclopropylmethoxy-3-triflometoxy-phenyl)-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-methyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit;
 2-(4-tert-butyl-phenyl)-N-[1-(4-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropyl-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-triflometyl-xyclopropyl)-phenyl]-axetamit;
 2-[4-(1-xyano-xyclopropyl)-3-triflometyl-phenyl]-N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 2-[4-(1-xyano-xyclopropyl)-3-triflometyl-phenyl]-N-[1-(3,4-diflo-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-methyl-4-(3,3,3-triflo-propoxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-xyclopropyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3-methyl-4-triflometoxy-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(6-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-xyclopropyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-xyclopropyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(6-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(3-methyl-4-triflometoxy-phenyl)-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-ethyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(6-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-ethyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(4-xyano-5-flo-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-ethyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit;
 N-[1-(5-xyano-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3,5-dimethyl-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-phenyl]-axetamit;

N-[1-(6-cyano-5-fluoropyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3,5-dimethyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-acetamid;

N-[1-(4-cyano-5-fluoropyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3,5-dimethyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-acetamid;

N-[1-(5-cyano-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[5-methyl-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)-pyridin-3-yl]-acetamid;

N-[1-(6-cyano-5-fluoropyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[5-methyl-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)-pyridin-3-yl]-acetamid;

N-[1-(6-cyano-5-fluoropyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-methyl-4-(3,3,3-trifluoropropoxy)-phenyl]-acetamid; và

N-[1-(4-cyano-5-fluoropyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[3-methyl-4-(3,3,3-trifluoropropoxy)-phenyl]-acetamid;

hoặc muối của hợp chất này.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-[1-(5-cyano-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-trifluoromethyl-cyclopropyl)-phenyl]-acetamid.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-[1-(5-cyano-pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(1-trifluoromethyl-cyclopropyl)-phenyl]-acetamid; hoặc muối được dùng của hợp chất này.

14. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, hoặc muối được dùng của nó, làm hoạt chất và ít nhất một tá dược trợ về mặt trị liệu.