



(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)



1-0033645

(51)<sup>7</sup> C07D 487/04; A61P 35/00; C07D  
519/00; A61K 31/519; A61P 35/02

(13) B

(21) 1-2017-04364

(22) 01/04/2016

(86) PCT/US2016/025550 01/04/2016

(87) WO/2016/161282 06/10/2016

(30) 62/142,717 03/04/2015 US; 62/183,906 24/06/2015 US

(45) 25/10/2022 415

(43) 25/09/2018 366A

(73) INCYTE CORPORATION (US)

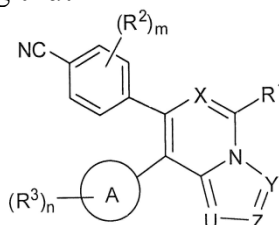
1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, United States of America

(72) HE, Chunhong (CN); LI, Zhenwu (CN); WU, Liangxing (CN); YAO, Wenqing (US);  
ZHANG, Fenglei (US).

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

(54) HỢP CHẤT DỊ VÒNG LÀ CHẤT ỨC CHẾ LSD1, DƯỢC PHẨM VÀ PHƯƠNG  
PHÁP ỨC CHẾ LSD1 IN VITRO SỬ DỤNG HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I là các chất ức chế LSD1 hữu ích  
trong việc điều trị các bệnh như ung thư.



### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến các hợp chất dị vòng và các chế phẩm của chúng mà là các chất ức chế LSD1 hữu ích trong việc điều trị các bệnh như bệnh ung thư.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Các thay đổi biểu sinh học có thể ảnh hưởng đến biến dị di truyền, nhưng khi bị rối loạn, cũng có thể góp phần vào sự phát triển của các bệnh khác nhau (Portela, A. và M. Esteller, Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol*, 2010. 28(10): các trang 1057-68; Lund, A.H. và M. van Lohuizen, Epigenetics and cancer. *Genes Dev*, 2004. 18(19): các trang 2315-35). Gần đây, trong các nghiên cứu sâu về gen ung thư đã phát hiện ra nhiều gen điều hòa biểu sinh học thường bị đột biến hoặc sự biểu hiện của bản thân chúng là bất thường ở nhiều bệnh ung thư khác nhau (Dawson, M.A. và T. Kouzarides, Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Cell*, 2012. 150(1): các trang 12-27; Waldmann, T. và R. Schneider, Targeting histone modifications--epigenetics in cancer. *Curr Opin Cell Biol*, 2013. 25(2): các trang 184-9; Shen, H. và P.W. Laird, Interplay between the cancer genome and epigenome. *Cell*, 2013. 153(1): các trang 38-55). Điều này hàm ý rằng các gen điều hòa biểu sinh học hoạt động như các gen điều khiển ung thư hoặc cho phép bệnh tiến triển hoặc khối u tiến triển. Do đó, các chất điều hòa rối loạn biểu sinh học là các mục tiêu điều trị hấp dẫn.

Một enzym cụ thể mà liên quan đến các bệnh ở người là demetylaza-1 đặc hiệu với lyzin (LSD1), demetylaza histon được phát hiện đầu tiên (Shi, Y., et al., Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1. *Cell*, 2004. 119(7): các trang 941-53). Nó bao gồm ba vùng chính: SWIRM đầu N có chức năng trong việc hướng đích nucleosom, vùng thấp liên quan đến quá trình tương tác giữa protein và protein, như chất đồng ức chế phiên mã, chất đồng ức chế yếu tố phiên mã bất hoạt RE1 (CoREST) và cuối cùng vùng xúc tác đầu C mà trình tự và cấu trúc của nó tương đồng với flavin adenin dinucleotit (FAD) - các oxidaza một amin độc lập (nghĩa là, MAO-A và MAO-B) (Forneris, F., et al., Structural basis of LSD1-CoREST selectivity in histone H3 recognition. *J Biol Chem*, 2007. 282(28): trang 20070-4; Anand, R. và R. Marmorstein, Structure and mechanism of lysine-specific demethylase enzymes. *J Biol Chem*, 2007.

282(49): trang 35425-9; Stavropoulos, P., G. Blobel, và A. Hoelz, Crystal structure and mechanism of human lysine-specific demethylase-1. *Nat Struct Mol Biol*, 2006. 13(7): trang 626-32; Chen, Y., et al., Crystal structure of human histone lysine-specific demethylase 1 (LSD1). *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006. 103(38): trang 13956-61). LSD1 cũng khá tương đồng với một demetylaza đặc hiệu với lyzin khác (LSD2) (Karytinis, A., et al., A novel mammalian flavin-dependent histone demethylase. *J Biol Chem*, 2009. 284(26): trang 17775-82). Mặc dù cơ chế sinh hóa của hoạt động này được bảo toàn ở hai dạng đồng chức năng, các tính chất đặc hiệu đối với cơ chất được cho là khác biệt với mức độ giống nhau tương đối nhỏ. Các phản ứng enzym của LSD1 và LSD2 phụ thuộc vào quá trình oxi hoá khử của FAD và việc cần có nitơ được proton hóa trong lyzin đã qua metyl hóa được cho là làm giới hạn hoạt tính của LSD1/2 đối với các lyzin được metyl hóa một hoặc hai lần ở vị trí 4 hoặc 9 của histon 3 (H3K4 hoặc H3K9). Các cơ chế này làm cho LSD1/2 khác biệt so với các họ demetylaza histon khác (ví dụ họ chứa miền Jumonji) có thể loại metyl hóa các lyzin đã được metyl hóa một, hai và ba lần thông qua các phản ứng phụ thuộc vào alpha-ketoglutarat (Kooistra, S.M. và K. Helin, Molecular mechanisms and potential functions of histone demethylases. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012. 13(5): các trang 297-311; Mosammaparast, N. và Y. Shi, Reversal of histone methylation: biochemical and molecular mechanisms of histone demethylases. *Annu Rev Biochem*, 2010. 79: các trang 155-79).

Các dấu hiệu histon trên H3K4 và H3K9 nói chung đi đôi với quá trình hoạt hóa và ức chế phiên mã, một cách tung ứng. Là một phần của phức hợp đồng ức chế (ví dụ CoREST), LSD1 đã được báo cáo là khử metyl trên H3K4 và ức chế phiên mã, trong khi LSD1 trong phức hợp thụ thể hóoc môn hạt nhân (ví dụ thụ thể androgen) có thể khử metyl trên H3K9 để kích hoạt quá trình biểu hiện gen (Metzger, E., et al., LSD1 demethylates repressive histone marks to promote androgen-receptor-dependent transcription. *Nature*, 2005. 437(7057): trang 436-9; Kahl, P., et al., Androgen receptor coactivators lysine-specific histone demethylase 1 and four and a half LIM domain protein 2 predict risk of prostate cancer recurrence. *Cancer Res*, 2006. 66(23): trang 11341-7). Điều này cho thấy độ đặc hiệu của LSD1 đối với cơ chất có thể được quyết định bởi các yếu tố liên quan, từ đó điều chỉnh các biểu hiện gen thay thế theo cách thức phụ thuộc ngữ cảnh. Ngoài các protein histon, LSD1 có thể loại metyl trên các protein không phải histon. Chúng bao gồm p53 (Huang, J., et al., p53 is regulated by the lysine demethylase LSD1. *Nature*, 2007.

449(7158): trang 105-8.), E2F (Kontaki, H. và I. Talianidis, Lysine methylation regulates E2F1-induced cell death. *Mol Cell*, 2010. 39(1): trang 152-60), STAT3 (Yang, J., et al., Reversible methylation of promoter-bound STAT3 by histone-modifying enzymes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010. 107(50): trang 21499-504), Tat (Sakane, N., et al., Activation of HIV transcription by the viral Tat protein requires a demethylation step mediated by lysine-specific demethylase 1 (LSD1/KDM1). *PLoS Pathog*, 2011. 7(8): trang e1002184), và các tiểu đơn vị 1 nhắm đích myosin phosphatase (MYPT1) (Cho, H.S., et al., Demethylation of RB regulator MYPT1 by histone demethylase LSD1 promotes cell cycle progression in cancer cells. *Cancer Res*, 2011. 71(3): trang 655-60). Danh sách các cơ chất không phải histon đang được phát triển với các tiến bộ kỹ thuật trong nghiên cứu proteomics chức năng. Chúng gợi ý các vai trò sinh u khác của LSD1 ngoài vai trò điều hòa tái tạo sắc tố. LSD1 cũng liên quan đến các chất điều hòa biểu sinh học khác, như methyltransferase 1 của ADN (DNMT1) (Wang, J., et al., The lysine demethylase LSD1 (KDM1) is required for maintenance of global DNA methylation. *Nat Genet*, 2009. 41(1): trang 125-9) và các phức hợp deacetylase histon (HDACs) (Hakimi, M.A., et al., A core-BRAF35 complex containing histone deacetylase mediates repression of neuronal-specific genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002. 99(11): trang 7420-5; Lee, M.G., et al., Functional interplay between histone demethylase and deacetylase enzymes. *Mol Cell Biol*, 2006. 26(17): trang 6395-402; You, A., et al., CoREST is an integral component of the CoREST- human histone deacetylase complex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001. 98(4): trang 1454-8). Các kết hợp này làm gia tăng hoạt tính của DNMT hoặc các HDAC. Do đó, các chất ức chế LSD1 có thể làm tăng các tác dụng của các chất ức chế HDAC hoặc DNMT. Thực vậy, các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy sự tăng tiềm lực này (Singh, M.M., et al., Inhibition of LSD1 sensitizes glioblastoma cells to histone deacetylase inhibitors. *Neuro Oncol*, 2011. 13(8): trang 894-903; Han, H., et al., Synergistic re-activation of epigenetically silenced genes by combinatorial inhibition of DNMTs and LSD1 in cancer cells. *PLoS One*, 2013. 8(9): trang e75136).

LSD1 đã được báo cáo là đóng góp vào nhiều quá trình sinh học khác nhau, bao gồm quá trình tăng sinh tế bào, quá trình đồng hoá trung mô-biểu mô (EMT), và quá trình sinh học của tế bào gốc (cả hai loại tế bào gốc phôi và tế bào gốc ung thư) hoặc quá trình tự làm mới và biến nạp tế bào của tế bào soma (Chen, Y., et al., Lysine-specific histone demethylase 1 (LSD1): A potential molecular target for tumor therapy. *Crit Rev Eukaryot*

Gene Expr, 2012. 22(1): trang 53-9; Sun, G., et al., Histone demethylase LSD1 regulates neural stem cell proliferation. Mol Cell Biol, 2010. 30(8): trang 1997-2005; Adamo, A., M.J. Barrero, và J.C. Izpisua Belmonte, LSD1 and pluripotency: a new player in the network. Cell Cycle, 2011. 10(19): trang 3215-6; Adamo, A., et al., LSD1 regulates the balance between self-renewal and differentiation in human embryonic stem cells. Nat Cell Biol, 2011. 13(6): trang 652-9). Cụ thể, các tế bào gốc ung thư hoặc các tế bào khởi đầu ung thư có một số đặc tính của tế bào gốc tủy góp phần gây ra tính không đồng nhất của các tế bào ung thư. Đặc điểm này có thể làm cho tế bào ung thư kháng lại các liệu pháp thông thường nhiều hơn, như hóa trị hoặc xạ trị, và sau đó tiến triển khả năng tái phát sau khi điều trị (Clevers, H., The cancer stem cell: premises, promises and challenges. Nat Med, 2011. 17(3): trang 313-9; Beck, B. và C. Blanpain, Unravelling cancer stem cell potential. Nat Rev Cancer, 2013. 13(10): trang 727-38). LSD1 được báo cáo là làm duy trì kiểu hình tế bào gốc ung thư hoặc khởi đầu khối u không được biệt hóa ở một loạt bệnh ung thư khác nhau (Zhang, X., et al., Pluripotent Stem Cell Protein Sox2 Confers Sensitivity to LSD1 Inhibition in Cancer Cells. Cell Rep, 2013. 5(2): trang 445-57; Wang, J., et al., Novel histone demethylase LSD1 inhibitors selectively target cancer cells with pluripotent stem cell properties. Cancer Res, 2011. 71(23): trang 7238-49). Ung thư máu cấp tính bạch cầu dạng tủy (AMLs) là ví dụ về tế bào ung thư mà giữ lại một số tế bào gốc được biệt hóa ở mức thấp của chúng như kiểu hình hoặc tế bào gốc ung thư máu tiềm tàng (LSC). Các phân tích tế bào AML bao gồm các dần biểu hiện gen và kết quả miễn dịch chất nhuộm sắc với việc xác định trình tự chung tiếp theo (ChIP-Seq) bộc lộ rằng LSD1 có thể điều hòa các nhóm gen phụ tham gia vào nhiều chương trình gây ung thư để duy trì LSC (Harris, W.J., et al., The histone demethylase KDM1A sustains the oncogenic potential of MLL-AF9 leukemia stem cells. Cancer Cell, 2012. 21(4): trang 473-87; Schenk, T., et al., Inhibition of the LSD1 (KDM1A) demethylase reactivates the all-trans-retinoic acid differentiation pathway in acute myeloid leukemia. Nat Med, 2012. 18(4): trang 605-11). Những phát hiện này gợi ý lợi ích của các chất ức chế LSD1 có tiềm năng trong việc điều trị nhắm đích các bệnh ung thư có các đặc tính tế bào gốc, như các AML.

Sự biểu hiện quá mức của LSD1 thường xuyên được quan sát trong nhiều loại bệnh ung thư, bao gồm ung thư bàng quang, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC), ung thư biểu mô vú, ung thư buồng trứng, u thần kinh đệm, ung thư kết trực tràng, sarcoma bao gồm sarcoma sụn, sarcoma Ewing, sarcoma xương, và sarcoma cơ vân, u nguyên bào thần kinh,

ung thư tuyến tiền liệt, ung thư biểu mô tế bào vảy thực quản, và ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú. Đáng chú ý là các nghiên cứu đã tìm được sự biểu hiện quá mức LSD1 có liên quan đáng kể đến các bệnh ung thư tăng triển về phương diện lâm sàng, ví dụ, ung thư tuyến tiền liệt tái diễn, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC), u thần kinh đệm, ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư buồng trứng, ung thư biểu mô tế bào vảy thực quản, và u nguyên bào thần kinh. Trong các nghiên cứu này, việc khử biểu hiện LSD1 hoặc điều trị bằng các chất ức chế LSD1 phân tử nhỏ đã làm giảm sự tăng sinh tế bào ung thư và/hoặc gây ra cái chết theo chương trình. Ví dụ xem tài liệu của Hayami, S., et al., Overexpression of LSD1 contributes to human carcinogenesis through chromatin regulation in various cancers. *Int J Cancer*, 2011. 128(3): trang 574-86; Lv, T., et al., Over-expression of LSD1 promotes proliferation, migration and invasion in non-small cell lung cancer. *PLoS One*, 2012. 7(4): trang e35065; Serce, N., et al., Elevated expression of LSD1 (Lysine-specific demethylase 1) during tumour progression from pre-invasive to invasive ductal carcinoma of the breast. *BMC Clin Pathol*, 2012. 12: trang 13; Lim, S., et al., Lysine-specific demethylase 1 (LSD1) is highly expressed in ER-negative breast cancers and a biomarker predicting aggressive biology. *Carcinogenesis*, 2010. 31(3): trang 512-20; Konovalov, S. và I. Garcia-Bassets, Analysis of the levels of lysine-specific demethylase 1 (LSD1) mRNA in human ovarian tumors and the effects of chemical LSD1 inhibitors in ovarian cancer cell lines. *J Ovarian Res*, 2013. 6(1): trang 75; Sareddy, G.R., et al., KDM1 is a novel therapeutic target for the treatment of gliomas.. *Oncotarget*, 2013. 4(1): trang 18-28; Ding, J., et al., LSD1-mediated epigenetic modification contributes to proliferation and metastasis of colon cancer. *Br J Cancer*, 2013. 109(4): trang 994-1003; Bennani-Baiti, I.M., et al., Lysine-specific demethylase 1 (LSD1/KDM1A/AOF2/BHC110) is expressed and is an epigenetic drug target in chondrosarcoma, Ewing's sarcoma, osteosarcoma, and rhabdomyosarcoma. *Hum Pathol*, 2012. 43(8): trang 1300-7; Schulte, J.H., et al., Lysine-specific demethylase 1 is strongly expressed in poorly differentiated neuroblastoma: implications for therapy. *Cancer Res*, 2009. 69(5): trang 2065-71; Crea, F., et al., The emerging role of histone lysine demethylases in prostate cancer. *Mol Cancer*, 2012. 11: trang 52; Suikki, H.E., et al., Genetic alterations and changes in expression of histone demethylases in prostate cancer. *Prostate*, 2010. 70(8): trang 889-98; Yu, Y., et al., High expression of lysine-specific demethylase 1 correlates with poor prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013. 437(2): trang

192-8; Kong, L., et al., Immunohistochemical expression of RBP2 and LSD1 in papillary thyroid carcinoma. *Rom J Morphol Embryol*, 2013. 54(3): trang 499-503.

Gần đây, sự kích thích quá trình biểu hiện CD86 bằng cách ức chế hoạt tính của LSD1 đã được báo cáo (Lynch, J.T., et al., CD86 expression as a surrogate cellular biomarker for pharmacological inhibition of the histone demethylase lysine-specific demethylase 1. *Anal Biochem*, 2013. 442(1): trang 104-6). Sự biểu hiện của CD86 là dấu hiệu của sự trưởng thành của các tế bào đuôi gai (DCs) liên quan đến đáp ứng miễn dịch kháng khối u. Đáng chú ý là CD86 hoạt động như một yếu tố đồng kích thích để kích hoạt sự tăng sinh tế bào T (Greaves, P. và J.G. Gribben, The role of B7 family molecules in hematologic malignancy. *Blood*, 2013. 121(5): trang 734-44; Chen, L. và D.B. Flies, Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol*, 2013. 13(4): trang 227-42).

Ngoài việc tham gia vào quá trình ung thư, hoạt động của LSD1 cũng liên quan đến bệnh vi-rút. Cụ thể là hoạt tính của LSD1 có vẻ liên quan đến sự sao chép của virus và sự biểu hiện của các gen virus. Ví dụ, LSD1 hoạt động như là một chất đồng hoạt hóa để kích thích sự biểu hiện gen từ các gen sớm trung gian virus của các loại virus ecpet khác nhau bao gồm virus herpes simplex (HSV), virus varicella zoster (VZV), và  $\alpha$ -herpesvirus, cytomegalo virus ở người (Liang, Y., et al., Targeting the JMJD2 histone demethylases to epigenetically control herpesvirus infection and reactivation from latency. *Sci Transl Med*, 2013. 5(167): trang 167ra5; Liang, Y., et al., Inhibition of the histone demethylase LSD1 blocks alpha-herpesvirus lytic replication and reactivation from latency. *Nat Med*, 2009. 15(11): trang 1312-7). Trong ngữ cảnh này, chất ức chế LSD1 cho thấy hoạt tính kháng virus bằng cách phong bế sự sao chép và thay đổi biểu hiện gen liên quan đến virus.

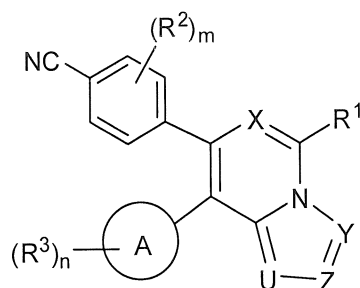
Các nghiên cứu gần đây cũng chỉ ra rằng việc ức chế LSD1 bằng cách làm suy giảm di truyền hoặc can thiệp về mặt dược lý làm gia tăng sự biểu hiện gen globin bào thai trong các tế bào hồng cầu (Shi, L., et al., Lysine-specific demethylase 1 is a therapeutic target for fetal hemoglobin induction. *Nat Med*, 2013. 19(3): trang 291-4; Xu, J., et al., Corepressor-dependent silencing of fetal hemoglobin expression by BCL11A. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013. 110(16): trang 6518-23). Việc kích thích gen globin bào thai vào có thể mang lại lợi ích điều trị tiềm tàng cho các bệnh  $\beta$ -globin, bao gồm bệnh thiếu máu bẩm sinh dạng  $\beta$  và bệnh hồng cầu hình liềm trong trường hợp sự sản xuất  $\beta$ -globin bình thường, một thành phần của hemoglobin ở người trưởng thành, bị suy giảm (Sankaran,

V.G. và S.H. Orkin, The switch from fetal to adult hemoglobin. Cold Spring Harb Perspect Med, 2013. 3(1): trang a011643; Bauer, D.E., S.C. Kamran, và S.H. Orkin, Reawakening fetal hemoglobin: prospects for new therapies for the beta-globin disorders. Blood, 2012. 120(15): trang 2945-53). Hơn nữa, sự ức chế LSD1 có thể có khả năng làm tăng các liệu pháp khác được sử dụng trong lâm sàng, như hydroxyure hoặc azacitidin. Các chất này có thể hoạt động, ít nhất một phần, bằng cách làm tăng biểu hiện gen  $\gamma$ -globin thông qua các cơ chế khác nhau.

Tóm lại, LSD1 góp phần vào quá trình phát triển khối u bằng cách làm biến đổi các dấu hiệu biểu sinh học trên các protein histon hoặc không histon. Dữ liệu tích lũy đã xác nhận rằng sự suy giảm di truyền hoặc sự can thiệp về mặt dược lý của LSD1 làm bình thường hoá các biểu hiện gen đã thay đổi, từ đó tạo ra các chương trình biệt hóa thành các kiểu tế bào trưởng thành, giảm sự tăng sinh tế bào và thúc đẩy quá trình chết theo chương trình trong tế bào ung thư. Vì vậy, các chất ức chế LSD1 riêng lẻ hoặc kết hợp với các thuốc trị liệu đã được tạo ra sẽ là hữu hiệu để điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính của LSD1.

### Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến, không kể những cái khác, hợp chất có Công thức I:



I

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các biến thành phần cấu tạo được định nghĩa trong bản mô tả này.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm bao gồm hợp chất có Công thức I và ít nhất một chất mang dược dụng.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp ức chế LSD1 bao gồm việc cho LSD1 tiếp xúc với hợp chất có Công thức I.

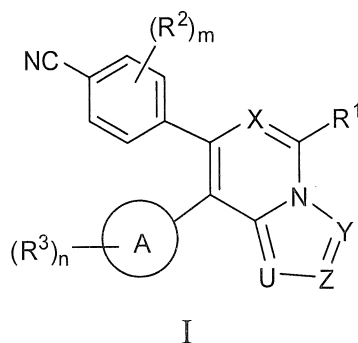
Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều biến LSD1 bao gồm việc cho LSD1 tiếp xúc với hợp chất có Công thức I. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chỉnh LSD1 bao gồm việc cho LSD1 tiếp xúc với hợp chất có Công thức I. Sáng chế còn đề cập đến

phương pháp điều biến tín hiệu LSD1 bao gồm việc cho LSD1 tiếp xúc với hợp chất có Công thức I.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều trị bệnh do LSD1 gián tiếp gây ra ở bệnh nhân bao gồm việc cấp cho bệnh nhân lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có Công thức I.

### Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất, không kể những cái khác, các hợp chất ức chế LSD1 như hợp chất có Công thức I:



hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

vòng A là C<sub>6-10</sub> aryl, C<sub>3-10</sub> xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, trong đó heteroaryl 5-10 cạnh hoặc heteroxycloalkyl 4-10 cạnh của vòng A mỗi nhóm có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng được chọn từ N, O, và S, trong đó N hoặc S tùy ý được oxy hóa; và trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của C<sub>3-10</sub> xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl 4-10 cạnh tùy ý được thế bởi oxo để tạo ra nhóm carbonyl;

X là N hoặc CR<sup>X</sup>, trong đó R<sup>X</sup> là H, OH, CN, halo, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> alkoxy, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkoxy, NHC<sub>1-4</sub> alkyl, N(C<sub>1-4</sub> alkyl)<sub>2</sub> hoặc C<sub>1-4</sub> alkylthio;

U là N hoặc CR<sup>U</sup>, trong đó R<sup>U</sup> là H, OH, CN, halo, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> alkoxy, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkoxy, NHC<sub>1-4</sub> alkyl, N(C<sub>1-4</sub> alkyl)<sub>2</sub> hoặc C<sub>1-4</sub> alkylthio;

Y là N hoặc CR<sup>4</sup>;

Z là N hoặc CR<sup>5</sup>;

với điều kiện rằng ít nhất một trong số các nhóm U, Y, và Z là N;

R<sup>1</sup> là H, halo, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>2-6</sub> alkenyl, C<sub>2-6</sub> alkynyl, C<sub>1-6</sub> haloalkyl, C<sub>1-6</sub> haloalkoxy, NHOH, NHOC<sub>1-6</sub> alkyl, Cy<sup>1</sup>, CN, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e1</sup>)R<sup>b1</sup>, C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>,

$\text{NR}^{\text{c1}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$ ,  $-\text{L}^1-\text{R}^6$ , hoặc  $-\text{L}^2-\text{NR}^7\text{R}^8$ ; trong đó  $\text{C}_{1-6}$  alkyl,  $\text{C}_{2-6}$  alkenyl, và  $\text{C}_{2-6}$  alkynyl nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ  $\text{Cy}^1$ , halo, CN, OH,  $\text{OR}^{\text{a1}}$ ,  $\text{SR}^{\text{a1}}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a1}}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a1}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$ ,  $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e1}})\text{R}^{\text{b1}}$ ,  $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e1}})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e1}})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c1}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c1}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c1}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}}$ , và  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$ ;

$\text{L}^1$  là liên kết,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^9-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})-$ ,  $\text{C}_{1-4}$  alkylen; trong đó  $\text{R}^9$  là H,  $\text{C}_{1-6}$  alkyl,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$  alkyl hoặc  $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$  alkyl;

$\text{L}^2$  là liên kết,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $\text{C}_{1-4}$  alkylen,  $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$  alkylen-,  $-\text{C}_{1-4}$  alkylen- $\text{O}-$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  alkylen- $\text{NR}^9-$ , hoặc  $-\text{NR}^9-\text{C}_{1-4}$  alkylen-;

$\text{R}^2$ , ở mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ H, OH, CN, halo,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_{1-4}$  alkyl,  $\text{C}_{1-4}$  alkoxy,  $\text{C}_{1-4}$  haloalkyl,  $\text{C}_{1-4}$  haloalkoxy,  $\text{NHC}_{1-4}$  alkyl,  $\text{N}(\text{C}_{1-4}$  alkyl) $_2$ , và  $\text{C}_{1-4}$  alkylthio;

$\text{R}^3$ , ở mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ H,  $\text{Cy}^2$ , halo,  $\text{C}_{1-6}$  alkyl,  $\text{C}_{2-6}$  alkenyl,  $\text{C}_{2-6}$  alkynyl,  $\text{C}_{1-6}$  haloalkyl, CN,  $\text{OR}^{\text{a2}}$ ,  $\text{SR}^{\text{a2}}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a2}}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a2}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$ ,  $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e2}})\text{R}^{\text{b2}}$ ,  $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e2}})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e2}})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b2}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b2}}$ , và  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$ ; trong đó  $\text{C}_{1-6}$  alkyl,  $\text{C}_{2-6}$  alkenyl, và  $\text{C}_{2-6}$  alkynyl nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ  $\text{Cy}^2$ , halo, CN,  $\text{OR}^{\text{a2}}$ ,  $\text{SR}^{\text{a2}}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a2}}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a2}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$ ,  $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e2}})\text{R}^{\text{b2}}$ ,  $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e2}})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e2}})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b2}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b2}}$ , và  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$ ;

hoặc hai nhóm thế  $\text{R}^3$  liền kề trên vòng A cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành vòng heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ, vòng  $\text{C}_{3-6}$  xycloalkyl ngưng tụ, hoặc vòng heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ, mỗi nhóm trong số đó tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế  $\text{R}^{\text{A}}$  được chọn một cách độc lập, trong đó cacbon trên vòng của vòng heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ hoặc vòng  $\text{C}_{3-6}$  xycloalkyl ngưng tụ tùy ý được thay thế bởi nhóm carbonyl;

Cách khác, hai nhóm thế  $\text{R}^{\text{A}}$  được gắn vào cùng một cacbon của vòng heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ hoặc vòng  $\text{C}_{3-6}$  xycloalkyl ngưng tụ cùng nhau tạo thành vòng  $\text{C}_{3-6}$  xycloalkyl hoặc vòng heteroxycloalkyl 4 đến 7 cạnh;

$R^4$  và  $R^5$  mỗi nhóm độc lập được chọn từ H,  $Cy^3$ , halo,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl,  $C_{2-6}$  alkynyl,  $C_{1-6}$  haloalkyl, CN,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $OC(O)R^{b3}$ ,  $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(=NR^{e3})R^{b3}$ ,  $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$ , và  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ; trong đó  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl, và  $C_{2-6}$  alkynyl nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ  $Cy^3$ , halo, CN,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $OC(O)R^{b3}$ ,  $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(=NR^{e3})R^{b3}$ ,  $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$ , và  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ;

$R^6$  là heteroary 5 đến 10 cạnh, heteroary- $C_{1-4}$  alkyl 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl 4 đến 10 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl- $C_{1-4}$  alkyl 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm trong số đó tùy ý được thế bởi 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế  $R^A$  được chọn một cách độc lập;

$R^7$  và  $R^8$  cùng với nguyên tử ni-tơ mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành vòng heteroxycloalkyl 4 đến 10 cạnh có 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N và S ngoài nguyên tử ni-tơ được nối với  $R^7$  và  $R^8$ , trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của nhóm heteroxycloalkyl tùy ý được thế bởi nhóm oxo, và trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bởi 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế  $R^B$  được chọn một cách độc lập;

mỗi  $R^A$  độc lập được chọn từ H, halo,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl,  $C_{2-6}$  alkynyl,  $C_{1-6}$  haloalkyl,  $C_{1-6}$  haloalkoxy,  $Cy^2$ ,  $C_{3-10}$  xycloalkyl- $C_{1-4}$  alkyl, heteroaryl- $C_{1-4}$  alkyl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl- $C_{1-4}$  alkyl 4-10 cạnh, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $OC(O)R^{b4}$ ,  $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ,  $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(=NR^{e4})R^{b4}$ ,  $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$ , và  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ , trong đó  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl,  $C_{2-6}$  alkynyl,  $Cy^3$ ,  $C_{3-10}$  xycloalkyl- $C_{1-4}$  alkyl, heteroaryl- $C_{1-4}$  alkyl 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl- $C_{1-4}$  alkyl 4-10 cạnh nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo,  $C_{1-6}$  haloalkyl,  $C_{1-6}$  haloalkoxy, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $OC(O)R^{b4}$ ,  $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ,  $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(=NR^{e4})R^{b4}$ ,  $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$ , và  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ;

mỗi  $R^B$  độc lập được chọn từ H, halo,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl,  $C_{2-6}$  alkynyl,  $C_{1-6}$  haloalkyl,  $C_{1-6}$  haloalkoxy,  $Cy^3$ ,  $C_{3-10}$  xycloalkyl- $C_{1-4}$  alkyl, heteroaryl- $C_{1-4}$  alkyl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl- $C_{1-4}$  alkyl 4-10 cạnh, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(=NR^{e5})R^{b5}$ ,  $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ , và  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ , trong đó  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl,  $C_{2-6}$  alkynyl,  $Cy^4$ ,  $C_{3-10}$  xycloalkyl- $C_{1-4}$  alkyl, heteroaryl- $C_{1-4}$  alkyl 5-10 cạnh và heteroxycloalkyl- $C_{1-4}$  alkyl 4-10 cạnh nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo,  $C_{1-6}$  haloalkyl, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(=NR^{e5})R^{b5}$ ,  $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ , và  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ;

mỗi  $Cy^1$ ,  $Cy^2$ ,  $Cy^3$ , và  $Cy^4$  độc lập được chọn từ  $C_{6-10}$  aryl,  $C_{3-10}$  xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, mỗi nhóm trong số đó tùy ý được thế bởi 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ  $R^{Cy}$ ;

mỗi  $R^{Cy}$  độc lập được chọn từ H, halo,  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  haloalkyl,  $C_{1-4}$  xyanoalkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl,  $C_{2-6}$  alkynyl, phenyl,  $C_{3-7}$  xycloalkyl, heteroaryl 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, phenyl- $C_{1-4}$  alkyl-,  $C_{3-7}$  xycloalkyl- $C_{1-4}$  alkyl-, (heteroaryl 5-6 cạnh)- $C_{1-4}$  alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-7 cạnh)- $C_{1-4}$  alkyl-, oxo, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $OC(O)R^{b4}$ ,  $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ,  $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$ , và  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ , trong đó  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl,  $C_{2-6}$  alkynyl, phenyl,  $C_{3-7}$  xycloalkyl, heteroaryl 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, phenyl- $C_{1-4}$  alkyl-,  $C_{3-7}$  xycloalkyl- $C_{1-4}$  alkyl-, (heteroaryl 5-6 cạnh)- $C_{1-4}$  alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-7 cạnh)- $C_{1-4}$  alkyl- nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{1-4}$  haloalkyl,  $C_{1-6}$  xyanoalkyl, halo, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $OC(O)R^{b4}$ ,  $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ,  $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$ , và  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ;

mỗi  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{c1}$ , và  $R^{d1}$  độc lập được chọn từ H,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{1-4}$  haloalkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl,  $C_{2-6}$  alkynyl,  $C_{6-10}$  aryl,  $C_{3-10}$  xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh,  $C_{6-10}$  aryl- $C_{1-4}$  alkyl-,  $C_{3-10}$  xycloalkyl- $C_{1-4}$  alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- $C_{1-4}$  alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- $C_{1-4}$  alkyl-, trong đó  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl,  $C_{2-6}$  alkynyl,  $C_{6-10}$  aryl,  $C_{3-10}$  xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh,  $C_{6-10}$  aryl- $C_{1-4}$  alkyl-,  $C_{3-10}$  xycloalkyl- $C_{1-4}$  alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- $C_{1-4}$  alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- $C_{1-4}$  alkyl- nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  haloalkyl,  $C_{1-4}$  xyanoalkyl, halo, CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(=NR^{e5})R^{b5}$ ,  $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ , và  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ;

hoặc  $R^{c1}$  và  $R^{d1}$  bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{3-7}$  xycloalkyl, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh,  $C_{6-10}$  aryl, heteroaryl 5-6 cạnh,  $C_{1-6}$  haloalkyl, halo CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(=NR^{e5})R^{b5}$ ,  $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ , và  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ , trong đó  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{3-7}$  xycloalkyl, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh,  $C_{6-10}$  aryl, và heteroaryl 5-6 cạnh nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo,  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  haloalkyl,  $C_{1-4}$  xyanoalkyl, CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(=NR^{e5})R^{b5}$ ,  $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ , và  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ;

mỗi  $R^{a2}$ ,  $R^{b2}$ ,  $R^{c2}$ , và  $R^{d2}$  độc lập được chọn từ H,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{1-4}$  haloalkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl,  $C_{2-6}$  alkynyl,  $C_{6-10}$  aryl,  $C_{3-10}$  xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh,  $C_{6-10}$  aryl- $C_{1-4}$  alkyl-,  $C_{3-10}$  xycloalkyl- $C_{1-4}$  alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- $C_{1-4}$  alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- $C_{1-4}$  alkyl-, trong đó  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl,  $C_{2-6}$  alkynyl,  $C_{6-10}$  aryl,  $C_{3-10}$  xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh,  $C_{6-10}$  aryl- $C_{1-4}$  alkyl-,  $C_{3-10}$  xycloalkyl- $C_{1-4}$  alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- $C_{1-4}$  alkyl-, và

(heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)-C<sub>1-4</sub> alkyl- nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, C<sub>1-4</sub> xyanoalkyl, halo, CN, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>, OC(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)R<sup>b5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)R<sup>b5</sup>, S(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, và S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>;

hoặc R<sup>c2</sup> và R<sup>d2</sup> bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>3-7</sub> xycloalkyl, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, phenyl, heteroaryl 5-6 cạnh, C<sub>1-6</sub> haloalkyl, halo, CN, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>, OC(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)R<sup>b5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)R<sup>b5</sup>, S(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, và S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, trong đó C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>3-7</sub> xycloalkyl, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, phenyl, và heteroaryl 5-6 cạnh nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, C<sub>1-4</sub> xyanoalkyl, CN, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>, OC(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)R<sup>b5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)R<sup>b5</sup>, S(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, và S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>;

mỗi R<sup>a3</sup>, R<sup>b3</sup>, R<sup>c3</sup>, và R<sup>d3</sup> độc lập được chọn từ H, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, C<sub>2-6</sub> alkenyl, C<sub>2-6</sub> alkynyl, C<sub>6-10</sub> aryl, C<sub>3-10</sub> xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C<sub>6-10</sub> aryl-C<sub>1-4</sub> alkyl-, C<sub>3-10</sub> xycloalkyl-C<sub>1-4</sub> alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)-C<sub>1-4</sub> alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)-C<sub>1-4</sub> alkyl-, trong đó C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>2-6</sub> alkenyl, C<sub>2-6</sub> alkynyl, C<sub>6-10</sub> aryl, C<sub>3-10</sub> xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C<sub>6-10</sub> aryl-C<sub>1-4</sub> alkyl-, C<sub>3-10</sub> xycloalkyl-C<sub>1-4</sub> alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)-C<sub>1-4</sub> alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)-C<sub>1-4</sub> alkyl- nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, C<sub>1-4</sub> xyanoalkyl, halo, CN, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>, OC(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)R<sup>b5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)R<sup>b5</sup>, S(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, và S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>;

hoặc  $R^{c3}$  và  $R^{d3}$  bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thể bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{3-7}$  xycloalkyl, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, phenyl, heteroaryl 5-6 cạnh,  $C_{1-6}$  haloalkyl, halo, CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(=NR^{e5})R^{b5}$ ,  $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ , và  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ , trong đó  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{3-7}$  xycloalkyl, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, phenyl, và heteroaryl 5-6 cạnh nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thể bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo,  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  haloalkyl,  $C_{1-4}$  xyanoalkyl, CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(=NR^{e5})R^{b5}$ ,  $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ , và  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ;

mỗi  $R^{a4}$ ,  $R^{b4}$ ,  $R^{c4}$ , và  $R^{d4}$  độc lập được chọn từ H,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{1-4}$  haloalkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl, và  $C_{2-6}$  alkynyl, trong đó  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl, và  $C_{2-6}$  alkynyl nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thể bởi 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  haloalkyl,  $C_{1-4}$  xyanoalkyl, halo, CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(=NR^{e5})R^{b5}$ ,  $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ , và  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ;

hoặc  $R^{c4}$  và  $R^{d4}$  bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thể bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{1-6}$  haloalkyl, halo, CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(=NR^{e5})R^{b5}$ ,  $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ , và  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ;

mỗi  $R^{a5}$ ,  $R^{b5}$ ,  $R^{c5}$ , và  $R^{d5}$  độc lập được chọn từ H,  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  haloalkyl,  $C_{2-4}$  alkenyl, và  $C_{2-4}$  alkynyl, trong đó  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{2-4}$  alkenyl, và  $C_{2-4}$  alkynyl nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thể bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo,

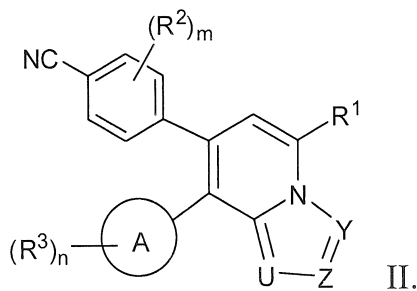
C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> alkoxy, C<sub>1-4</sub> alkylthio, C<sub>1-4</sub> alkylamino, di(C<sub>1-4</sub> alkyl)amino, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, và C<sub>1-4</sub> haloalkoxy;

mỗi R<sup>e1</sup>, R<sup>e2</sup>, R<sup>e3</sup>, R<sup>e4</sup>, và R<sup>e5</sup> độc lập được chọn từ H, C<sub>1-4</sub> alkyl, và CN;

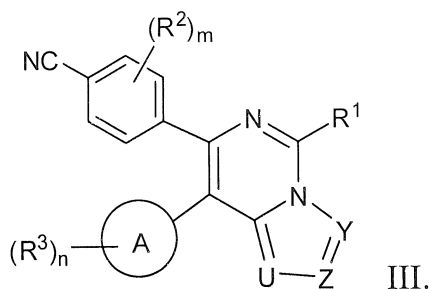
chỉ số dưới m là 1 hoặc 2; và

chỉ số dưới n là 1, 2, 3 hoặc 4.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có Công thức II:

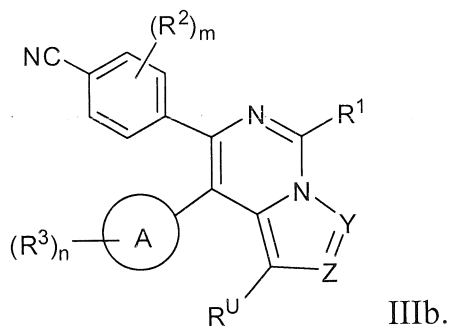


Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có Công thức III:



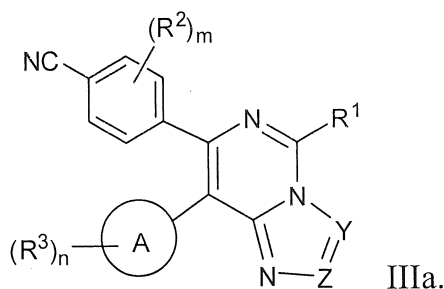
Theo một số phương án, U là CR<sup>U</sup>.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có Công thức IIIb:



Theo một số phương án, U là N.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có Công thức IIIa:



Theo một số phương án, Y là N.

Theo một số phương án, Y là CR<sup>4</sup>.

Theo một số phương án, Z là N.

Theo một số phương án, Z là CR<sup>5</sup>.

Theo một số phương án, mỗi Y và Z là CH.

Theo một số phương án, (i) mỗi U, Y và Z là N; (ii) U và Z là N và Y là CR<sup>4</sup>; (iii) U và Y là N và Z là CR<sup>5</sup>; (iv) U là N, Y là CR<sup>4</sup>, và Z là CR<sup>5</sup>; (v) U là CR<sup>U</sup> và cả Y và Z đều là N; (vi) U là CR<sup>U</sup>, Y là N, và Z là CR<sup>5</sup>; hoặc (vii) U là CR<sup>U</sup>, Y là CR<sup>4</sup>, và Z là N.

Theo một số phương án, mỗi U, Y và Z là N.

Theo một số phương án, U và Z là N và Y là CR<sup>4</sup>.

Theo một số phương án, U và Y là N và Z là CR<sup>5</sup>.

Theo một số phương án, U là N, Y là CR<sup>4</sup>, và Z là CR<sup>5</sup>.

Theo một số phương án, U là CR<sup>U</sup> và cả Y và Z đều là N.

Theo một số phương án, U là CR<sup>U</sup>, Y là N, và Z là CR<sup>5</sup>.

Theo một số phương án, U là CR<sup>U</sup>, Y là CR<sup>4</sup>, và Z là N.

Theo một số phương án, hai trong số U, Y, và Z là N.

Theo một số phương án, một trong số U, Y, và Z là N.

Theo một số phương án, vòng A là C<sub>6-10</sub> aryl, heteroaryl 5-10 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, trong đó heteroaryl 5-10 cạnh hoặc heteroxycloalkyl 4-10 cạnh của vòng A mỗi nhóm có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng được chọn từ N, O, và S, trong đó N hoặc S tùy ý được oxy hóa; và trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl 4-10 cạnh tùy ý được thế bởi oxo để tạo ra nhóm carbonyl.

Theo một số phương án, vòng A là phenyl, heteroaryl 5-6 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, trong đó heteroaryl 5-6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl 4-7 cạnh của vòng A mỗi nhóm có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên

tử khác loại tạo vòng được chọn từ N, O, và S, trong đó N hoặc S tùy ý được oxy hóa; và trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl 4-10 cạnh tùy ý được thế bởi oxo để tạo ra nhóm carbonyl.

Theo một số phương án, vòng A là C<sub>6-10</sub> aryl.

Theo một số phương án, vòng A là phenyl.

Theo một số phương án, vòng A là heteroaryl 5-10 cạnh. Theo một số phương án, vòng A là heteroaryl 5-6 cạnh. Theo một số phương án, vòng A là heteroaryl 6 cạnh. Theo một số phương án, vòng A là heteroaryl 5 cạnh.

Theo một số phương án, vòng A là pyridyl, 1H-indazolyl, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridinyl, hoặc 1H-benzo[d]imidazolyl.

Theo một số phương án, vòng A là pyridyl.

Theo một số phương án, vòng A là heteroxycloalkyl 4-10 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng được chọn từ N, O, và S, trong đó N hoặc S tùy ý được oxy hóa, và trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng tùy ý được thế bởi oxo để tạo ra nhóm carbonyl.

Theo một số phương án, vòng A là heteroxycloalkyl 4-7 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng được chọn từ N, O, và S, trong đó N hoặc S tùy ý được oxy hóa, và trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng tùy ý được thế bởi oxo để tạo ra nhóm carbonyl.

Theo một số phương án, vòng A là 2-oxo-2,3-dihydro-1H-indolyl; 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazolyl; 3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazinyl; 3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazinyl; 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridinyl; 3-metyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin-7-yl; 2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazolyl; 1H-benzimidazolyl; 2-oxo-2,3-dihydro[1,3]oxazolo[4,5-b]pyridinyl, hoặc 2,3-dihydro-1-benzofuranyl.

Theo một số phương án, vòng A là 2,3-dihydro-1H-indolyl; 2,3-dihydro-1,3-benzoxazolyl; 3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazinyl; 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazinyl; hoặc 2,3-dihydro-1-benzofuran.

Theo một số phương án, vòng A là 2-oxo-2,3-dihydro-1H-indolyl; 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazolyl; 3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazinyl; 3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazinyl; hoặc 2,3-dihydro-1-benzofuran.

Theo một số phương án, vòng A là phenyl; 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin; 2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl; 5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl; 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-yl; pyridyl; 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazolyl; 1,3-benzothiazol-5-yl; 2,3-dihydro-1H-inden-5-yl; 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridinyl; 8-quinoxalin-6-yl; 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl; hoặc 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridinyl.

Theo một số phương án, vòng A là phenyl; pyridyl; 1H-indazolyl; 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridinyl; 1H-benzo[d]imidazolyl; 2-oxo-2,3-dihydro-1H-indolyl; 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazolyl; 3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazinyl; 3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazinyl; 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridinyl; 3-metyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin-7-yl; 2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazolyl; 1H-benzimidazolyl; 2-oxo-2,3-dihydro[1,3]oxazolo[4,5-b]pyridinyl; 2,3-dihydro-1-benzofuranyl; 2,3-dihydro-1H-indolyl; 2,3-dihydro-1,3-benzoxazolyl; 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazinyl; 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin; 2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl; 5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl; 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-yl; 1,3-benzothiazol-5-yl; 2,3-dihydro-1H-inden-5-yl; 8-quinoxalin-6-yl; hoặc 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl.

Theo một số phương án,  $R^3$ , ở mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ  $Cy^2$ ,  $C_{1-6}$  alkyl, CN,  $OR^{a2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ , và  $NR^{c2}R^{d2}$ ; trong đó  $C_{1-6}$  alkyl nêu trên tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ  $Cy^2$ ,  $C(O)R^{b2}$ , và  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ .

Theo một số phương án,  $R^3$ , ở mỗi trường hợp, là CN, metyl, metoxy, 1-pyrolidinyl, 2-oxo-1-pyrolidinyl,  $-C(O)N(CH_3)_2$ , dimetyl amino, 4-metyl piperazinylmetyl, morpholinyl, 4-metyl piperazinylcarbonylmetyl, morpholinylmetyl, morpholinoetyl, hoặc 3-xyano-1-pyrolidinylmetyl.

Theo một số phương án, hai nhóm thế  $R^3$  kề nhau trên vòng A cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành vòng heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ, vòng  $C_{3-6}$  xycloalkyl ngưng tụ, hoặc vòng heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ, mỗi nhóm trong số đó tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế  $R^A$  được chọn một cách độc lập; trong đó cacbon trên vòng của vòng heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ hoặc vòng  $C_{3-6}$  xycloalkyl ngưng tụ tùy ý được thay thế bởi nhóm carbonyl;

Cách khác, hai nhóm thế  $R^A$  được gắn vào cùng một cacbon của heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ hoặc  $C_{3-6}$  xycloalkyl ngưng tụ cùng nhau tạo thành  $C_{3-6}$  xycloalkyl hoặc vòng heteroxycloalkyl 4 đến 7 cạnh.

Theo một số phương án, hai nhóm thế  $R^A$  được gắn vào cùng một cacbon của heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ hoặc  $C_{3-6}$  xycloalkyl ngưng tụ cùng nhau tạo thành nhóm xyclopropyl.

Theo một số phương án, hai nhóm thế  $R_3$  kề nhau trên vòng A cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành vòng ngưng tụ được chọn từ 1-metylpyrolidin, 4-metyl-3-oxo-morpholin, 1-metylimidazol, 1-metylpiperidin, 1-metyl-2-oxopyrolidin, và 1-metylpyrazol, mỗi nhóm trong số đó tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế  $R^A$ .

Theo một số phương án, hai nhóm thế  $R^3$  kề nhau trên vòng A cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành vòng ngưng tụ được chọn từ pyrolidin, 3-oxo-morpholin, imidazol, piperidin, 2-oxopyrolidin, và pyrazol, mỗi nhóm trong số đó tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế  $R^A$ .

Theo một số phương án,  $R^3$  là  $C_{1-6}$  alkyl, halo,  $C_{1-6}$  hydroxyalkyl,  $C_{1-6}$  haloalkyl, CN,  $OR^{a2}$ , 1-pyrolidinyl, 2-oxo-1-pyrolidinyl,  $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ ,  $-(C_{1-6} \text{ alkyl})-NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ , piperazinylmetyl, 4-metylpiperazinylmetyl, piperidinyl, morpholinyl, 4-metylpiperazinylcarbonylmetyl, morpholinylmetyl, hoặc 3-xyano-1-pyrolidinyl.

Theo một số phương án,  $R^3$  là  $C_{1-6}$  alkyl, CN,  $OR^{a2}$ , 1-pyrolidinyl, 2-oxo-1-pyrolidinyl,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ , piperazinylmetyl, 4-metylpiperazinylmetyl, piperidinyl, morpholinyl, 4-metylpiperazinylcarbonylmetyl, morpholinylmetyl hoặc 3-xyano-1-pyrolidinyl.

Theo một số phương án,  $R^3$  là CN, F, hydroxymetyl,  $(CH_3O)C(O)N(CH_3)-$ ,  $(CH_3O)C(O)N(CH_3)$ -metyl, diflorometyl, amino, metyl, metoxy, 1-pyrolidinyl, 2-oxo-1-pyrolidinyl,  $-C(O)N(CH_3)_2$ , dimetylamino, 4-metylpiperazinylmetyl, morpholinyl, 4-metylpiperazinylcarbonylmetyl, morpholinylmetyl, morpholinoetyl, hoặc 3-xyano-1-pyrolidinylmetyl.

Theo một số phương án,  $R^3$ , ở mỗi trường hợp, là CN, F, hydroxymetyl,  $(CH_3O)C(O)N(CH_3)-$ ,  $(CH_3O)C(O)N(CH_3)$ -metyl, diflorometyl, metyl, metoxy,  $-C(O)N(CH_3)_2$ , dimetylamino, morpholinylmetyl,  $(CH_3)S(O_2)N(CH_3)$ -metyl,  $(CH_3)_2NC(O)N(CH_3)$ -metyl, Cl, 1-hydroxyetyl, metoxymetyl, isopropyl, etyl,  $(CH_3)S(O_2)N(CH_3)-$ , hoặc etoxy.

Theo một số phương án,  $R^3$  là CN, F, hydroxymetyl,  $(CH_3O)C(O)N(CH_3)-$ ,  $(CH_3O)C(O)N(CH_3)$ -metyl, diflorometyl, amino, metyl, metoxy, 1-pyrolidinyl, 2-oxo-1-

pyrrolidinyl,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , dimethylamino, 4-methylpiperazinylmethyl, morpholinyl, 4-methylpiperazinylcarbonylmethyl, morpholinylmethyl, morpholinoethyl, hoặc 3-cyano-1-pyrrolidinylmethyl,  $(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O}_2)\text{N}(\text{CH}_3)$ -methyl,  $(\text{CH}_3)_2\text{NC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)$ -methyl, Cl, 1-hydroxyethyl, methoxymethyl, isopropyl, ethyl,  $(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O}_2)\text{N}(\text{CH}_3)$ -, hoặc etoxy.

Theo một số phương án, hai nhóm thế  $\text{R}^3$  kề nhau trên vòng A cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ,  $\text{C}_{3-6}$  xycloalkyl ngưng tụ hoặc heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ, mỗi nhóm trong số đó tùy ý được thế bởi 1-2 nhóm thế  $\text{R}^A$  được chọn một cách độc lập, trong đó cacbon trên vòng của heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ hoặc  $\text{C}_{3-6}$  xycloalkyl ngưng tụ tùy ý được thay thế bởi nhóm carbonyl.

Theo một số phương án, hai nhóm thế  $\text{R}^3$  kề nhau trên vòng A cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ, tùy ý được thế bởi 1-2 nhóm thế  $\text{R}^A$  được chọn một cách độc lập, trong đó cacbon trên vòng của heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ tùy ý được thay thế bởi nhóm carbonyl.

Theo một số phương án, hai nhóm thế  $\text{R}^3$  kề nhau trên vòng A cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành 2,3-dihydro-1H-pyrrolyl ngưng tụ; 2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolyl; 2,3-dihydro-oxazolyl; 2-oxo-2,3-dihydro-oxazolyl; 3,4-dihydro-2H-1,4-oxazinyl; 3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-oxazinyl; hoặc nhóm 2,3-dihydro-furanyl, mỗi nhóm trong số đó tùy ý được thế bởi 1-2 nhóm thế  $\text{R}^A$  được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, hai nhóm thế  $\text{R}^3$  kề nhau trên vòng A cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành nhóm 2,3-dihydro-1H-pyrrolyl ngưng tụ, mà tùy ý được thế bởi một nhóm thế  $\text{R}^A$ .

Theo một số phương án, hai nhóm thế  $\text{R}^3$  kề nhau trên vòng A cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành nhóm 2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolyl, mà tùy ý được thế bởi một nhóm thế  $\text{R}^A$ .

Theo một số phương án, hai nhóm thế  $\text{R}^3$  kề nhau trên vòng A cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành nhóm 2,3-dihydro-oxazolyl ngưng tụ, mà tùy ý được thế bởi một nhóm thế  $\text{R}^A$ .

Theo một số phương án, hai nhóm thế  $\text{R}^3$  kề nhau trên vòng A cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành nhóm 2-oxo-2,3-dihydro-oxazolyl ngưng tụ, mà tùy ý được thế bởi một nhóm thế  $\text{R}^A$ .

Theo một số phương án, hai nhóm thế  $R^3$  kề nhau trên vòng A cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành nhóm 2,3-dihydro-furanyl ngưng tụ, mà tùy ý được thế bởi một nhóm thế  $R^A$ .

Theo một số phương án,  $R^A$  là  $C_{1-4}$  alkyl.

Theo một số phương án,  $R^A$  là metyl.

Theo một số phương án,  $R^A$  là  $-C(O)NR^{c4}R^{d4}$ , trong đó  $R^{c4}$  và  $R^{d4}$  mỗi nhóm độc lập được chọn từ H và  $C_{1-4}$  alkyl.

Theo một số phương án,  $R^A$  là  $-C(O)N(CH_3)_2$ .

Theo một số phương án,  $R^1$  là  $-L^1-R^6$  hoặc  $-L^2-NR^7R^8$ .

Theo một số phương án,  $R^1$  là  $-L^2-NR^7R^8$ , trong đó  $L^2$  là liên kết,  $-C(O)-$ ,  $C_{1-4}$  alkylen,  $-O-C_{1-4}$  alkylen,  $-C_{1-4}$  alkylen- $O-$ ,  $C_{1-4}$  alkylen- $NH-$  hoặc  $-NH-C_{1-4}$  alkylen.

Theo một số phương án,  $L^2$  là  $-O-C_{1-4}$  alkylen.

Theo một số phương án,  $R^7$  và  $R^8$  cùng với nguyên tử ni-tơ mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành vòng heteroxycloalkyl 4 đến 6 cạnh có 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N và S ngoài nguyên tử ni-tơ được nối với  $R^7$  và  $R^8$ , trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của nhóm heteroxycloalkyl tùy ý được thế bởi nhóm oxo, và trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bởi 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế  $R^B$  được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án,  $R^1$  là  $-L^1-R^6$ .

Theo một số phương án,  $L^1$  là  $-O-$ .

Theo một số phương án,  $R^6$  là heteroary- $C_{1-4}$  alkyl 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxycloalkyl- $C_{1-4}$  alkyl 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm trong số đó tùy ý được thế bởi 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế  $R^A$  được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án,  $R^6$  là heteroxycloalkyl- $C_{1-4}$  alkyl 4 đến 10 cạnh tùy ý được thế bởi 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế  $R^A$  được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án,  $R^6$  là pyrrolidiny- $C_{1-4}$  alkyl- tùy ý được thế bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thế  $R^A$  được chọn một cách độc lập. Theo một số phương án,  $R^6$  là pyrrolidiny-metylen- tùy ý được thế bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thế  $R^A$  được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án,  $R^6$  là piperidiny- $C_{1-4}$  alkyl- tùy ý được thế bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thế  $R^A$  được chọn một cách độc lập. Theo một số phương án,  $R^6$  là piperidiny-metylen- tùy ý được thế bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thế  $R^A$  được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án,  $R^1$  là  $OR^{a1}$ .

Theo một số phương án,  $R^1$  là  $OR^{a1}$ , trong đó  $R^{a1}$  là  $C_{1-6}$  alkyl được thế với  $Cy^4$ .

Theo một số phương án,  $R^1$  là  $OR^{a1}$ , trong đó  $R^{a1}$  là metylen được thế với  $Cy^4$ .

Theo một số phương án,  $R^1$  là  $OR^{a1}$ , trong đó  $R^{a1}$  là metylen được thế với heteroxycloalkyl 4-10 cạnh tùy ý được thế bởi 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ  $R^{Cy}$ .

Theo một số phương án,  $R^1$  là  $OR^{a1}$ , trong đó  $R^{a1}$  là metylen được thế với heteroxycloalkyl 4-7 cạnh tùy ý được thế bởi 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ  $R^{Cy}$ .

Theo một số phương án,  $Cy^4$  là pyrrolidinyl hoặc piperidinyl tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ  $R^{Cy}$ .

Theo một số phương án,  $R^1$  là (1-methylpiperidin-3-yl)metoxy, (1-ethylpiperidin-3-yl)metoxy, (2-xyanoethylpiperidin-3-yl)metoxy, (2-hydroxyethylpiperidin-3-yl)metoxy, (2-methoxyethylpiperidin-3-yl)metoxy, 4-dimethylaminopiperidin-1-yl, 3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl, 7-methyl-2,7-diazaspiro[4.4]non-2-yl, hoặc (1-methylpyrrolidin-3-yl)metoxy.

Theo một số phương án,  $R^1$  là (1-methylpiperidin-3-yl)metoxy hoặc (1-methylpyrrolidin-3-yl)metoxy.

Theo một số phương án,  $R^1$  là (1-methylpiperidin-3-yl)metoxy, (1-ethylpiperidin-3-yl)metoxy, (2-xyanoethylpiperidin-3-yl)metoxy, 4-dimethylaminopiperidin-1-yl, 3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl, (2-hydroxypropylpiperidin-3-yl)metoxy, hoặc 2-hydroxy-2-methylpropyl)piperidin-3-yl]metoxy.

Theo một số phương án,  $R^1$  là (1-methylpiperidin-3-yl)metoxy, (1-ethylpiperidin-3-yl)metoxy, (2-xyanoethylpiperidin-3-yl)metoxy, (2-hydroxyethylpiperidin-3-yl)metoxy, (2-methoxyethylpiperidin-3-yl)metoxy, 4-dimethylaminopiperidin-1-yl, 3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl, 7-methyl-2,7-diazaspiro[4.4]non-2-yl, (1-methylpyrrolidin-3-yl)metoxy, hoặc 2-hydroxy-2-methylpropyl)piperidin-3-yl]metoxy.

Theo một số phương án,  $R^2$  là H.

Theo một số phương án,  $R^4$  là H.

Theo một số phương án,  $R^5$  là H.

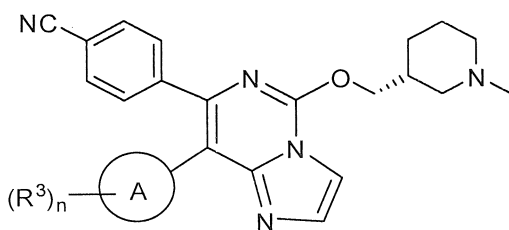
Theo một số phương án,  $R^U$  là H.

Theo một số phương án,  $R^X$  là H.

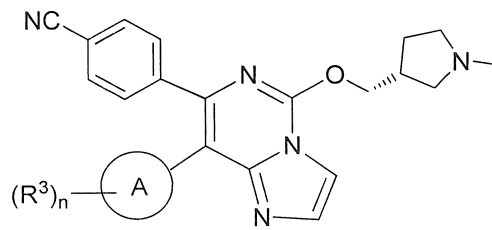
Theo một số phương án, m là 1.

Theo một số phương án, n là 1.

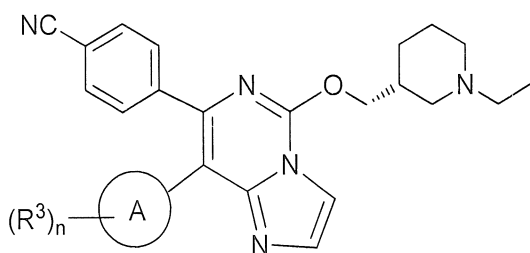
Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có Công thức IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, hoặc IVf:



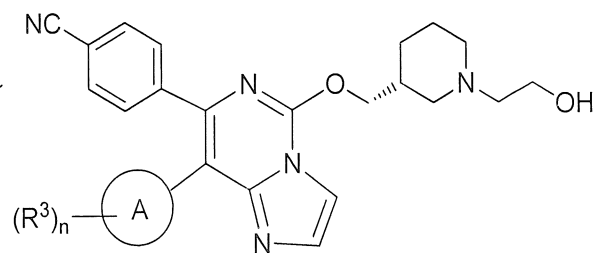
IVa



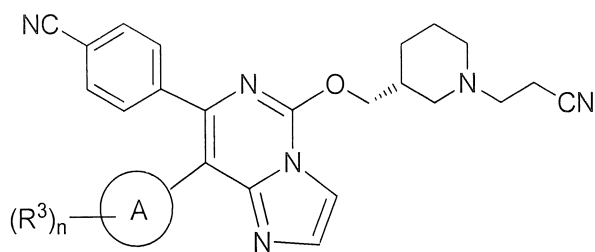
IVb.



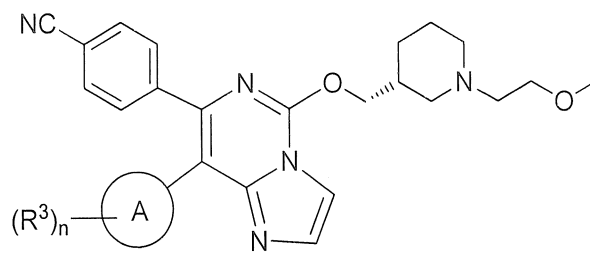
IVc



IVd



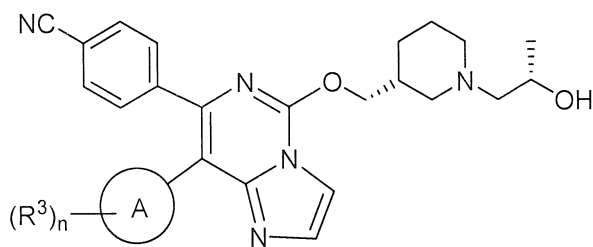
IVe



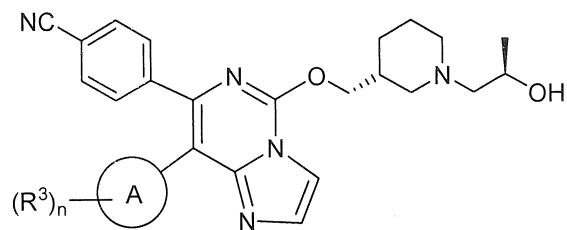
IVf

hoặc muối được dụng của chúng.

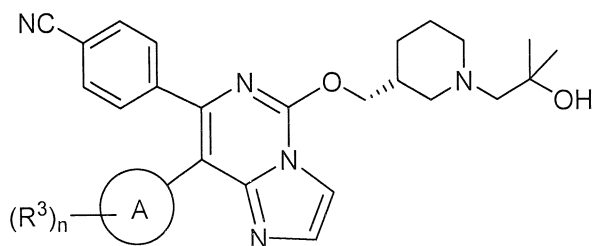
Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất ở đây có Công thức IVg, IVh, hoặc IVi:



IVg



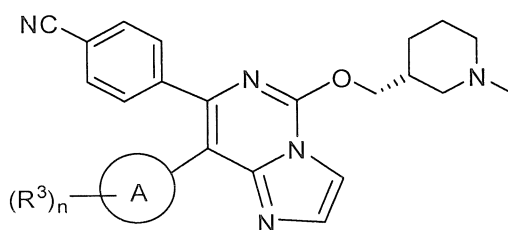
IVh



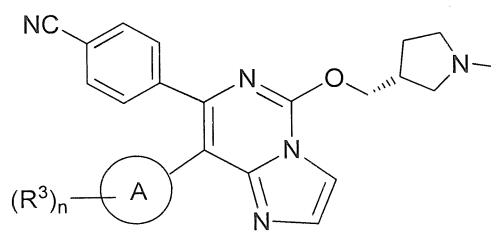
IVi

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có Công thức IVa hoặc IVb:



IVa



IVb

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có Công thức IVa.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có Công thức IVb.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có Công thức IVc.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có Công thức IVd.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có Công thức IVe.

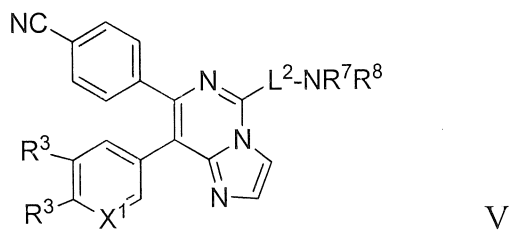
Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có Công thức IVf.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có Công thức IVg.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có Công thức IVh.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có Công thức IVi.

Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức I, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức V:



trong đó  $X^1$  là CH hoặc N.

Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức V:

hai nhóm thế  $R^3$  cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành vòng heteroxycloalkyl 5 cạnh ngưng tụ hoặc vòng heteroxycloalkyl 5 cạnh ngưng tụ, mỗi nhóm trong số đó tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế  $R^A$  được chọn một cách độc lập, trong đó cacbon trên vòng của vòng heteroxycloalkyl 5 cạnh ngưng tụ tùy ý được thay thế bởi nhóm carbonyl;

$X^1$  là N hoặc CH;

$L^2$  là liên kết hoặc O-C<sub>1-4</sub> alkylen; và

$R^7$  và  $R^8$  cùng với nguyên tử ni-tơ mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành vòng heteroxycloalkyl 4 đến 7 cạnh có 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N và S ngoài nguyên tử ni-tơ được nối với  $R^7$  và  $R^8$ , trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bởi 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế  $R^B$  được chọn một cách độc lập.

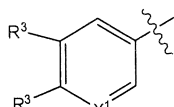
Theo một số khía cạnh của các phương án này,  $X^1$  là CH. Theo một số khía cạnh của các phương án này  $X^1$  là N. Theo một số khía cạnh của các phương án này,  $L^2$  là liên kết, -C(O)-, C<sub>1-4</sub> alkylen, -O-C<sub>1-4</sub> alkylen-, -C<sub>1-4</sub> alkylen-O-, -C<sub>1-4</sub> alkylen-NR<sup>9</sup>-, hoặc -NR<sup>9</sup>-C<sub>1-4</sub> alkylen-. Theo một số khía cạnh của các phương án này, hai nhóm thế  $R^3$  cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành vòng heteroxycloalkyl 5 cạnh ngưng tụ hoặc heteroaryl 5 cạnh ngưng tụ, mỗi nhóm trong số đó tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế  $R^A$  được chọn một cách độc lập, trong đó cacbon trên vòng của vòng heteroxycloalkyl 5 cạnh ngưng tụ tùy ý được thay thế bởi nhóm carbonyl. Trong một số trường hợp, cacbon trên vòng của vòng heteroxycloalkyl 5 cạnh ngưng tụ được thay thế bằng nhóm carbonyl. Trong một số trường hợp,  $R^A$  là C<sub>1-4</sub> alkyl như metyl. Trong một số trường hợp, vòng heteroxycloalkyl 5 cạnh ngưng tụ hoặc heteroaryl 5 cạnh ngưng tụ có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại là các thành phần trên vòng được chọn từ O, N hoặc S. Theo một số khía cạnh của các phương án này,  $R^7$  và  $R^8$  cùng với nguyên tử ni-tơ mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành vòng heteroxycloalkyl 4 đến 7 cạnh có 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N và S là các thành phần trên vòng, trong đó nguyên tử cacbon

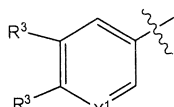
tạo vòng của nhóm heteroxycloalkyl tùy ý được thế bởi nhóm oxo, và trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bởi 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế  $R^B$  được chọn một cách độc lập. Trong một số trường hợp,  $R^B$  là  $C_{1-4}$  alkyl như methyl.

Theo một phương án về các hợp chất có Công thức V,  $L^2$  là liên kết. Theo một phương án khác về các hợp chất có Công thức V,  $L^2$  là  $-O-C_{1-4}$  alkylen-. Theo một phương án khác nữa về các hợp chất có Công thức V,  $L^2$  là  $-OCH_2-$ .

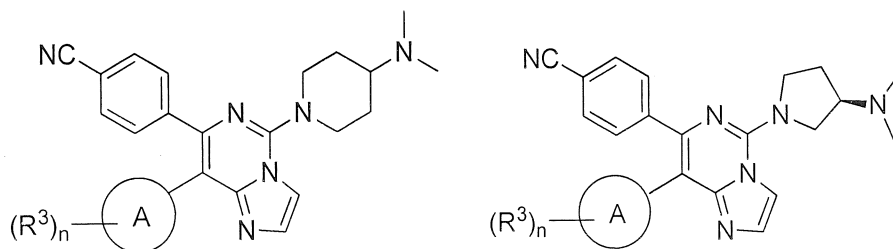
Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức V, hai nhóm thế  $R^3$  cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành vòng pyrazol ngưng tụ tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế  $R^A$ . Theo một số khía cạnh của các phương án này,  $R^A$  là  $C_{1-4}$  alkyl như methyl.

Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức V, hai nhóm thế  $R^3$  cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành vòng 2-oxo-oxazolidin ngưng tụ, tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế  $R^B$ . Theo một số khía cạnh của các phương án này,  $R^B$  là  $C_{1-4}$  alkyl như methyl.



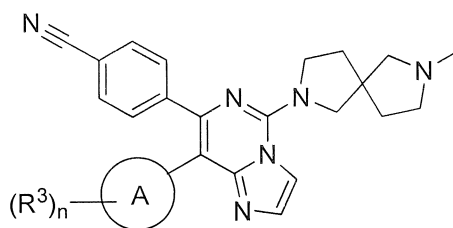
Theo một số phương án, gốc  trong Công thức V là 1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl, 1-metyl-1H-indazol-5-yl, 3-metyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin-7-yl; 1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl; 3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl; 5-flo-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl; 4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl; 2-(diflorometyl)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl; 1,2-dimetyl-1H-benzimidazol-5-yl, 6-metoxypyridin-3-yl, 5-flo-6-metoxypyridin-3-yl, 6-(2-oxopyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl, 1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl, 6-metoxy-5-metylpyridin-3-yl, 4-flo-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl, 3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro[1,3]oxazolo[4,5-b]pyridin-6-yl, 1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl, 2-metylnicotinonitril, hoặc 5,6-dimetylpyridin-3-yl.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có Công thức VIa, VIb, hoặc VIc:



VIa

VIb



VIc.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có Công thức VIa.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có Công thức VIb.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có Công thức VIc.

Cần phải nhận thức rằng, một số đặc điểm của sáng chế, mà với mục đích làm rõ sáng chế, được mô tả theo ngữ cảnh của các phương án riêng biệt, cũng có thể được đề xuất kết hợp thành một phương án duy nhất. Ngược lại, nhiều đặc điểm khác nhau của sáng chế mà, nhằm mục đích mô tả ngắn gọn sáng chế, được mô tả theo ngữ cảnh của một phương án duy nhất, cũng có thể được đề xuất dưới dạng riêng biệt hoặc dạng tiểu kết hợp thích hợp bất kỳ.

Như được sử dụng ở đây, cụm từ "tùy ý được thế" nghĩa là không được thế hoặc được thế. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "được thế" nghĩa là nguyên tử hydro được loại bỏ và thay thế bởi nhóm thế hóa trị một, hoặc hai nguyên tử hydro được thay thế bởi nhóm thế hóa trị hai như nhóm oxo đầu mạch. Cần phải hiểu rằng việc thế ở nguyên tử đã cho bị giới hạn bởi hóa trị. Trong phần định nghĩa này, thuật ngữ " $C_{i-j}$ " chỉ khoảng bao gồm các điểm đầu cuối, trong đó  $i$  và  $j$  là số nguyên và chỉ số cacbon. Các ví dụ bao gồm  $C_{1-4}$ ,  $C_{1-6}$ , và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "z cạnh" (trong đó  $z$  là số nguyên) thường mô tả số nguyên tử tạo vòng trong gốc mà số nguyên tử tạo vòng là  $z$ . Ví dụ, piperidinyl là ví dụ về vòng heterocycloalkyl 6 cạnh, pyrazolyl là ví dụ về vòng heteroaryl 5 cạnh, pyridyl là ví dụ về vòng heteroaryl 6 cạnh, và 1, 2, 3, 4-tetrahydro-naphtalen là ví dụ về nhóm xycloalkyl có 10 cạnh.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ " $C_{i-j}$  alkyl," được sử dụng riêng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ nhóm hydrocacbon bão hòa mà có thể là dạng mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có từ  $i$  đến  $j$  cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, hoặc từ 1 đến 3

nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các gốc alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm hóa học như metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *s*-butyl, và *t*-butyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ " $C_{i-j}$  alkylen," được sử dụng riêng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, nghĩa là nhóm hydrocacbon liên kết hóa trị hai bão hòa mà có thể là dạng mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có từ *i* đến *j* cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkylen chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon, hoặc từ 1 đến 2 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các gốc alkylen bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm hóa học như metylen, etylen, 1,1-etylen, 1,2-etylen, 1,3-propylen, 1,2-propylen, 1,1-propylen, isopropylen, và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ " $C_{i-j}$  alkoxy," được sử dụng riêng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm có công thức -O-alkyl, trong đó nhóm alkyl có từ *i* đến *j* cacbon. Các nhóm alkoxy ví dụ bao gồm metoxy, etoxy, và propoxy (ví dụ, *n*-propoxy và isopropoxy). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, " $C_{i-j}$  alkenyl," được sử dụng riêng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ nhóm hydrocacbon không no có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon và có từ *i* đến *j* cacbon. Theo một số phương án, các gốc alkenyl chứa 2 đến 6 hoặc 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkenyl ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etenyl, *n*-propenyl, isopropenyl, *n*-butenyl, *sec*-butenyl, và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng ở đây, " $C_{i-j}$  alkynyl," được sử dụng riêng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm hydrocacbon không no có một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon và có từ *i* đến *j* cacbon. Các nhóm alkynyl ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etynyl, propyn-1-yl, propyn-2-yl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, gốc alkynyl chứa từ 2 đến 6 hoặc 2 đến 4 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ " $C_{i-j}$  alkylamino," được sử dụng riêng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ nhóm có công thức -NH(alkyl), trong đó nhóm alkyl có từ *i* đến *j* nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6 hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkylamino là -NH( $C_{1-4}$  alkyl) ví dụ như, metylamino, etylamino, hoặc propylamino.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ " $di-C_{i-j}$ -alkylamino," được sử dụng riêng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ nhóm có công thức -N(alkyl)<sub>2</sub>, trong đó một trong hai nhóm alkyl có, một cách độc lập, *i* đến *j* nguyên tử cacbon. Theo một số

phương án, mỗi nhóm alkyl độc lập có từ 1 đến 6 hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm dialkylamino là  $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$  ví dụ như, dimethylamino hoặc diethylamino.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ " $C_{i-j}$  alkylthio," được sử dụng riêng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ nhóm có công thức  $-S\text{-alkyl}$ , trong đó nhóm alkyl có từ  $i$  đến  $j$  nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6 hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkylthio là  $C_{1-4}$  alkylthio ví dụ như, methylthio hoặc ethylthio.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "amino," được sử dụng riêng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ nhóm có công thức  $-NH_2$ .

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "aryl," được sử dụng riêng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ hydrocacbon thơm một hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ), như nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, anthracenyl, phenanthrenyl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, aryl là  $C_{6-10}$  aryl. Theo một số phương án, nhóm aryl là vòng naphtalen hoặc vòng phenyl. Theo một số phương án, nhóm aryl là phenyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ " $aryl-C_{i-j}$  alkyl," được sử dụng riêng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ nhóm alkyl được thế bởi nhóm aryl. Ví dụ về nhóm  $aryl-C_{i-j}$  alkyl là benzyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "carbonyl", được sử dụng riêng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ nhóm  $-C(O)-$ .

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ " $C_{i-j}$  xycloalkyl," được sử dụng riêng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ gốc hydrocacbon vòng không thơm có  $i$  đến  $j$  nguyên tử cacbon tạo vòng, mà có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều nhóm alkenylen là một phần của cấu trúc vòng. Các nhóm xycloalkyl có thể bao gồm các hệ nhân một hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ). Định nghĩa về xycloalkyl cũng bao gồm các gốc mà có một hoặc nhiều vòng thơm được ngưng tụ (nghĩa là, có liên kết chung với) với vòng xycloalkyl, ví dụ, các dẫn xuất benzo của xyclopentan, xyclopenten, xyclohexan, và các nhóm tương tự. Nhóm xycloalkyl mà bao gồm vòng thơm ngưng tụ có thể được gắn với nhân hoặc khung thông qua nguyên tử tạo vòng bất kỳ, bao gồm nguyên tử tạo vòng của nhóm thơm ngưng tụ. Một hoặc nhiều nguyên tử cacbon tạo vòng của nhóm xycloalkyl có thể được oxy hóa để tạo thành các liên kết carbonyl. Theo một số phương án, xycloalkyl

là C<sub>3-10</sub> xycloalkyl, C<sub>3-7</sub> xycloalkyl, hoặc C<sub>5-6</sub> xycloalkyl. Các nhóm xycloalkyl dùng làm ví dụ bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, xycloheptatrienyl, norbornyl, norpinyl, norcarnyl, và các nhóm tương tự. Các nhóm xycloalkyl khác dùng làm ví dụ bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "C<sub>i-j</sub> xycloalkyl-C<sub>i-j</sub> alkyl," được sử dụng riêng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ nhóm alkyl được thế bởi nhóm xycloalkyl. Ví dụ về nhóm C<sub>i-j</sub> xycloalkyl-C<sub>i-j</sub> alkyl là xyclopropylmetyl.

Như được sử dụng ở đây, "C<sub>i-j</sub> haloalkoxy," được sử dụng riêng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ nhóm có công thức -O-haloalkyl có i đến j nguyên tử cacbon. Nhóm haloalkoxy dùng làm ví dụ là OCF<sub>3</sub>. Nhóm haloalkoxy ví dụ khác là OCHF<sub>2</sub>. Theo một số phương án, dùng để chỉ nhóm haloalkoxy được flo hóa. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6 hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm haloalkoxy là C<sub>1-4</sub> haloalkoxy.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "halo," được sử dụng riêng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ nguyên tử halogen được chọn từ F, Cl, I hoặc Br. Theo một số phương án, "halo" dùng để chỉ nguyên tử halogen được chọn từ F, Cl, hoặc Br. Theo một số phương án, nhóm thế halo là F.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "C<sub>i-j</sub> haloalkyl," được sử dụng riêng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ nhóm alkyl có từ một nguyên tử halogen đến 2s+1 nguyên tử mà có thể giống hoặc khác nhau, trong đó "s" là số nguyên tử cacbon trong nhóm alkyl, trong đó nhóm alkyl có từ i đến j nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, dùng để chỉ nhóm haloalkyl được flo hóa. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl là florometyl, diflorometyl, hoặc triflorometyl. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl là triflorometyl. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6 hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "heteroaryl," được sử dụng riêng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ gốc dị vòng thơm một hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ), có một hoặc nhiều cạnh trên vòng chứa nguyên tử khác loại được chọn từ ni-tơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl có 1, 2, 3, hoặc 4 cạnh trên vòng chứa nguyên tử khác loại. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl có 1, 2, hoặc 3 cạnh trên vòng chứa nguyên tử khác loại. Theo một số phương án, nhóm

heteroaryl có 1 hoặc 2 cạnh trên vòng chứa nguyên tử khác loại. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl có 1 cạnh trên vòng chứa nguyên tử khác loại. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl là vòng có từ 5 đến 10 cạnh hoặc 5 đến 6 cạnh. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl là vòng 5 cạnh. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl là vòng 6 cạnh. Khi nhóm heteroaryl chứa nhiều hơn một cạnh trên vòng là nguyên tử khác loại, nguyên tử khác loại có thể giống hoặc khác nhau. Các nguyên tử ni-tơ trong (các) vòng của nhóm heteroaryl có thể được oxy hóa để tạo thành các N-oxit. Các nhóm heteroaryl dùng làm ví dụ, nhưng không giới hạn ở, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, azolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, furanyl, thiophenyl, triazolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, benzothiophenyl, benzofuranyl, benzisoxazolyl, imidazo[1, 2-b]thiazolyl, purinyl, triazinyl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl là vòng pyridyl, 1H-indazolyl, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridinyl, hoặc 1H-benzo[d]imidazolyl.

Heteroaryl 5 cạnh là nhóm heteroaryl có năm nguyên tử tạo vòng bao gồm trong đó một hoặc nhiều nguyên tử tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl 5 cạnh có 1, 2, 3, hoặc 4 cạnh trên vòng chứa nguyên tử khác loại. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl 5 cạnh có 1, 2, hoặc 3 cạnh trên vòng là nguyên tử khác loại. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl 5 cạnh có 1 hoặc 2 cạnh trên vòng chứa nguyên tử khác loại. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl 5 cạnh có 1 cạnh trên vòng chứa nguyên tử khác loại. Các thành phần tạo vòng ví dụ bao gồm CH, N, NH, O, và S. Các heteroaryl vòng 5 cạnh ví dụ là thienyl, furyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, 1, 2, 3-triazolyl, tetrazolyl, 1, 2, 3-thiadiazolyl, 1, 2, 3-oxadiazolyl, 1, 2, 4-triazolyl, 1, 2, 4-thiadiazolyl, 1, 2, 4-oxadiazolyl, 1, 3, 4-triazolyl, 1, 3, 4-thiadiazolyl, và 1, 3, 4-oxadiazolyl.

Heteroaryl 6 cạnh là nhóm heteroaryl có sáu nguyên tử tạo vòng trong đó một hoặc nhiều nguyên tử tạo vòng này là N. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl 6 cạnh có 1, 2, hoặc 3 cạnh trên vòng chứa nguyên tử khác loại. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl 6 cạnh có 1 hoặc 2 cạnh trên vòng chứa nguyên tử khác loại. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl 6 cạnh có 1 cạnh trên vòng chứa nguyên tử khác loại. Các thành phần tạo vòng ví dụ bao gồm CH và N. Các heteroaryl vòng sáu cạnh dùng làm ví dụ là pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, triazinyl, và pyridazinyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "heteroaryl- $C_{i-j}$  alkyl," được sử dụng riêng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm alkyl được thế bởi nhóm heteroaryl. Ví dụ về nhóm heteroaryl- $C_{i-j}$  alkyl là pyridylmetyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "heteroxycloalkyl," được sử dụng riêng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ hệ nhân dị vòng không thơm, mà có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều phần tử không no là một phần của cấu trúc vòng, và mà có ít nhất một cạnh trên vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ ni-tơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl có 1, 2, 3, hoặc 4 cạnh trên vòng là nguyên tử khác loại. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl có 1, 2, hoặc 3 cạnh trên vòng là nguyên tử khác loại. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl có 1 hoặc 2 cạnh trên vòng là nguyên tử khác loại. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl có 1 cạnh trên vòng là nguyên tử khác loại. Khi nhóm heteroxycloalkyl chứa nhiều hơn một nguyên tử khác loại trong vòng, nguyên tử khác loại có thể giống hoặc khác nhau. Các thành phần tạo vòng ví dụ bao gồm CH, CH<sub>2</sub>, C(O), N, NH, O, S, S(O), và S(O)<sub>2</sub>. Nhóm heteroxycloalkyl có thể bao gồm các hệ nhân một hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ), bao gồm các hệ vòng xoắn (spiro). Định nghĩa về heteroxycloalkyl cũng bao gồm các gốc có một hoặc nhiều vòng thơm được ngưng tụ (nghĩa là, có chung liên kết với) nhân không thơm, ví dụ, 1,2,3,4-tetrahydro-quinolin, dihydrobenzofuran, và các nhóm tương tự. Nhóm heteroxycloalkyl bao gồm vòng thơm ngưng tụ có thể được gắn với nhân hoặc khung thông qua nguyên tử tạo vòng, bao gồm nguyên tử tạo vòng của nhóm thơm được ngưng tụ. Nguyên tử tạo vòng S hoặc N có thể tùy ý được "oxy hóa" để bao gồm một hoặc hai nhóm oxo nếu hóa trị cho phép (ví dụ, sulfonyl hoặc sulfinyl hoặc N-oxit). Một hoặc nhiều nguyên tử cacbon tạo vòng của nhóm heteroxycloalkyl có thể bao gồm gốc oxo để tạo ra carbonyl tạo vòng. Theo một số phương án, nguyên tử ni-tơ tạo vòng có thể được tạo cấu trúc bậc bốn. Theo một số phương án, heteroxycloalkyl là vòng 5 đến 10 cạnh, 4 đến 10 cạnh, 4 đến 7 cạnh, 5 cạnh, hoặc 6 cạnh. Các ví dụ về các nhóm heteroxycloalkyl bao gồm 1, 2, 3, 4-tetrahydro-quinoliny, dihydrobenzofuranyl, azetidiny, azepanyl, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morpholiny, thiomorpholiny, dihydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, 2-oxopyrrolidiny, 3-oxomorpholiny, 2-oxooxazolidiny, và pyranly. Các ví dụ khác về các nhóm heteroxycloalkyl bao gồm 2,3-dihydro-1H-pyrolly; 2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolly; 2,3-dihydro-oxazolyl; 2-oxo-2,3-dihydro-oxazolyl; 3,4-dihydro-2H-1,4-oxazinyl; 3-oxo-3,4-

dihydro-2H-1,4-oxazinyl; hoặc 2,3-dihydro-furanyl. Theo các phương án khác, nhóm heteroxycloalkyl là azetidiny, piperidiny, pyrrolidiny, diazapanyl, hoặc diazaspirononanyl. Theo các phương án khác nữa, nhóm heteroxycloalkyl là 2,3-dihydro-1H-indolyl; 2,3-dihydro-1,3-benzoxazolyl; 3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazinyl; 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazinyl; hoặc 2,3-dihydro-1-benzofuran.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "heteroxycloalkyl- $C_{i-j}$  alkyl," được sử dụng riêng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ nhóm alkyl được thế bởi nhóm heteroxycloalkyl. Ví dụ về nhóm heteroxycloalkyl- $C_{i-j}$  alkyl là pyrrolidinylmetyl.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể ở dạng bất đối xứng (*ví dụ*, có một hoặc nhiều trung tâm lập thể). Tất cả các chất đồng phân lập thể, như các chất đồng phân đối quang và các chất đồng phân không đối quang, được dự liệu trừ khi có chỉ dẫn khác. Các hợp chất theo sáng chế mà chứa nguyên tử cacbon được thế bất đối xứng có thể được tách thành các dạng có hoạt tính quang học hoặc raxemic. Các phương pháp điều chế các dạng có hoạt tính quang học từ các vật liệu ban đầu không có hoạt tính quang học được biết rõ trong lĩnh vực này, như bằng cách tách các hỗn hợp raxemic hoặc bằng phương pháp tổng hợp lập thể chọn lọc. Nhiều chất đồng phân hình học của olefin, các liên kết đôi C=N, và các nhóm tương tự cũng có thể có mặt trong các hợp chất được mô tả ở đây, và tất cả các chất đồng phân bền như vậy đều được dự liệu thuộc về sáng chế. Các chất đồng phân hình học cis và trans của các hợp chất theo sáng chế được mô tả và có thể được tách dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân hoặc các dạng đồng phân được tách.

Khi các hợp chất theo sáng chế chứa tâm không đối xứng, các hợp chất này có thể ở dạng chất bất kỳ trong số các chất đồng phân lập thể có thể có. Trong các hợp chất có tâm không đối xứng đơn lẻ, hóa học lập thể của tâm không đối xứng này có thể là (R) hoặc (S). Trong các hợp chất với hai tâm không đối xứng, hóa học lập thể của các tâm không đối xứng mỗi nhóm trong số đó có thể độc lập (R) hoặc (S) vì vậy cấu hình của các tâm không đối xứng này có thể là (R) và (R), (R) và (S); (S) và (R), hoặc (S) và (S). Trong các hợp chất với ba tâm không đối xứng, hóa học lập thể của một trong các ba tâm không đối xứng có thể mỗi nhóm trong số đó độc lập là (R) hoặc (S) vì vậy cấu hình của các tâm không đối xứng có thể là (R), (R) và (R); (R), (R) và (S); (R), (S) và (R); (R), (S) và (S); (S), (R) và (R); (S), (R) và (S); (S), (S) và (R); hoặc (S), (S) và (S).

Việc tách các hỗn hợp raxemic của các hợp chất có thể được tiến hành bởi phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Phương pháp ví dụ bao

gồm tái kết tinh phân đoạn bằng cách sử dụng axit tách không đối xứng mà là axit hữu cơ tạo muối, có hoạt tính quang học. Các chất phân tách thích hợp cho các phương pháp tái kết tinh phân đoạn là, ví dụ, các axit có hoạt tính quang học, như các dạng D và L của axit tartaric, axit diasteyltartaric, axit dibenzoyltartaric, axit mandelic, axit malic, axit lactic hoặc các axit camphorsulfonic quang hoạt khác như axit  $\alpha$ -camphorsulfonic. Các chất phân tách thích hợp khác cho các phương pháp tái kết tinh phân đoạn bao gồm các dạng tinh khiết đồng phân lập thể của  $\alpha$ -methylbenzylamin (ví dụ, các dạng S và R, hoặc các dạng tinh khiết đồng phân không đối quang), 2-phenylglycinol, norephedrin, ephedrin, N-metyephedrin, xyclohexyletylamin, 1, 2-diaminoxyclohexan, và các dạng tương tự.

Việc tách các hỗn hợp raxemic cũng có thể được tiến hành bằng phương pháp rửa giải trên cột được nhồi chất phân tách quang hoạt (ví dụ, dinitrobenzoylphenylglyxin). Hỗn hợp dung môi phân giải thích hợp có thể được xác định bởi một chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này.

Các hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm các dạng chất hỗ biến. Các dạng chất hỗ biến là kết quả của việc hoán đổi liên kết đơn với liên kết đôi bên cạnh cùng với sự di cư đồng thời của proton. Các dạng chất hỗ biến bao gồm các chất hỗ biến dị biến proton mà ở các trạng thái proton hóa đồng phân có cùng một công thức thực nghiệm và điện tích toàn phần. Các chất hỗ biến dị biến proton ví dụ bao gồm các cặp keton – enol, các cặp amit - axit imidic, các cặp lactam – lactim, các cặp amit - axit imidic, các cặp enamin – imin, và các dạng vòng trong đó proton có thể chiếm hai vị trí hoặc nhiều hơn của hệ dị vòng, ví dụ, 1H- và 3H-imidazol, 1H-, 2H- và 4H- 1, 2, 4-triazol, 1H- và 2H- isoindol, và 1H- và 2H-pyrazol. Các dạng chất hỗ biến có thể ở trạng thái cân bằng hoặc là bị chặn không gian thành một dạng bằng cách thể thích hợp.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể bao gồm tất cả các chất đồng vị của các nguyên tử có trong các chất trung gian và các hợp chất cuối. Các chất đồng vị bao gồm các nguyên tử mà có cùng một số nguyên tử nhưng số khối khác nhau.

Thuật ngữ "hợp chất" như được sử dụng ở đây có nghĩa bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân hình học, các chất hỗ biến, và các chất đồng vị có các cấu trúc được nêu. Các hợp chất ở đây được nhận biết bằng tên hoặc cấu trúc bởi vì một dạng chất hỗ biến được dự kiến là bao gồm các dạng chất hỗ biến trừ khi được quy định khác. Các hợp chất theo sáng chế không bị giới hạn bởi cách mà chúng được điều chế hoặc tạo thành. Ví dụ, sáng chế bao gồm các hợp chất được điều chế bằng cách tổng hợp,

được tạo thành qua quy trình sinh học hoặc chuyển hóa, hoặc kết hợp của các quy trình này.

Tất cả các hợp chất, và các muối được dụng của nó, có thể được tìm thấy cùng với các chất khác như nước và các dung môi (ví dụ, các hydrat và các solvat) hoặc có thể được tách.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế, hoặc các muối của chúng, về cơ bản được tách. Thuật ngữ "về cơ bản được tách" nghĩa là hợp chất được tách ít nhất một phần hoặc về cơ bản được tách khỏi môi trường trong đó nó được tạo ra hoặc được phát hiện. Việc tách một phần có thể bao gồm, ví dụ thành phần được làm giàu trong hợp chất theo sáng chế. Về cơ bản được tách có thể bao gồm các thành phần chứa ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 97%, hoặc ít nhất khoảng 99% trọng lượng của các hợp chất theo sáng chế, hoặc muối của chúng. Các phương pháp tách các hợp chất và muối của chúng là các phương pháp thông thường trong lĩnh vực.

Cụm từ "được dụng" được sử dụng ở đây để chỉ các hợp chất, các vật liệu, các chế phẩm, và/hoặc các dạng bào chế mà, trong phạm vi đánh giá y khoa hợp lý, thích hợp để sử dụng khi tiếp xúc với các mô của người hoặc động vật mà không gây ra độc tính quá mức, phản ứng kích ứng, dị ứng hoặc các vấn đề hoặc biến chứng khác, tương ứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý.

Các cụm từ, "nhiệt độ môi trường xung quanh" và "nhiệt độ trong phòng," như được sử dụng ở đây, được hiểu trong lĩnh vực này, và nói chung dùng để chỉ nhiệt độ, ví dụ, nhiệt độ phản ứng, mà là khoảng nhiệt độ của phòng trong đó phản ứng được thực hiện, ví dụ, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 °C đến khoảng 30 °C.

Sáng chế cũng bao gồm các muối được dụng của các hợp chất được mô tả ở đây. Như được sử dụng ở đây, "các muối được dụng" dùng để chỉ các dẫn xuất của các hợp chất được bộc lộ trong đó hợp chất gốc được biến đổi bằng cách chuyển hóa gốc axit hoặc bazơ sẵn có thành dạng muối của nó. Các ví dụ về các muối được dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối axit khoáng hoặc hữu cơ của các gốc bazơ như các amin; các muối kiềm hoặc hữu cơ của các gốc axit như axit cacboxylic; và các nhóm tương tự. Các muối được dụng của sáng chế bao gồm các muối không độc thông thường của hợp chất gốc được tạo thành từ, ví dụ, các axit hữu cơ hoặc vô cơ không độc. Các muối được dụng của sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc mà chứa gốc axit hoặc bazơ theo các

phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho các dạng axit hoặc ba-zơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng theo hệ số tỷ lệ của axit hoặc ba-zơ thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp của hai chất này; nói chung, môi trường không nước như ete, etyl axetat, các rượu (ví dụ, metanol, etanol, iso-propanol, hoặc butanol) hoặc axetonitril (MeCN) là được ưu tiên. Các danh sách các muối thích hợp tìm được trong cuốn Remington's Pharmaceutical Sciences, xuất bản lần thứ 17, (Mack Publishing Company, Easton, 1985), trang 1418, Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19, và trong tài liệu của Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002).

Các ký hiệu viết tắt sau được sử dụng ở đây: AcOH (axit axetic); Ac<sub>2</sub>O (axetic anhydrua); aq. (dung dịch nước); atm. (atmophe); Boc (t-butoxycarbonyl); BOP ((benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphoni hexaflorophosphat); br (vạch rộng); Cbz (carboxybenzyl); calc. (tính toán); d (vạch đôi); dd (vạch đôi của các chùm vạch đôi); DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en); DCM (diclometan); DIAD (N, N'-diisopropyl azidodicarboxylat); DIEA (N,N-diisopropyletylamin); DIPEA (N, N'-diisopropyletylamin); DMF (N, N-dimetylformamit); Et (etyl); EtOAc (etyl axetat); g (gam); h (giờ); HATU (N, N, N', N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflorophosphat); HCl (axit clohydric); HPLC (sắc ký lỏng hiệu năng cao); Hz (héc); IPA (rượu isopropylic); J (hằng số ghép cặp); LCMS (sắc ký lỏng – phổ khối); m (vạch bội); M (mol); mCPBA (axit 3-cloperoxybenzoic); MS (Phổ khối); Me (metyl); MeCN (axetonitril); MeOH (metanol); mg (milligam); min. (phút); mL (mililit); mmol (milimol); N (chuẩn); nM (nanomol); NMP (N-metylpyrolidinon); NMR (phổ cộng hưởng từ hạt nhân); OTf (triflorometansulfonat); Ph (phenyl); pM (picomol); RP-HPLC (sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo); s (vạch đơn); t (vạch ba hoặc bậc ba); TBS (tert-butyldimetylsilyl); tert (bộ ba); tt (vạch ba của các chùm vạch ba); TFA (axit trifloroaxetic); THF (tetrahydrofuran); µg (microgam); µL (microlit); µM (micromol); wt % (phần trăm trọng lượng).

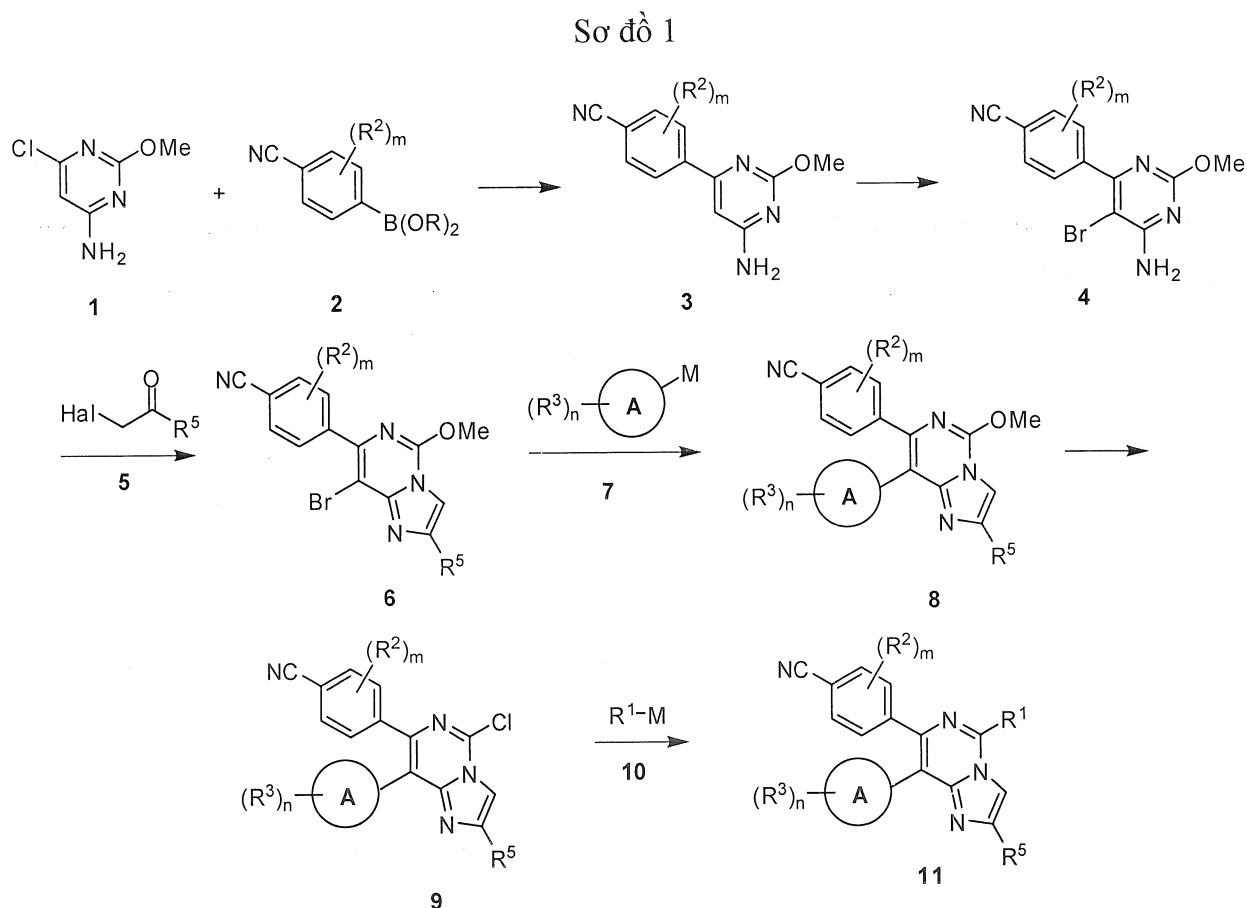
### Tổng hợp

Các hợp chất theo sáng chế, bao gồm các muối của chúng, có thể được điều chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật tổng hợp hữu cơ đã biết và có thể được tổng hợp theo con đường bất kỳ trong số nhiều con đường tổng hợp có thể có.

Các phản ứng để điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể được tiến hành trong các dung môi thích hợp mà có thể được chọn một cách dễ dàng bởi một chuyên gia trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Các dung môi thích hợp có thể về cơ bản là không phản ứng với các vật liệu ban đầu (các chất phản ứng), các chất trung gian, hoặc các sản phẩm ở các nhiệt độ mà ở đó các phản ứng được tiến hành, ví dụ, các nhiệt độ mà nằm trong khoảng từ nhiệt độ đóng băng của dung môi đến nhiệt độ sôi của dung môi. Phản ứng như vậy có thể được tiến hành trong một dung môi hoặc hỗn hợp của nhiều hơn một dung môi. Tùy thuộc vào bước phản ứng cụ thể, các dung môi thích hợp cho bước phản ứng thích hợp có thể được chọn bởi chuyên gia trong lĩnh vực này.

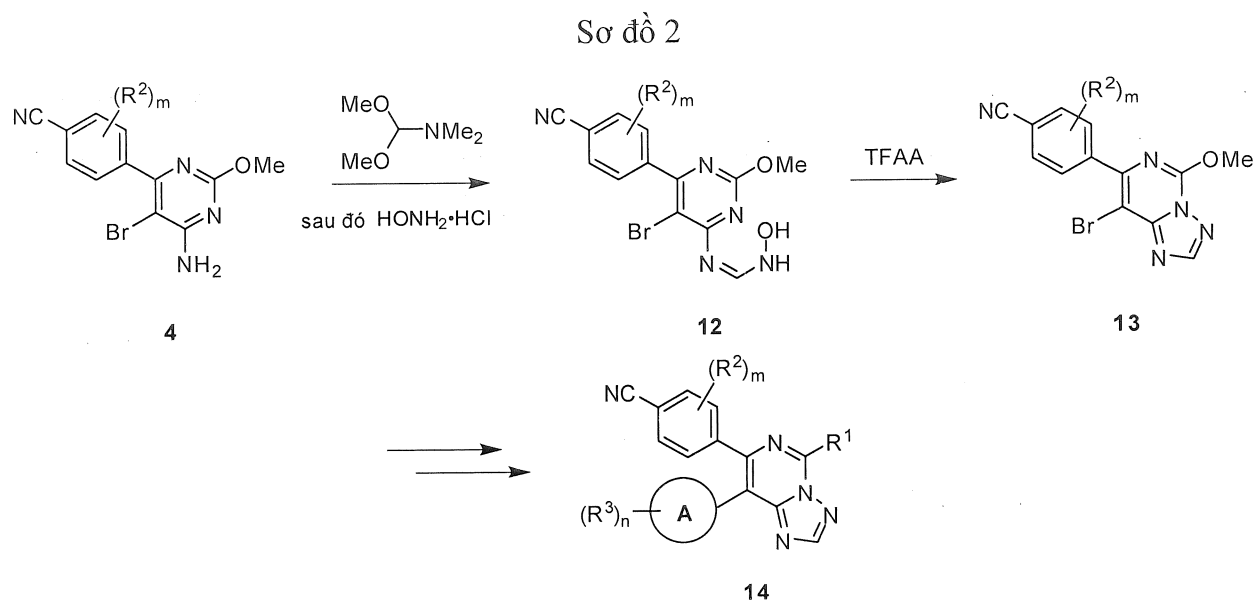
Việc điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm bước bảo vệ và khử bảo vệ nhiều nhóm hóa học khác nhau. Sự cần thiết của bước bảo vệ và khử bảo vệ, và sự lựa chọn các nhóm bảo vệ thích hợp, có thể được xác định một cách dễ dàng bởi một chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này. Hóa học về các nhóm bảo vệ có thể tìm thấy, ví dụ, trong tài liệu của P. G. M. Wuts và T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, xuất bản lần thứ 4, Wiley & Sons, Inc., New York (2006), mà được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các nhóm bảo vệ trong các sơ đồ tổng hợp thường được biểu diễn bằng ký hiệu "PG."

Các phản ứng có thể được giám sát theo phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, có thể giám sát sự tạo thành sản phẩm bằng phương pháp quang phổ, như phổ cộng hưởng từ hạt nhân (ví dụ,  $^1\text{H}$  hoặc  $^{13}\text{C}$ ), phổ hồng ngoại, phép phổ quang kế (ví dụ, UV-khả kiến), phổ khối, hoặc bằng các phương pháp sắc ký như sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC), sắc ký lỏng-phổ khối (LCMS), hoặc sắc ký lớp mỏng (TLC). Các hợp chất có thể được tinh chế bởi các chuyên gia trong lĩnh vực này bằng nhiều phương pháp khác nhau, bao gồm sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) ("Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs *J. Comb. Chem.* 2004, 6(6), 874-883, mà được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn) và sắc ký silica pha chuẩn.



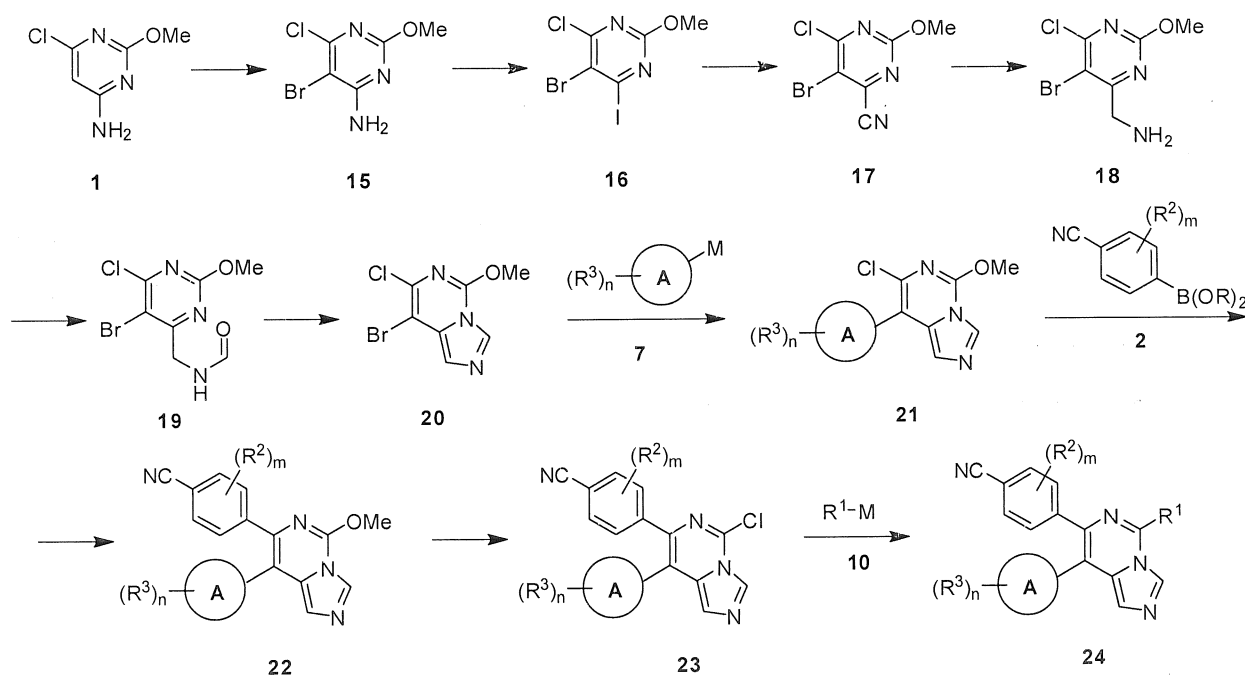
Các hợp chất của sáng chế có thể được điều chế thông qua con đường tổng hợp được tóm tắt trong Sơ đồ 1. Vật liệu ban đầu có bán trên thị trường 1 có thể được phản ứng ghép cặp Suzuki với axit boronic hoặc este có công thức 2 ( $\text{R}=\text{H}$  hoặc alkyl) trong các điều kiện Suzuki chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi và bazơ như kali cacbonat) thu được hợp chất 3. Brom hóa hợp chất 3 với sự có mặt của N-bromosuccinimide (NBS) có thể tạo ra hợp chất có công thức 4. Ngưng tụ hợp chất 4 với các dẫn xuất carbonyl có công thức 5 (Hal là halogen như Cl hoặc Br) ở nhiệt độ cao có thể tạo ra hợp chất hai vòng có công thức 6. Bromua trong hợp chất 6 có thể được phản ứng ghép cặp với hợp chất có Công thức 7, trong đó M là axit boronic, este của axit boronic hoặc kim loại được thể một cách thích hợp [ví dụ, M là  $\text{B(OR)}_2$ ,  $\text{Sn(Alkyl)}_4$ , hoặc  $\text{Zn-Hal}$ ], trong các điều kiện cặp đôi Suzuki chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi và bazơ thích hợp) hoặc các điều kiện cặp đôi Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi), hoặc các điều kiện cặp đôi Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi) để tạo ra dẫn xuất có công thức 8. Theo cách khác, hợp chất 7 có thể là amin vòng (trong đó M là H và được gắn vào nitơ của amin) và phản ứng ghép cặp của arylbromua 6 với amin vòng 7 có thể được thực hiện trong các điều kiện amin hóa Buchwald chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của

chất xúc tác paladi và bazơ như natri tert-butoxit). Việc chuyển hóa nhóm metoxy trong hợp chất 8 thành clorua có thể đạt được với sự có mặt của phosphoryl clorua ( $\text{POCl}_3$ ) ở nhiệt độ thích hợp để tạo ra hợp chất có công thức 9. Việc thay thế clorua trong hợp chất 9 bằng nhóm ái nhân có công thức 10 (trong đó  $\text{R}^1\text{-M}$  là rượu hoặc amin, ví dụ, M là H mà được gắn vào oxy của rượu hoặc nitơ của amin) với sự có mặt của bazơ thích hợp như natri hydrua, natri hydroxit, kali cacbonat hoặc diisopropyletylamin ở nhiệt độ cao có thể tạo ra hợp chất có công thức 11. Theo cách khác, phản ứng ghép cặp của hợp chất 9 với hợp chất 10 có thể được thực hiện trong các điều kiện Suzuki chuẩn (khi M là axit boronic hoặc este), hoặc các điều kiện cặp đôi Stille chuẩn [khi M là  $\text{Sn}(\text{Alkyl})_4$ ], hoặc các điều kiện cặp đôi Negishi chuẩn (khi M là  $\text{Zn-Hal}$ ) để tạo ra hợp chất 11.



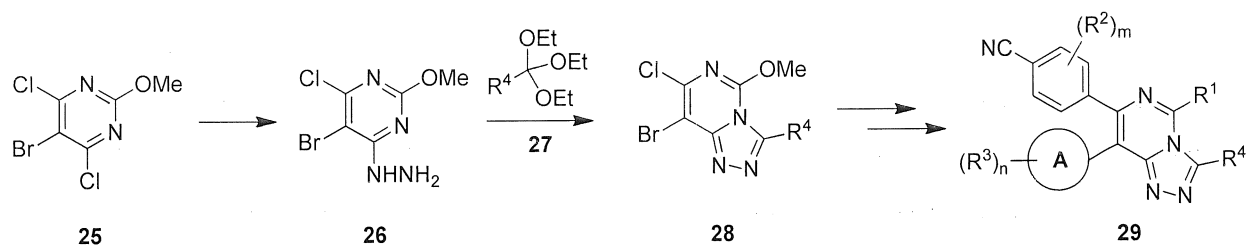
Các hợp chất của sáng chế có thể được điều chế thông qua con đường tổng hợp được tóm tắt trong Sơ đồ 2 bắt đầu từ hợp chất 4 mà có thể được điều chế như được mô tả trong Sơ đồ 1. Hợp chất 4 có thể được chuyển hóa thành dẫn xuất formamidoxim có công thức 12 bằng cách phản ứng với N,N-dimetylformamit dimetyl axetal, tiếp đó là xử lý với hydroxylamin. Dẫn xuất formamidoxim 12 có thể trải qua sự vòng hóa bằng cách xử lý với trifluoroaxetic anhydrua (TFAA) để tạo ra hợp chất triazol có công thức 13. Việc điều chế hợp chất 14 từ hợp chất 13 có thể đạt được bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Sơ đồ 1 (nghĩa là, các điều kiện được sử dụng để điều chế hợp chất 11 từ hợp chất 8).

## Sơ đồ 3



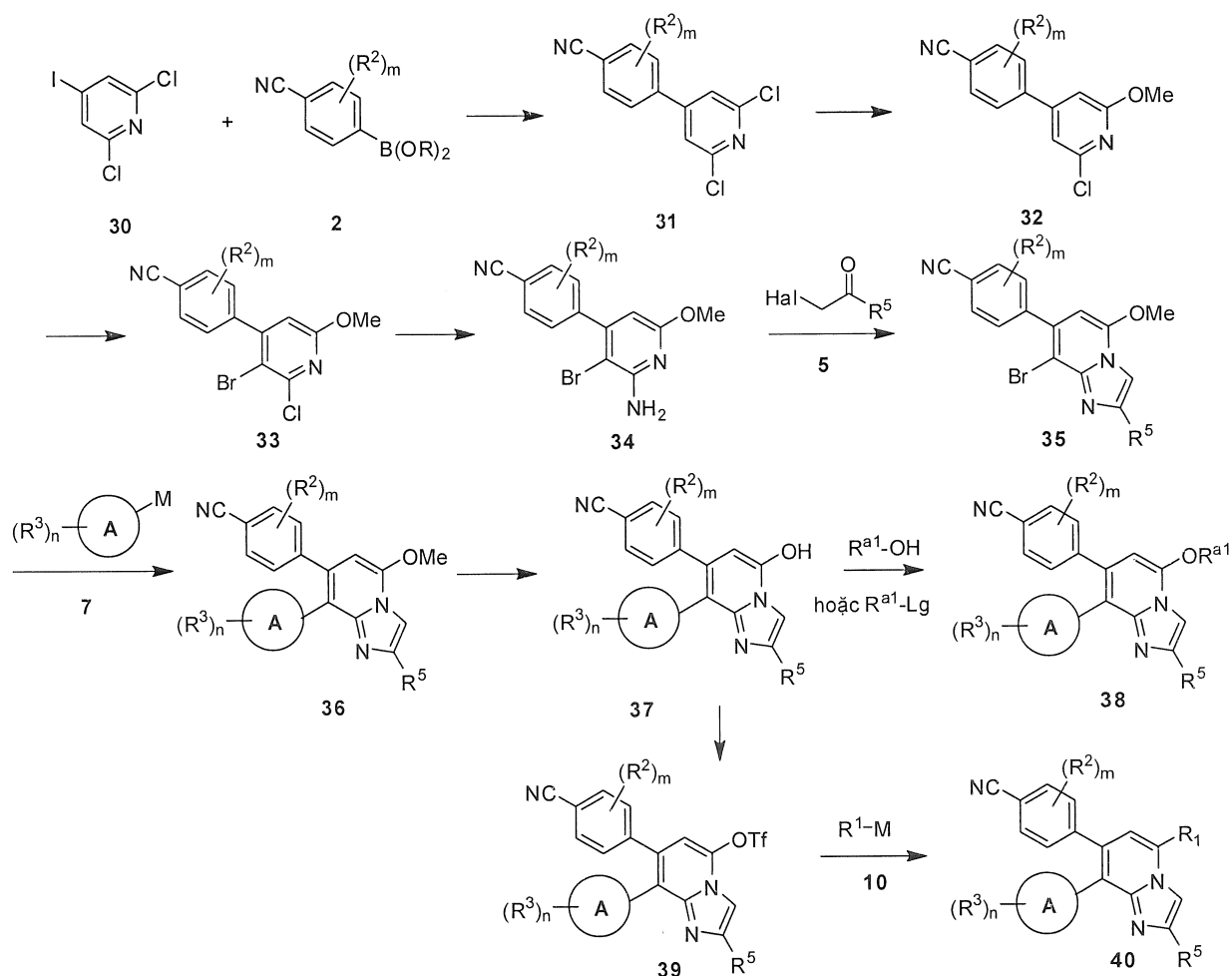
Các hợp chất của sáng chế có thể được điều chế thông qua con đường tổng hợp được tóm tắt trong Sơ đồ 3. Brom hóa hợp chất 1 với chất phản ứng thích hợp như NBS có thể tạo ra hợp chất 15. Nhóm amino trong hợp chất 15 có thể được chuyển hóa thành iốt với sự có mặt của nitrit thích hợp như isoamyl nitrit và nguồn iốt như đồng iodua (CuI) để tạo ra hợp chất 16. Phản ứng xyanat hóa chọn lọc của hợp chất 16 sử dụng Zn(CN)<sub>2</sub> với sự có mặt của chất xúc tác có thể giải phóng pyrimidyl xyanua có công thức 17. Phản ứng khử xyanua với chất khử thích hợp như diisobutyl nhôm hydrua (DIBAL), lithi nhôm hydrua (LAH) hoặc boran (BH<sub>3</sub>) có thể tạo ra amin 18. Phản ứng axyl hóa amin 18 sử dụng axetic formic anhydrua có thể tạo ra chất trung gian amit 19, mà có thể trải qua sự vòng hóa bằng cách xử lý với POCl<sub>3</sub> thu được dẫn xuất imidazol hai vòng có công thức 20. Việc đưa vòng A vào có thể đạt được bằng phản ứng ghép cặp chọn lọc hợp chất 20 với hợp chất 7 bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Sơ đồ 1 (nghĩa là, các điều kiện điều chế hợp chất 8 từ hợp chất 6) để tạo ra hợp chất có công thức 21. Phản ứng ghép cặp Suzuki của hợp chất 21 với este/axit boronic có công thức 2 có thể tạo ra hợp chất 22, mà có thể được chuyển hóa thành arylclorua 23 bằng cách phản ứng với POCl<sub>3</sub>. Phản ứng ghép cặp arylclorua 23 với hợp chất 10 bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Sơ đồ 1 có thể tạo ra hợp chất có công thức 24.

## Sơ đồ 4



Các hợp chất của sáng chế có thể được điều chế thông qua con đường tổng hợp được tóm tắt trong Sơ đồ 4 bắt đầu từ hợp chất có bán trên thị trường 25. Việc đưa gốc hydrazin vào có thể đạt được thông qua cơ chế chuyển vị  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  của clorua trong hợp chất 25 với hydrazin để tạo ra hợp chất 26. Phản ứng ngưng tụ có thể được thực hiện giữa hợp chất 26 với hợp chất có công thức 27 ở nhiệt độ cao để tạo ra hợp chất 28. Việc điều chế hợp chất 29 từ hợp chất 28 có thể đạt được bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Sơ đồ 3 (nghĩa là, các điều kiện được sử dụng để điều chế hợp chất 24 từ hợp chất 20).

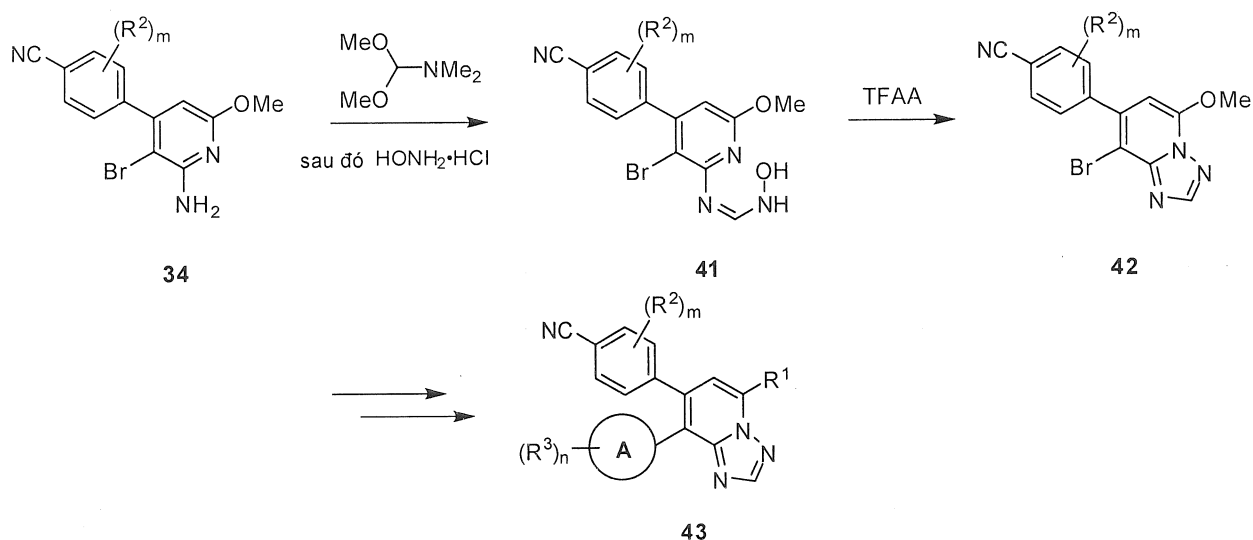
Sơ đồ 5



Các hợp chất của sáng chế có thể được điều chế thông qua con đường tổng hợp được tóm tắt trong Sơ đồ 5. Phản ứng ghép cặp Suzuki chọn lọc của dẫn xuất iodo có công thức 30 với axit boronic/este của axit boronic 2 trong các điều kiện cặp đôi Suzuki chuẩn (nghĩa là với sự có mặt của chất xúc tác paladi và bazơ thích hợp) có thể tạo ra hợp chất diclo 31. Phản ứng thay thế chọn lọc một trong các nhóm clorua trong hợp chất 31 với metoxy bằng cách phản ứng với natri metoxit có thể tạo ra hợp chất 32. Brom hóa hợp chất 32 trong các điều kiện thích hợp (nghĩa là với sự có mặt của NBS) có thể tạo ra hợp chất 33, mà có thể phản ứng với amoniac để tạo ra dẫn xuất aminopyridin 34. Ngưng tụ hợp chất 34 với hợp chất 5 có thể tạo ra hợp chất hai vòng 35. Phản ứng tạo Vòng A có thể đạt được bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Sơ đồ 1 (nghĩa là, các điều kiện được sử dụng để điều chế hợp chất 8 từ hợp chất 6) để tạo ra hợp chất 36. Dẫn xuất phenol 37 có thể được điều chế bằng demetyl hóa hợp chất 36 trong điều kiện thích hợp [nghĩa là, bo tribromua (BBR<sub>3</sub>) hoặc trimetylsilyl iốt (TMSI)]. Hợp chất 38 có thể được điều chế từ hợp chất 37 thông qua phản ứng Mitsunobu với rượu (R<sup>a1</sup>-OH) hoặc alkyl hóa với R<sup>a1</sup>-Lg (Lg

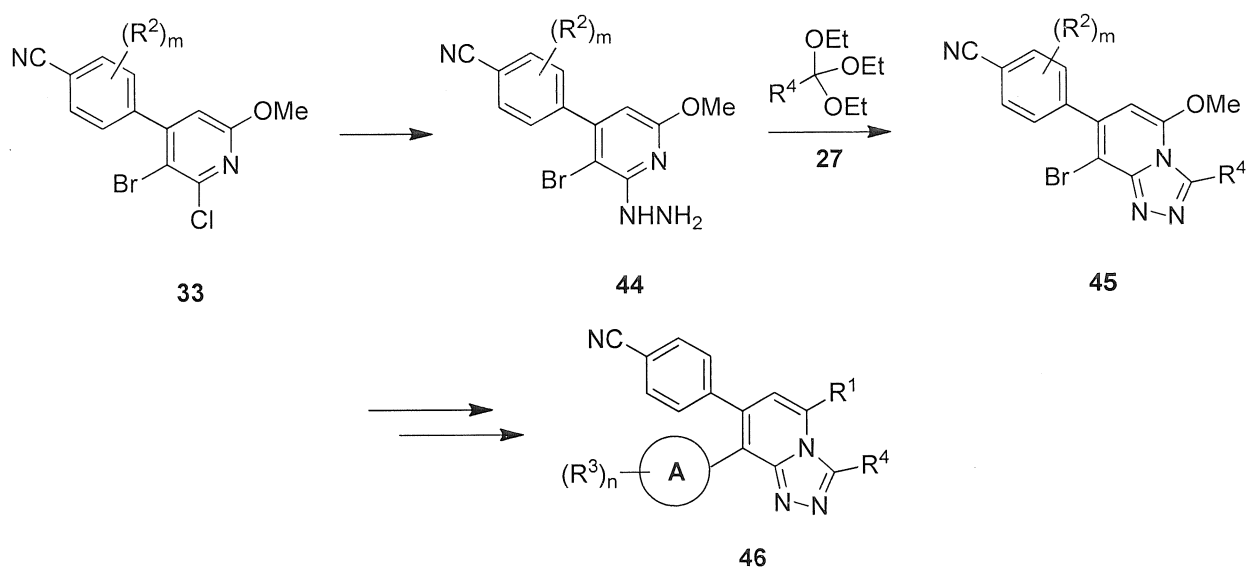
là nhóm dôi chuyển như halogenua hoặc OMs). Cách khác, phenol 37 có thể được chuyển hóa thành triflat 39 trong các điều kiện thích hợp (nghĩa là, với sự có mặt của triflic anhydrua và bazơ như pyridin). Phản ứng ghép cặp triflat 39 với hợp chất 10 có thể được thực hiện trong các điều kiện Suzuki chuẩn (khi M là axit boronic hoặc este của axit boronic), hoặc các điều kiện cặp đôi Stille chuẩn [khi M là  $\text{Sn}(\text{Alkyl})_4$ ], hoặc các điều kiện cặp đôi Negishi chuẩn (khi M là  $\text{Zn-Hal}$ ) để tạo ra hợp chất 40.

Sơ đồ 6



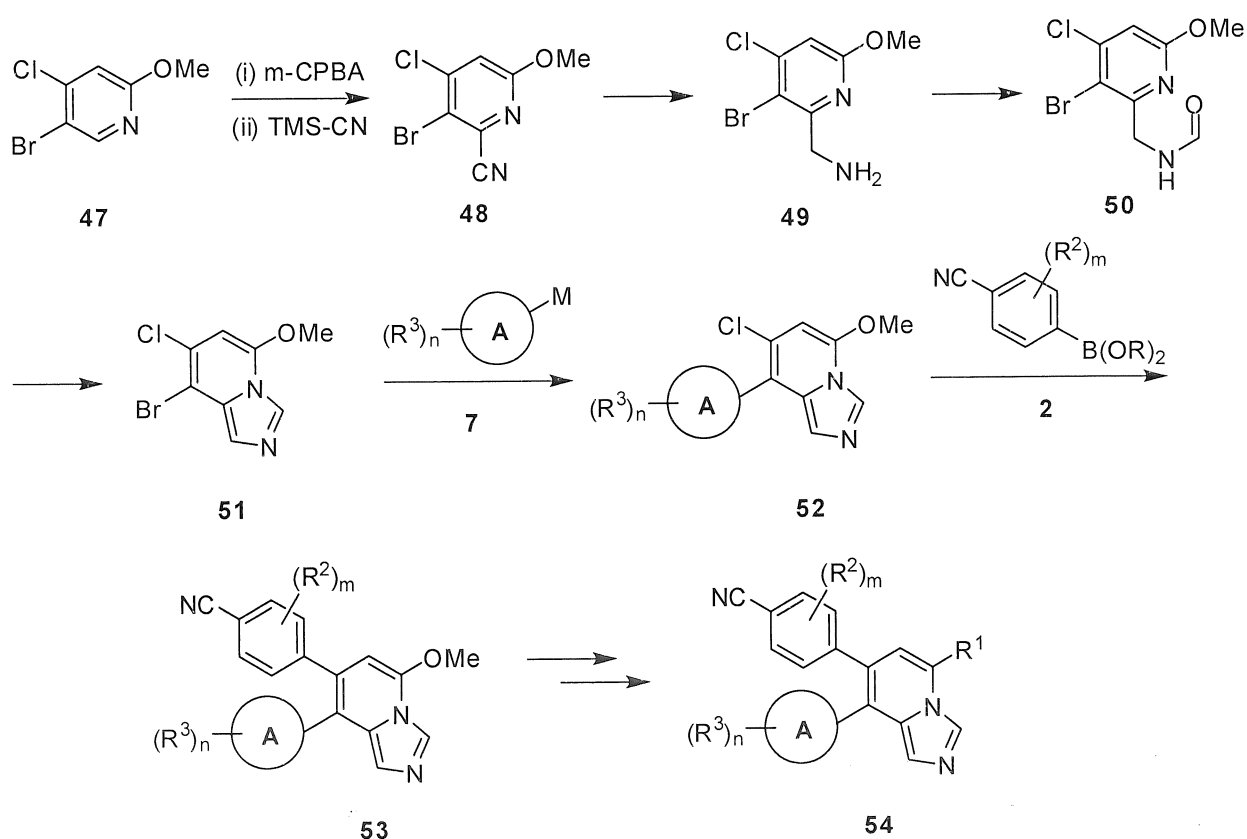
Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng con đường tổng hợp được tóm tắt trong Sơ đồ 6. Phản ứng ngưng tụ aminopyridin 34 với N,N-dimetylformamit dimetyl axetal, tiếp đó là xử lý với hydroxylamin có thể tạo ra dẫn xuất formamidoxim có công thức 41, mà có thể được trải qua sự vòng hóa bằng cách xử lý với trifloroaxetic anhydrua (TFAA) để tạo ra hợp chất triazol có công thức 42. Việc điều chế hợp chất 43 từ hợp chất 42 có thể đạt được bằng cách sử dụng các điều kiện tổng hợp tương tự như được mô tả trong Sơ đồ 5 (nghĩa là các quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất 40 hoặc 38 từ hợp chất 35).

Sơ đồ 7



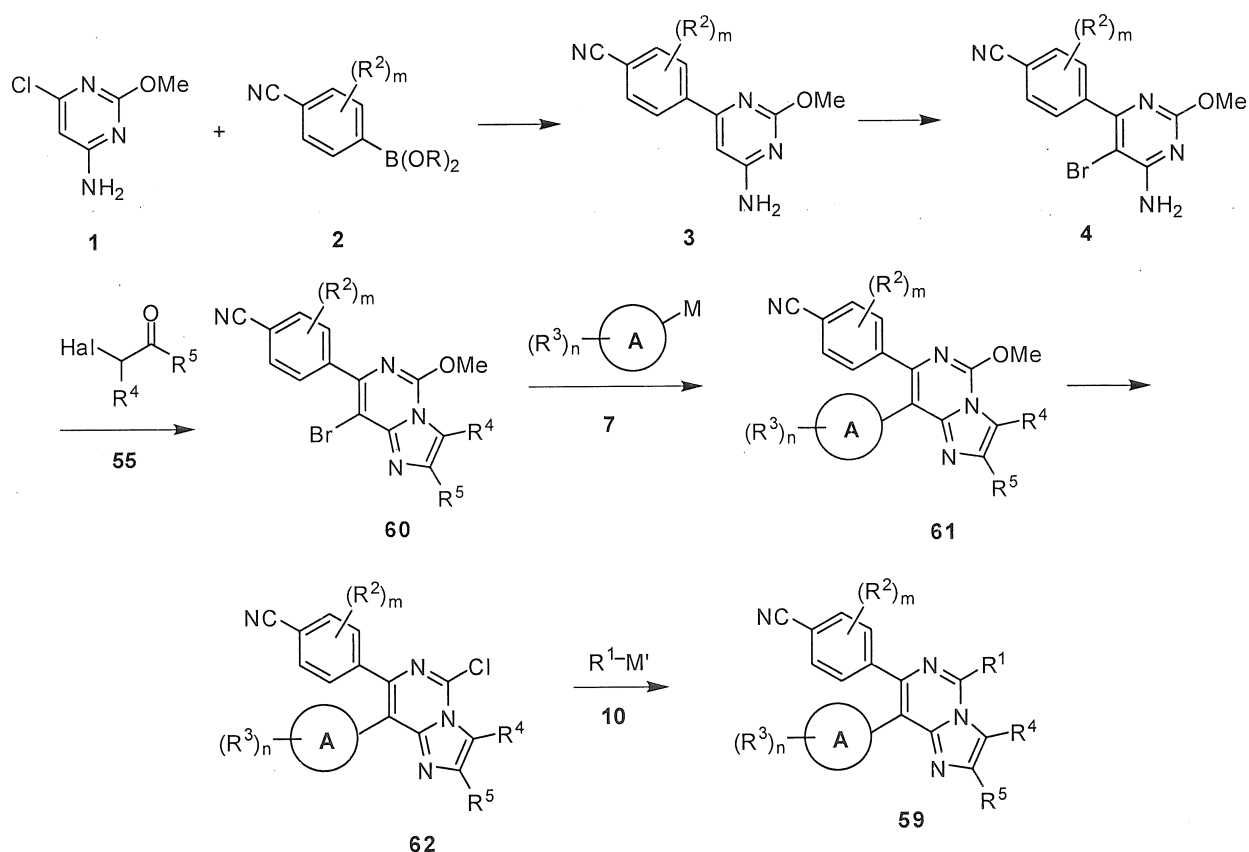
Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng con đường tổng hợp được tóm tắt trong Sơ đồ 7. Việc đưa gốc hydrazin có thể đạt được thông qua cơ chế chuyển vị  $S_NAr$  của clorua trong hợp chất 33 với hydrazin để tạo ra hợp chất 44. Phản ứng ngưng tụ có thể được thực hiện giữa hợp chất 44 với hợp chất có công thức 27 ở nhiệt độ cao để tạo ra hợp chất 45. Việc điều chế hợp chất 46 từ hợp chất 45 có thể đạt được bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Sơ đồ 5 (nghĩa là các quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất 40 hoặc 38 từ hợp chất 35).

## Sơ đồ 8



Các hợp chất của sáng chế có thể được điều chế thông qua con đường tổng hợp được tóm tắt trong Sơ đồ 8 bắt đầu từ hợp chất có bán trên thị trường 47. Phản ứng đưa thêm nhóm xiano có chọn lọc có thể đạt được bằng cách oxy hóa pyridin 47 với axit metacloperoxybenzoic (m-CPBA) thành N-oxit, tiếp đó là xử lý với trimetylsilyl xyanua (TMS-CN) thu được dẫn xuất xiano 48. Phản ứng khử xyanua với chất khử thích hợp như diisobutyl nhôm hydrua (DIBAL), lithi nhôm hydrua (LAH) hoặc boran (BH<sub>3</sub>) có thể tạo ra amin 49. Phản ứng axyl hóa amin 49 sử dụng axetic formic anhydrua có thể tạo ra chất trung gian amit 50, mà có thể được trải qua sự vòng hóa bằng cách xử lý với POCl<sub>3</sub> thu được dẫn xuất imidazol hai vòng có công thức 51. Phản ứng tạo Vòng A có thể đạt được trong các điều kiện ghép cặp chéo chuẩn (nghĩa là các điều kiện được sử dụng để điều chế hợp chất 8 từ hợp chất 6 như được mô tả trong Sơ đồ 1) để tạo ra hợp chất 52. Phản ứng ghép cặp Suzuki của imidazopyridin clorua 52 với axit boronic/este của axit boronic 2 có thể tạo ra hợp chất 53. Hợp chất 54 có thể được điều chế từ hợp chất 53 bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Sơ đồ 5 (nghĩa là, các điều kiện được sử dụng cho việc điều chế hợp chất 38 hoặc 40 từ hợp chất 36).

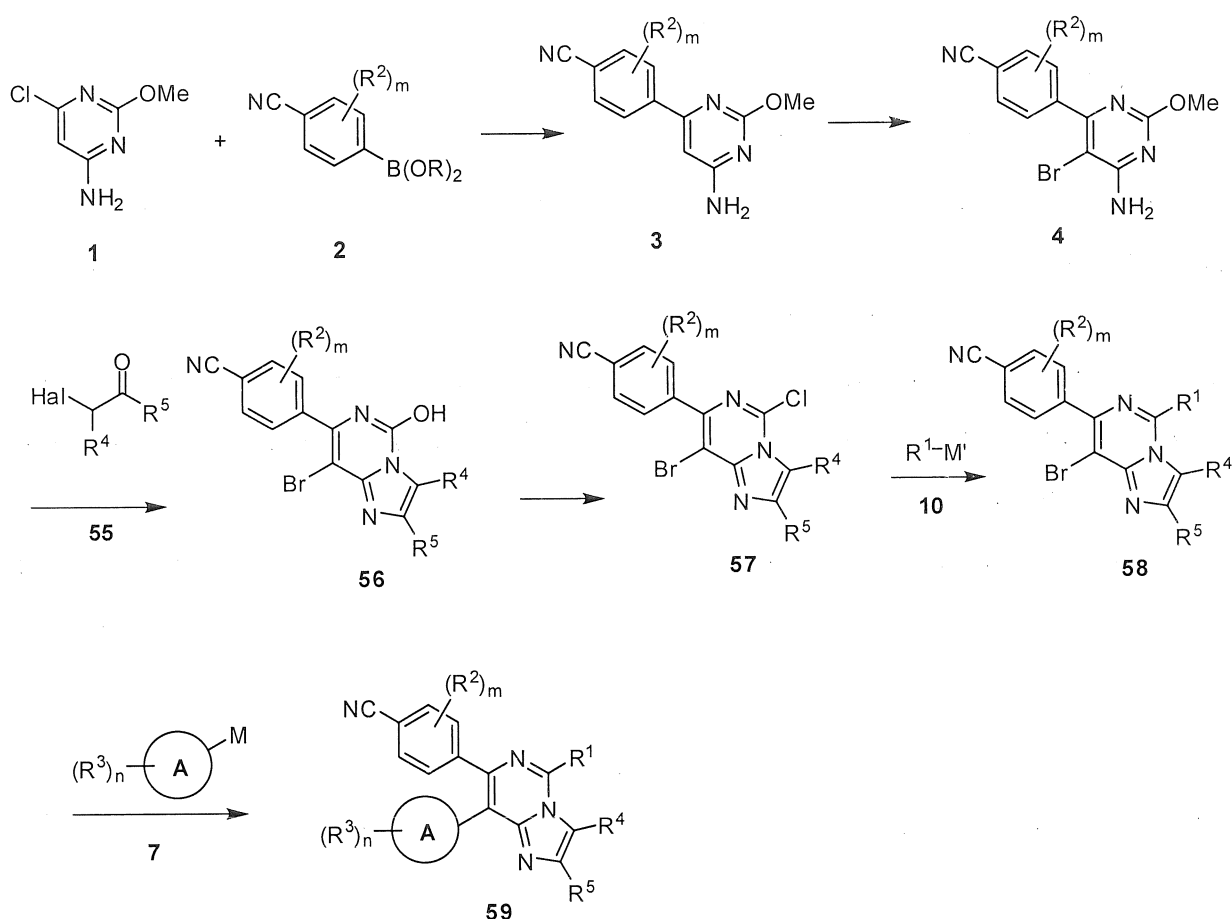
Sơ đồ 9



Các hợp chất của sáng chế có thể được điều chế thông qua con đường tổng hợp được tóm tắt trong Sơ đồ 9. Vật liệu ban đầu có bán trên thị trường 1 có thể được phản ứng ghép cặp Suzuki với axit boronic hoặc este của axit boronic có công thức 2 ( $\text{R}=\text{H}$  hoặc alkyl) trong các điều kiện Suzuki chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi và bazơ như kali cacbonat) thu được hợp chất 3. Brom hóa hợp chất 3 với sự có mặt của N-bromosuccinimide (NBS) có thể tạo ra hợp chất có công thức 4. Ngưng tụ hợp chất 4 với các dẫn xuất carbonyl có công thức 55 (Hal là halogen như Cl hoặc Br) ở nhiệt độ cao có thể tạo ra hợp chất hai vòng có công thức 60. Bromua trong hợp chất 60 có thể được phản ứng ghép cặp với hợp chất có Công thức 7, trong đó M là axit boronic, este của axit boronic hoặc kim loại được thế một cách thích hợp [ví dụ, M là  $\text{B(OR)}_2$ ,  $\text{Sn(Alkyl)}_4$ , hoặc  $\text{Zn-Hal}$ ], trong các điều kiện cặp đôi Suzuki chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi và bazơ thích hợp) hoặc các điều kiện cặp đôi Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi), hoặc các điều kiện cặp đôi Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi) để tạo ra dẫn xuất có công thức 61. Cách khác, hợp chất 7 có thể là amin vòng (trong đó M là H và được gắn vào nitơ của amin) và phản ứng ghép cặp của arylbromua 60 với amin vòng 7 có thể được thực hiện trong các điều kiện amin hóa Buchwald (ví dụ,

với sự có mặt của chất xúc tác paladi và bazơ như natri tert-butoxit) thu được hợp chất có Công thức 61. Chuyển hóa nhóm metoxy trong hợp chất 61 thành clorua có thể đạt được với sự có mặt của phosphoryl clorua ( $\text{POCl}_3$ ) ở nhiệt độ thích hợp để tạo ra hợp chất có công thức 62. Việc thay thế clorua trong hợp chất 62 bằng nhóm ái nhân có công thức 10 (trong đó  $\text{R}^1\text{-M}'$  là rượu hoặc amin, ví dụ,  $\text{M}'$  là H mà được gắn vào oxy của rượu hoặc nitơ của amin) với sự có mặt của bazơ thích hợp như natri hydrua, natri hydroxit, kali cacbonat hoặc diisopropyletylamin ở nhiệt độ cao có thể tạo ra hợp chất có công thức 59. Cách khác, phản ứng ghép cặp của hợp chất 62 với hợp chất 10 có thể được thực hiện trong các điều kiện Suzuki chuẩn (khi M là axit boronic hoặc este của axit boronic), hoặc các điều kiện cặp đôi Stille chuẩn [khi M là  $\text{Sn}(\text{Alkyl})_4$ ], hoặc các điều kiện cặp đôi Negishi chuẩn (khi M là  $\text{Zn-Hal}$ ) để tạo ra hợp chất 59.

Sơ đồ 10



Các hợp chất của sáng chế có thể được điều chế thông qua con đường tổng hợp được tóm tắt trong Sơ đồ 10. Vật liệu ban đầu có bán trên thị trường 1 có thể được phản ứng ghép cặp Suzuki với axit boronic hoặc este của axit boronic có công thức 2 ( $\text{R}=\text{H}$  hoặc alkyl) trong các điều kiện Suzuki chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi và

bazơ như kali cacbonat) thu được hợp chất 3. Brom hóa hợp chất 3 với sự có mặt của N-bromosuccinimide (NBS) có thể tạo ra hợp chất có công thức 4. Ngưng tụ hợp chất 4 với các dẫn xuất carbonyl có công thức 55 (Hal là halogen như Cl hoặc Br) ở nhiệt độ cao có thể tạo ra hợp chất hai vòng có công thức 56. Nhóm hydroxyl trong hợp chất 56 có thể được thay thế bởi halogen (ví dụ như Cl), bằng cách xử lý hợp chất 56 với axit halogen (ví dụ axit clorua, như ví dụ phospho trichlorua hoặc phosphoryl clorua (phospho oxyclorea)) thu được hợp chất có Công thức 57. Việc thay thế clorua trong hợp chất 57 bằng nhóm ái nhân có công thức 10 (trong đó  $R^1-M'$  là rượu hoặc amin, ví dụ,  $M'$  là H mà được gắn vào oxy của rượu hoặc nitơ của amin) với sự có mặt của bazơ thích hợp như natri hydrua, natri hydroxit, kali cacbonat hoặc diisopropyletylamin ở nhiệt độ cao có thể tạo ra hợp chất có công thức 58. Cách khác, phản ứng ghép cặp của hợp chất 57 với hợp chất 10 có thể được thực hiện trong các điều kiện Suzuki chuẩn (khi M là axit boronic hoặc este của axit boronic), hoặc các điều kiện cặp đôi Stille chuẩn [khi M là  $Sn(Alkyl)_4$ ], hoặc các điều kiện cặp đôi Negishi chuẩn (khi M là  $Zn-Hal$ ) để tạo ra hợp chất 58. Bromua trong hợp chất 58 có thể được phản ứng ghép cặp với hợp chất có Công thức 7, trong đó M là axit boronic, este của axit boronic hoặc kim loại được thế một cách thích hợp [ví dụ, M là  $B(OR)_2$ ,  $Sn(Alkyl)_4$ , hoặc  $Zn-Hal$ ], trong các điều kiện cặp đôi Suzuki chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi và bazơ thích hợp) hoặc các điều kiện cặp đôi Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi), hoặc các điều kiện cặp đôi Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi) để tạo ra dẫn xuất có công thức 59. Cách khác, hợp chất 7 có thể là amin vòng (trong đó M là H và được gắn vào nitơ của amin) và phản ứng ghép cặp của arylbromua 58 với amin vòng 7 có thể được thực hiện trong các điều kiện amin hóa Buchwald (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi và bazơ như natri tert-butoxit) thu được hợp chất có Công thức 59.

#### Các phương pháp sử dụng

Các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế LSD1 và, như vậy, là hữu ích trong việc điều trị các bệnh và các rối loạn liên quan đến hoạt tính của LSD1. Về các ứng dụng được mô tả ở đây, hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế, bao gồm phương án bất kỳ trong số các phương án của nó, có thể được sử dụng.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều biến LSD1 bao gồm việc cho LSD1 tiếp xúc với hợp chất có Công thức I. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chỉnh LSD1 bao

gồm việc cho LSD1 tiếp xúc với hợp chất có Công thức I. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều biến tín hiệu LSD1 bao gồm việc cho LSD1 tiếp xúc với hợp chất có Công thức I.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế là chọn lọc đối với LSD1 so với LSD2, nghĩa là các hợp chất liên kết với hoặc ức chế LSD1 với ái lực hoặc công hiệu lớn hơn so với LSD2. Nói chung, độ chọn lọc có thể ít nhất gấp khoảng 5 lần, ít nhất gấp khoảng 10 lần, ít nhất gấp khoảng 20 lần, ít nhất gấp khoảng 50 lần, ít nhất gấp khoảng 100 lần, ít nhất gấp khoảng 200 lần, ít nhất gấp khoảng 500 lần hoặc ít nhất gấp khoảng 1000 lần.

Là các chất ức chế LSD1, các hợp chất theo sáng chế hữu ích trong việc điều trị Các bệnh và các rối loạn do LSD1 làm trung gian gây ra. Thuật ngữ "bệnh do LSD1 gây ra" hoặc "rối loạn do LSD1 gây ra" chỉ bệnh hoặc tình trạng bất kỳ trong đó LSD1 đóng vai trò, hoặc khi bệnh hoặc tình trạng liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính của LSD1. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị hoặc làm giảm độ nghiêm trọng của các bệnh hoặc tình trạng mà LSD1 được biết là đóng vai trò trong đó.

Các bệnh và các tình trạng có thể được điều trị bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế nói chung bao gồm các bệnh ung thư, viêm, các bệnh tự miễn, bệnh do virus gây ra, các bệnh betaglobin, và các bệnh khác liên quan đến hoạt tính của LSD1.

Các bệnh ung thư có thể được điều trị bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế bao gồm, ví dụ, các bệnh ung thư máu, các bệnh ung thư mô liên kết, các bệnh ung thư phổi, các bệnh ung thư dạ dày - ruột, các bệnh ung thư đường sinh dục niệu, các bệnh ung thư gan, các bệnh ung thư xương, các bệnh ung thư hệ thần kinh, các bệnh ung thư phụ khoa, và các bệnh ung thư da.

Các bệnh ung thư máu lấy làm ví dụ bao gồm u lympho và ung thư máu như ung thư máu cấp tính nguyên bào lympho (ALL), ung thư máu cấp tính bạch cầu nguyên bào tủy (AML), ung thư máu cấp tính tiền tủy bào (APL), ung thư máu mạn tính nguyên bào lympho (CLL), ung thư máu mạn tính nguyên bào tủy (CML), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ, u lympho không Hodgkin (bao gồm u lympho không Hodgkin (NHL) tái phát và kháng thuốc và u nang tái phát), u lympho Hodgkin, các bệnh tăng sinh tủy (ví dụ, xơ hóa tủy xương sơ khởi (PMF), bệnh đa hồng cầu nguyên phát (PV), bệnh tăng tiểu cầu tiên phát (ET)), hội chứng loạn sản tủy (MDS), và bệnh đa u tủy xương.

Các bệnh ung thư mô liên kết lấy làm ví dụ bao gồm sacom sụn, sacom Ewing, sacom xương, sacom cơ vân, sacom mạch máu, sacom sợi, sacom mỡ, u niêm, u cơ vân, u xơ, u mỡ, u mô thừa, và u quái.

Các bệnh ung thư phổi lấy làm ví dụ bao gồm ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC), ung thư biểu mô phế quản (tế bào vảy, tế bào nhỏ chưa được biệt hóa, tế bào lớn chưa được biệt hóa, ung thư biểu mô tuyến), ung thư biểu mô túi phổi (nhánh cuống phổi nhỏ), u tuyến phế quản, u mô thừa ở sụn, và u trung biểu mô.

Các bệnh ung thư dạ dày - ruột lấy làm ví dụ bao gồm các bệnh ung thư thực quản (ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô tuyến, sacom cơ trơn, u lympho), dạ dày (ung thư biểu mô, u lympho, sacom cơ trơn), tuyến tụy (ung thư biểu mô tuyến ống, u đảo tụy, u tiết glucagon, u tiết gastrin, u tế bào ưa bạc, u tăng tiết peptit hoạt mạch của ruột (vipoma -tăng tiết peptit hoạt mạch của ruột), ruột nhỏ (ung thư biểu mô tuyến, u lympho, u tế bào ưa bạc, u biểu mô Kaposi, u mềm cơ trơn, u mạch máu, u mỡ, u xơ thần kinh, u xơ), ruột lớn (ung thư biểu mô tuyến, u tuyến ống, u tuyến có nhú, u mô thừa, u mềm cơ trơn), và ung thư kết trực tràng.

Các bệnh ung thư đường sinh dục niệu lấy làm ví dụ bao gồm các bệnh ung thư thận (ung thư biểu mô tuyến, u Wilm [u nguyên bào thận]), bàng quang và niệu đạo (ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp, ung thư biểu mô tuyến), tuyến tiền liệt (ung thư biểu mô tuyến, sacom), và tinh hoàn (u tinh, u quái, ung thư biểu mô phôi, ung thư biểu mô quái, ung thư biểu mô rau, sacom, ung thư biểu mô tế bào kẽ, u xơ, u tuyến xơ, u dạng tuyến, u mỡ).

Các bệnh ung thư gan lấy làm ví dụ bao gồm ung thư gan (ung thư biểu mô tế bào gan), ung thư biểu mô đường mật, u nguyên bào gan, sacom mạch máu, u tuyến tế bào gan, và u mạch máu.

Các bệnh ung thư xương lấy làm ví dụ bao gồm, ví dụ, sacom mô tạo xương (sacom xương), sacom sợi, u mô bào sợi ác tính, sacom sụn, sacom Ewing, u lympho ác tính (sacom tế bào lưới), bệnh đa u tủy xương, u sụn tế bào khổng lồ ác tính, u xương sụn (các chồi xương sụn), u sụn lành tính, u nguyên bào sụn, u xơ niêm sụn, u xương mô tiền cốt, và u tế bào khổng lồ

Các bệnh ung thư hệ thần kinh lấy làm ví dụ bao gồm các bệnh ung thư sọ (u xương, u mạch máu, u hạt, u vàng, viêm xương biến dạng), ung thư màng não (u màng não, u biểu mô màng não, tăng sinh thần kinh đệm), ung thư não (u bào hình sao, u nguyên bào tủy, u

thần kinh đệm, u màng não thất, u tế bào mầm (u tuyến tùng), u nguyên bào đệm đa dạng, u nguyên bào thần kinh đệm ít gai, u bao thần kinh sợi, u nguyên bào võng mạc, u bẩm sinh), và tủy sống (u xơ thần kinh, u màng não, u thần kinh đệm, sacom), cũng như u nguyên bào thần kinh và bệnh Lhermitte-Duclos.

Các bệnh ung thư phụ khoa lấy làm ví dụ bao gồm các bệnh ung thư tử cung (ung thư biểu mô nội mạc tử cung), cổ tử cung (ung thư biểu mô cổ tử cung, chứng loạn sản tử cung tiền u), buồng trứng (ung thư biểu mô buồng trứng (ung thư biểu mô tuyến nang huyết thanh, ung thư biểu mô tuyến nang dịch nhầy, ung thư biểu mô không xếp loại được), u tế bào hạt-màng, u tế bào Sertoli-Leydig, u tế bào mầm chưa biệt hóa, u quái ác tính), âm hộ (ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư trong biểu mô, ung thư biểu mô tuyến, sacom sợi, u melanin), âm đạo (ung thư biểu mô tế bào trong suốt, ung thư biểu mô tế bào vảy, sacom hình chùm (sacôm cơ vân phôi), và ống dẫn trứng (ung thư biểu mô).

Các bệnh ung thư da lấy làm ví dụ bao gồm u melanin, ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư biểu mô tế bào vảy, u biểu mô Kaposi, nevi loạn sản nốt ruồi, u mỡ, u mạch, u xơ da, và u lồi.

Các hợp chất theo sáng chế có thể còn được sử dụng để điều trị các loại ung thư trong đó LSD1 có thể được biểu hiện quá mức bao gồm, ví dụ, các bệnh ung thư vú, bàng quang, đầu và cổ, thanh quản, miệng và tuyến giáp (ví dụ, ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú).

Các hợp chất theo sáng chế có thể còn được sử dụng để điều trị các rối loạn di truyền như hội chứng Cowden và hội chứng Bannayan-Zonana.

Các hợp chất theo sáng chế có thể còn được sử dụng để điều trị các bệnh virus như virus herpes simplex (HSV), virus varicella zoster (VZV), cytomegalovirus ở người, virus viêm gan B (HBV), và adenovirus.

Các hợp chất theo sáng chế có thể còn được sử dụng để điều trị các bệnh betaglobin bao gồm, ví dụ, bệnh thiếu máu bẩm sinh dạng beta và bệnh thiếu máu hồng cầu hình lưỡi liềm.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "tiếp xúc" dùng để chỉ việc nhóm lại các gốc đã được chỉ ra với nhau trong hệ *in vitro* hoặc hệ *in vivo*. Ví dụ, cho protein LSD1 "tiếp xúc" với hợp chất theo sáng chế bao gồm việc cấp hợp chất theo sáng chế cho cá thể hoặc bệnh nhân, như người, có protein LSD1, cũng như, ví dụ, đưa hợp chất theo sáng chế vào mẫu chứa chế phẩm tinh sạch hoặc tế bào chứa protein LSD1.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "cá thể" hoặc "bệnh nhân," được sử dụng thay thế cho nhau, dùng để chỉ động vật bất kỳ, bao gồm động vật có vú, tốt hơn là chuột nhà, chuột hoang, và các loài động vật gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, lợn, gia súc, cừu, ngựa, hoặc động vật linh trưởng, và tốt nhất là người.

Như được sử dụng ở đây, cụm từ "lượng hữu hiệu điều trị" dùng để chỉ lượng hợp chất hoạt tính hoặc dược chất mà gây ra đáp ứng sinh học hoặc dược học mà được tìm thấy trong mô, toàn thân, động vật, cá thể hoặc người bởi nhà nghiên cứu, bác sỹ thú y, bác sỹ y khoa hoặc bác sỹ lâm sàng khác.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "điều trị" hoặc "việc điều trị" dùng để chỉ việc ức chế bệnh, ví dụ ức chế bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá thể người mà bị hoặc biểu hiện bệnh lý hoặc hội chứng bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn (nghĩa là, làm dừng sự phát triển tiếp của bệnh lý và/hoặc hội chứng bệnh) hoặc làm cải thiện bệnh; ví dụ, cải thiện bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn ở cá thể mà bị hoặc có biểu hiện của bệnh lý hoặc hội chứng của bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn (nghĩa là, làm đảo chiều bệnh lý và/hoặc hội chứng bệnh) như làm giảm độ nghiêm trọng của bệnh.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "phòng ngừa" hoặc "sự phòng ngừa" dùng để chỉ việc ngăn chặn cơn bệnh hoặc sự tiến triển của bệnh; ví dụ, ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn ở cá thể người mà có thể bị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn nhưng chưa bị hoặc có biểu hiện bệnh lý và/hoặc hội chứng của bệnh.

#### Các liệu pháp điều trị kết hợp

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong các phương pháp điều trị kết hợp trong đó hợp chất theo sáng chế được cấp cùng với các phương pháp điều trị khác như việc cấp một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung. Thông thường, chất điều trị bổ sung là các chất mà thường được sử dụng để điều trị tình trạng cụ thể cần được điều trị. Chất điều trị bổ sung có thể bao gồm, *ví dụ*, các chất hóa trị liệu, các chất kháng viêm, steroid, các chất ức chế miễn dịch, cũng như Bcr-Abl, Flt-3, RAF, FAK, JAK, PIM, PI3K, PD-1, PD-L1, bromodomain, indoleamin 2,3-dioxyaza (IDO), TAM, các chất ức chế FGFR và các liệu pháp nhắm vào khối u khác (các phân tử nhỏ hoặc các chất sinh học trong tự nhiên) để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh do LSD1 gây ra. Một hoặc nhiều dược chất bổ sung có thể được cấp cho bệnh nhân một cách đồng thời hoặc liên tiếp. Theo một số phương án,

các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với vaccin, liệu pháp miễn dịch, như liệu pháp miễn dịch LADD, CRS-207 hoặc DPX-Survivac để điều trị bệnh ung thư.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với chất điều trị mà nhắm đích chất điều hòa biểu sinh học. Các ví dụ về các chất điều hòa biểu sinh học bao gồm các chất ức chế bromodomain, các histon lyzin methyltransferaza, các histon arginin methyl transferaza, các histon demethylaza, các histon deaxetylaza, các histon axetylaza, và các ADN methyltransferaza. Các chất ức chế histon deaxetylaza bao gồm, ví dụ, vorinostat.

Để điều trị bệnh ung thư và các bệnh tăng sinh khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các chất hóa trị liệu, các chất chủ vận hoặc các chất đối kháng của thụ thể nhân, hoặc các chất chống tăng sinh khác. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với liệu pháp y học như phẫu thuật hoặc xạ trị, ví dụ, chiếu xạ tia gama, xạ trị bằng chùm tia neutron, xạ trị bằng chùm tia, liệu pháp proton, cận xạ trị, các chất đồng vị phóng xạ toàn thân. Các ví dụ về các chất hóa trị liệu thích hợp bao gồm chất bất kỳ trong số các chất sau: abarelix, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, allopurinol, altretamin, anastrozol, arsenic trioxit, asparaginaza, azaxitidin, bendamustin, bevacizumab, bexaroten, bleomycin, bortezomib, bortezomib, busulfan trong tĩnh mạch, busulfan dùng đường miệng, calusteron, capexitabin, carboplatin, carmustin, cetuximab, chlorambuxil, cisplatin, cladribin, clofarabin, cyclophosphamid, cytarabin, dacarbazin, dactinomycin, dalteparin natri, dasatinib, daunorubicin, decitabin, denileukin, denileukin diftotox, dexrazoxan, docetaxel, doxorubicin, dromostanolon propionat, eculizumab, epirubicin, erlotinib, estramustin, etopozit phosphat, etopozit, exemestan, fentanyl xitrat, filgrastim, floxuridin, fludarabin, flurouraxil, fulvestrant, gefitinib, gemxitabin, gemtuzumab ozogamixin, goserelin axetat, histrelin axetat, ibritumomab tiuxetan, idarubicin, ifosfamid, imatinib mesylat, interferon alfa 2a, irinotecan, lapatinib ditosylat, lenalidomid, letrozol, leucovorin, leuprolid axetat, levamisol, lomustin, meclorothamin, megestrol axetat, melphalan, mercaptopurin, methotrexat, methoxsalen, mitomycin C, mitotan, mitoxantron, nandrolon phenpropionat, nelarabin, nofetumomab, oxaliplatin, paclitaxel, pamidronat, panobinostat, panitumumab, pegaspargaza, pegfilgrastim, pemetrexed dinatri, pentostatin, pipobroman, plicamycin, procarbazine, quinacrin, rasburicaza, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, streptozoxin, sunitinib, sunitinib maleat, tamoxifen, temozolomid, teniposide, testolacton, thalidomid, thioguanin, thiotepa,

topotecan, toremifen, tositumomab, trastuzumab, tretinoin, uraxil mustard, valrubixin, vinblastin, vincristin, vinorelbin, vorinostat, và zoldronat.

Theo một số phương án, các thuốc chống ung thư sinh học, như các kháng thể và các xytokin, có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế. Ngoài ra, các thuốc điều biến vi môi trường hoặc các phản ứng miễn dịch có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế. Các ví dụ về các thuốc này bao gồm các kháng thể kháng Her2, các kháng thể kháng CD20, các kháng thể CTLA1, các kháng thể PD-1, các kháng thể PDL1, và các thuốc miễn dịch trị liệu khác.

Để điều trị bệnh ung thư và các bệnh tăng sinh khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các liệu pháp nhắm đích, bao gồm các chất ức chế kinaza JAK (Ruxolitinib, JAK1/2 bổ sung và JAK1-chọn lọc), các chất ức chế kinaza Pim, các chất ức chế kinaza TAM, các chất ức chế kinaza PI3 bao gồm các chất ức chế chọn lọc PI3K-delta (ví dụ, INCB50797), PI3K-gama và PI3K phổ rộng, các chất ức chế MEK, các chất ức chế phụ thuộc Xyclin kinaza, các chất ức chế BRAF, các chất ức chế mTOR, các chất ức chế proteasom (Bortezomib, Carfilzomib), các chất ức chế HDAC (panobinostat, vorinostat), các chất ức chế ADN metyl transferaza, dexamethason, các chất ức chế các thành viên của họ có đầu cuối bổ sung và bromo (ví dụ, các chất ức chế bromodomain hoặc các chất ức chế BET như INCB54329 và INCB57643), các chất ức chế FGFR (ví dụ, INCB54828, INCB62079 và INCB63904) và các chất ức chế indoleamin 2,3-dioxyaza (ví dụ, epacadostat và GDC0919).

Để điều trị các tình trạng tự miễn và viêm, hợp chất theo sáng chế có thể được cấp kết hợp với corticosteroid như triamcinolon, dexamethason, fluocinolon, cortison, prednisolon, hoặc flumetholon.

Để điều trị các tình trạng tự miễn và viêm, hợp chất theo sáng chế có thể được cấp kết hợp với chất ức chế miễn dịch như fluoxinolon axetonit (Retisert®), rimexolone (AL-2178, Vexol, Alcon), hoặc cyclosporin (Restasis®).

Để điều trị các tình trạng tự miễn và viêm, hợp chất theo sáng chế có thể được cấp kết hợp với một hoặc nhiều chất bổ sung được chọn từ Dehydrex™ (Holles Labs), Civamit (Opko), natri hyaluronat (Vismed, Lantibio/TRB Chemedia), cyclosporin (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (testosterone, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), ecabet natri (Senju-Ista), gefarnat (Santen), axit 15-(s)-hydroxyeicosatetraenoic (15(S)-HETE), cevilemin, doxyxyclin (ALTY-0501, Alacrity), minoxycilin, iDestrin™ (NP50301,

Nascent Pharmaceuticals), xyclosporin A (Nova22007, Novagali), oxytetraxyclin (Duramycin, MOLI1901, Lantibio), CF101 (2S, 3S, 4R, 5R)-3, 4-dihydroxy-5-[6-[(3-iodophenyl)methylamino]purin-9-yl]-N-methyl-oxolan-2-carbamyl, Can-Fite Biopharma), voclosporin (LX212 hoặc LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (chất tương tự resolvin tổng hợp, Resolvyx), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), rivoglitazon (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Ophtalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Lacritin (Senju), rebamipit (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (University of Pennsylvania và Temple University), pilocarpin, tacrolimus, pimecrolimus (AMS981, Novartis), loteprednol etabonat, rituximab, diquafosol tetranatri (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), dehydroepiandrosteron, anakinra, efalizumab, mycophenolat natri, etanercept (Embrel®), hydroxycloquin, NGX267 (TorreyPines Therapeutics), hoặc thalidomit.

Để điều trị bệnh thiếu máu bẩm sinh dạng beta hoặc bệnh hồng cầu hình liềm, hợp chất theo sáng chế có thể được cấp kết hợp với một hoặc nhiều chất bổ sung như Hydrea® (hydroxyure).

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được cấp kết hợp với một hoặc nhiều chất được chọn từ kháng sinh, kháng virus, kháng nấm, thuốc gây tê, các chất kháng viêm bao gồm các chất kháng viêm steroid và không steroid, và các chất kháng dị ứng. Các ví dụ về các thuốc thích hợp bao gồm các aminoglycosit như amikacin, gentamycin, tobramycin, streptomycin, netilmycin, và kanamycin; các hợp chất fluoroquinolon như xiprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, trovafloxacin, lomefloxacin, levofloxacin, và enoxacin; naphtyridin; các hợp chất sulfonamid; polymyxin; chloramphenicol; neomycin; paramomycin; colistimethat; baxitracin; vancomycin; tetraxyclin; rifampin và các dẫn xuất của nó ("rifampins"); xycloserin; beta-lactam; cephalosporin; amphotericin; fluconazol; fluxytosin; natamycin; miconazol; ketoconazol; corticosteroid; diclofenac; flurbiprofen; ketorolac; suprofen; cromolyn; lodoxamit; levocabastin; naphazolin; antazolin; pheniramin; hoặc kháng sinh azalit.

Các ví dụ khác về các chất, mà một hoặc nhiều trong số các chất này hợp chất ức chế LSD1 cũng có thể được kết hợp với, bao gồm: chất điều trị bệnh Alzheimer như donepezil và rivastigmin; chất điều trị bệnh Parkinson như L-DOPA/carbidopa, entacapon, ropinirol, pramipexol, bromocriptin, pergolít, trihexyphenidyl, và amantadin; chất để điều trị bệnh đa xơ cứng (MS) như beta interferon (ví dụ, Avonex® và Rebif®), glatiramer

axetat, và mitoxantron; chất điều trị bệnh suyễn như albuterol và montelukast; chất để điều trị bệnh tâm thần phân liệt như zyprexa, risperdal, seroquel, và haloperidol; chất kháng viêm như corticosteroid, như dexamethason hoặc prednison, chất phong bế TNF, IL-1 RA, azathioprin, cyclophosphamid, và sulfasalazin; chất điều biến miễn dịch, bao gồm các chất ức chế miễn dịch, như cyclosporin, tacrolimus, rapamycin, mycophenolat mofetil, interferon, corticosteroid, cyclophosphamid, azathioprin, và sulfasalazin; yếu tố hướng thần kinh như các chất ức chế axetylcholinesteraza, các chất ức chế MAO, interferon, chất chống co giật, chất phong bế kênh ion, riluzol, hoặc chất chống bệnh Parkinson; chất để điều trị bệnh tim mạch như chất phong bế beta, chất ức chế ACE, adiuretic, nitrat, chất phong bế kênh canxi, hoặc statin; chất để điều trị bệnh gan như corticosteroid, cholestyramin, interferon, và chất chống virus; chất để điều trị các rối loạn về máu như corticosteroid, chất chống bệnh bạch cầu, hoặc yếu tố sinh trưởng; hoặc chất để điều trị các rối loạn thiếu hụt miễn dịch như gama globulin.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế kiểm tra điểm miễn dịch. Các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch lấy làm ví dụ bao gồm các chất ức chế chống lại các phân tử kiểm tra điểm như CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gamma, TAM, arginaza, CD137 (cũng được biết là 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, PD-1, PD-L1 và PD-L2. Theo một số phương án, phân tử kiểm tra điểm miễn dịch là phân tử kiểm tra điểm kích thích được chọn từ CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR và CD137. Theo một số phương án, phân tử kiểm tra điểm miễn dịch là phân tử kiểm tra điểm ức chế được chọn từ A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, và VISTA. Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất ở đây có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất được chọn từ các chất ức chế KIR, các chất ức chế TIGIT, các chất ức chế LAIR1, các chất ức chế CD160, các chất ức chế 2B4 và các chất ức chế TGFR beta.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử kiểm tra điểm miễn dịch là kháng thể kháng PD1, kháng thể kháng PD-L1, hoặc kháng thể kháng CTLA-4.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử kiểm tra điểm miễn dịch là chất ức chế PD-1, ví dụ, kháng thể đơn dòng kháng PD-1. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-1 là nivolumab, pembrolizumab (cũng được biết là MK-3475), pidilizumab, SHR-1210, PDR001, hoặc AMP-224. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng

PD-1 là nivolumab hoặc pembrolizumab. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 là pembrolizumab. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 là SHR-1210.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử kiểm tra điểm miễn dịch là chất ức chế PD-L1, ví dụ, kháng thể đơn dòng kháng PD-L1. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-L1 là BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (cũng được biết là RG7446), hoặc MSB0010718C. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-L1 là MPDL3280A hoặc MEDI4736.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử kiểm tra điểm miễn dịch là chất ức chế CTLA-4, ví dụ, kháng thể kháng CTLA-4. Theo một số phương án, kháng thể kháng CTLA-4 là ipilimumab.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử kiểm tra điểm miễn dịch là chất ức chế LAG3, ví dụ, kháng thể kháng LAG3. Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG3 là BMS-986016 hoặc LAG525.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử kiểm tra điểm miễn dịch là chất ức chế GITR, ví dụ, kháng thể kháng GITR. Theo một số phương án, kháng thể kháng GITR là TRX518 hoặc MK-4166.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử kiểm tra điểm miễn dịch là chất ức chế OX40, ví dụ, kháng thể kháng OX40 kháng thể hoặc protein dung hợp OX40L. Theo một số phương án, kháng thể kháng OX40 là MEDI0562. Theo một số phương án, protein dung hợp OX40L là MEDI6383.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất để điều trị bệnh như bệnh ung thư. Theo một số phương án, chất này là chất alkyl hóa, chất ức chế proteasome, corticosteroid, hoặc chất điều biến miễn dịch. Các ví dụ về chất alkyl hóa bao gồm cyclophosphamid (CY), melphalan (MEL), và bendamustin. Theo một số phương án, chất ức chế proteasome là carfilzomib. Theo một số phương án, corticosteroid này là dexamethason (DEX). Theo một số phương án, chất điều biến miễn dịch là lenalidomit (LEN) hoặc pomalidomit (POM).

Công thức bào chế, dạng bào chế và phương thức cấp

Khi được sử dụng làm dược phẩm, các hợp chất theo sáng chế có thể được cấp dưới dạng các chế phẩm dược. Các chế phẩm này có thể được điều chế theo cách đã được biết rõ trong lĩnh vực dược phẩm, và có thể được cấp theo nhiều con đường khác nhau, tùy

thuộc vào việc điều trị toàn thân hay khu trú được mong muốn và phụ thuộc vào khu vực cần được điều trị. Việc cấp có thể là khu trú (bao gồm qua da, vào biểu bì, vào mắt và vào màng nhày bao gồm trong mũi, phân phối vào âm đạo hoặc trực tràng), vào phổi (ví dụ, bằng cách xông hít hoặc bơm phun bột hoặc khí dung, bao gồm bằng máy xông khí dung; trong khí quản hoặc trong mũi), miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Việc cấp ngoài đường tiêu hóa bao gồm cấp trong tĩnh mạch, trong động mạch, dưới da, trong màng bụng, trong cơ hoặc tiêm hoặc truyền; hoặc cấp trong sọ não, ví dụ, cấp trong tủy mạc hoặc trong não thất. Việc cấp ngoài đường tiêu hóa có thể ở dưới dạng liều tiêm bolus duy nhất, hoặc có thể, ví dụ, bằng cách bơm truyền liên tục. Các chế phẩm dược và công thức bào chế để cấp khu trú có bao gồm cao dán chứa thuốc thấm qua da, thuốc mỡ, thuốc rửa, thuốc kem, thuốc gel, thuốc nhỏ, thuốc đạn, thuốc xịt, thuốc dạng lỏng và thuốc bột. Các chất mang dược thông thường, dung dịch nước, bột hoặc các chất nền có dầu, các chất làm đặc và các chất tương tự có thể cần thiết hoặc được mong muốn.

Sáng chế này cũng bao gồm các chế phẩm dược mà chứa, dưới dạng thành phần hoạt tính, hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của chúng, kết hợp với một hoặc nhiều chất mang dược dụng (tá dược). Theo một số phương án, chế phẩm này thích hợp để cấp khu trú. Để bào chế các chế phẩm của sáng chế, thành phần hoạt tính thường được trộn với tá dược, được làm loãng bằng tá dược hoặc bao trong chất mang như vậy dưới dạng, ví dụ, viên nang, túi nhỏ, giấy, hoặc vật chứa khác. Khi tá dược đóng được dùng làm chất làm loãng, nó có thể là vật liệu rắn, bán rắn, hoặc lỏng, mà đóng vai trò làm chất dẫn thuốc, chất mang hoặc môi trường cho thành phần hoạt tính. Như vậy, các chế phẩm có thể ở dưới dạng viên nén, viên tròn, bột, viên thoi, túi nhỏ, viên nhện, côn ngọt, hỗn dịch, nhũ dịch, dung dịch, si rô, khí dung (như chất rắn hoặc trong môi trường lỏng), thuốc mỡ chứa, ví dụ, lên đến 10% trọng lượng của hợp chất hoạt tính, các viên nang gelatin rắn hoặc mềm, thuốc đạn, dung dịch tiêm vô trùng, và bột được bao gói vô trùng.

Để bào chế phẩm, hợp chất hoạt tính có thể được nghiền để có được cỡ hạt thích hợp trước khi kết hợp với các thành phần khác. Nếu hợp chất hoạt tính về cơ bản là không tan, nó có thể được nghiền đến cỡ hạt nhỏ hơn 200 mesh. Nếu hợp chất hoạt tính về cơ bản tan trong nước, cỡ hạt có thể được điều chỉnh bằng cách nghiền để tạo ra sự phân bố về cơ bản là đồng nhất trong chế phẩm, ví dụ, khoảng 40 mesh.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được nghiền bằng cách sử dụng các quy trình nghiền đã biết như nghiền ướt để có được cỡ hạt thích hợp cho việc bào chế viên nén và

cho các dạng chế phẩm bất kỳ. Các chế phẩm hạt mịn (hạt cỡ nano) của các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các quy trình đã biết trong lĩnh vực này, xem ví dụ Công bố đơn Quốc tế số WO 2002/000196.

Một số ví dụ về tá dược thích hợp bao gồm lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, tinh bột, gôm cây keo, canxi phosphat, alginat, nhựa tragacan, gelatin, canxi silicat, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrrolidon, xenluloza, nước, si rô, và metyl xenluloza. Các chế phẩm có thể còn bao gồm: các chất bôi trơn như đá tan, magiê stearat, và dầu khoáng; các chất làm ướt; các chất nhũ hóa và tạo hỗn dịch; các chất bảo quản như metyl- và propylhydroxy-benzoat; các chất làm ngọt; và các chất tạo hương vị. Các chế phẩm theo sáng chế có thể được bào chế sao cho có tác dụng phóng thích nhanh, kéo dài, trì hoãn thành phần hoạt tính sau khi cấp cho bệnh nhân bằng cách sử dụng các quy trình đã biết trong lĩnh vực này.

Các chế phẩm có thể được bào chế dưới dạng liều đơn vị, mỗi liều chứa khoảng từ 5 đến 1,000 mg (1 g), tốt hơn là khoảng từ 100 mg đến 500 mg, trong thành phần hoạt tính. Thuật ngữ "các dạng liều đơn vị" dùng để chỉ các đơn vị tách riêng về mặt vật lý thích hợp làm các liều đơn vị cho các đối tượng là con người, mỗi đơn vị chứa lượng định trước vật liệu hoạt tính được tính toán để tạo ra tác dụng điều trị mong muốn, kết hợp với tá dược được dụng thích hợp.

Hợp chất hoạt tính có thể có hiệu quả ở khoảng liều rộng và nói chung được cấp với lượng hữu hiệu về mặt dược học. Tuy nhiên, cần hiểu rằng, lượng hợp chất thực sự được cấp thường sẽ được xác định bởi bác sỹ, theo các tình huống thích hợp, bao gồm điều kiện cần được điều trị, tuổi, trọng lượng cơ thể, và đáp ứng của bệnh nhân cụ thể, độ nghiêm trọng của hội chứng của bệnh nhân, và các yếu tố tương tự.

Để điều chế các chế phẩm rắn như viên nén, thành phần hoạt tính chính được trộn với tá dược để tạo ra tiền chế phẩm chứa hỗn hợp đồng nhất hợp chất theo sáng chế. Khi đề cập đến các tiền chế phẩm này dưới dạng đồng nhất, thành phần hoạt tính thường được phân tán đều trong toàn bộ chế phẩm để tiền chế phẩm có thể được chia nhỏ nữa một cách dễ dàng thành các dạng liều đơn vị hữu hiệu như nhau như viên nén, viên tròn và viên nang. Sau đó, tiền chế phẩm rắn được chia nhỏ tiếp thành các dạng liều đơn vị có dạng được mô tả trên đây chứa từ, ví dụ, khoảng từ 0,1 đến 1000 mg thành phần hoạt tính theo sáng chế.

Viên nén hoặc viên tròn theo sáng chế có thể được bao hoặc cách khác được trộn để tạo ra dạng bào chế thuận tiện cho tác dụng kéo dài. Ví dụ, viên nén hoặc viên tròn có thể bao gồm thành phần liều bên trong và liều bên ngoài, thành phần liều bên ngoài ở dưới dạng vỏ của thành phần liều bên trong. Hai thành phần này có thể tách biệt nhau bằng lớp ruột mà dùng để chịu được sự phân hủy trong dạ dày và cho phép thành phần bên trong đi qua nguyên vẹn vào ruột tá hoặc phóng thích kéo dài. Nhiều vật liệu khác nhau có thể được sử dụng làm các lớp hoặc vỏ bọc tan trong ruột, các vật liệu này bao gồm nhiều axit polyme và các hỗn hợp của axit polyme với các vật liệu như vậy như nhựa cánh kiến, rượu xetyl, và xenluloza axetat.

Các dạng lỏng trong đó các hợp chất này và các chế phẩm theo sáng chế có thể được kết hợp để cấp theo đường miệng hoặc tiêm bao gồm dung dịch nước dung dịch, si rô có hương vị thích hợp, dung dịch nước hoặc hỗn dịch dầu, và nhũ dịch có hương vị với các dầu ăn được như dầu hạt bông, dầu vừng, dầu dừa, hoặc dầu lạc, cũng như côn ngọt và các chất dẫn thuốc được dụng tương tự.

Các chế phẩm để xông hít hoặc bơm bao gồm dung dịch và hỗn dịch được dụng, dung dịch nước hoặc các dung môi hữu cơ, hoặc các hỗn hợp của chúng, và bột. Các chế phẩm lỏng hoặc rắn có thể chứa tá được dụng thích hợp như được mô tả ở trên. Theo một số phương án, các chế phẩm được cấp theo đường miệng hoặc đường hô hấp qua mũi để có tác dụng khu trú hoặc toàn thân. Các chế phẩm có thể tạo khí dung bằng cách sử dụng các khí trơ. Dung dịch được tạo khí dung có thể được hít trực tiếp từ dụng cụ xông khí dung hoặc dụng cụ xông khí dung có thể được gắn với mặt nạ dưỡng khí, hoặc máy thở áp lực dương ngắt quãng. Các chế phẩm dung dịch, hỗn dịch, hoặc bột có thể được cấp theo đường miệng hoặc mũi từ các thiết bị mà phân phát chế phẩm theo cách thích hợp.

Các chế phẩm khu trú có thể chứa một hoặc nhiều chất mang thông thường. Theo một số phương án, thuốc mỡ có thể chứa nước và một hoặc nhiều chất mang kỵ nước được chọn từ, ví dụ, parafin lỏng, polyoxyetylen alkyl ete, propylen glycol, vazolin trắng, và các nhóm tương tự. Các chế phẩm chất mang của thuốc kem có thể có thể dựa trên nước kết hợp với glyxerol và một hoặc nhiều thành phần khác, ví dụ, glyxerinmonostearat, PEG-glyxerinmonostearat và rượu xetylstearyl. Thuốc gel có thể được bào chế bằng cách sử dụng rượu isopropyl và nước, kết hợp một cách thích hợp với các thành phần khác ví dụ như, glyxerol, hydroxyetyl xenluloza, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, các chế phẩm khu trú chứa ít nhất khoảng 0,1, ít nhất khoảng 0,25, ít nhất khoảng 0,5, ít nhất

khoảng 1, ít nhất khoảng 2, hoặc ít nhất khoảng 5 % khối lượng hợp chất theo sáng chế. Các chế phẩm khu trú có thể được bao gói một cách thích hợp trong các ống, ví dụ, 100 g mà tùy ý được gắn kèm với các hướng dẫn điều trị với các chỉ dẫn chọn lọc *ví dụ*, bệnh vẩy nến hoặc tình trạng da khác.

Lượng hợp chất hoặc chế phẩm được cấp cho bệnh nhân sẽ khác nhau phụ thuộc vào thành phần được cấp, mục đích của việc cấp, như phòng ngừa hoặc điều trị, tình trạng của bệnh nhân, phương thức cấp, và các yếu tố tương tự. Trong các ứng dụng điều trị bệnh, các chế phẩm có thể được cấp cho bệnh nhân đã bị bệnh với lượng đủ để chữa hoặc ít nhất chấm dứt các hội chứng của bệnh hoặc các biến chứng của bệnh. Các liều hữu hiệu sẽ phụ thuộc vào tình trạng bệnh cũng như đánh giá của bác sĩ y khoa phụ thuộc vào các yếu tố như mức độ nghiêm trọng của bệnh, tuổi, trọng lượng cơ thể và tình trạng tổng thể của bệnh nhân, và các yếu tố tương tự.

Các chế phẩm được cấp cho bệnh nhân có thể ở dưới dạng các chế phẩm được dụng được mô tả ở trên. Các chế phẩm này có thể được khử trùng các kỹ thuật khử trùng thông thường, hoặc có thể được lọc vô trùng. Dung dịch nước dung dịch có thể được bao gói để sử dụng dưới dạng được làm đông khô, chế phẩm được làm đông khô kết hợp với dung dịch chất mang trong nước vô trùng trước khi cấp. Thông thường, độ pH của các chế phẩm hợp chất sẽ nằm trong khoảng từ 3 đến 11, tốt hơn nữa là từ 5 đến 9 và tốt hơn nhất là từ 7 đến 8. Cần phải hiểu rằng việc sử dụng tá dược, chất mang, chất làm ổn định nêu trên sẽ dẫn đến tạo thành muối được dụng.

Liều điều trị của hợp chất theo sáng chế có thể khác nhau theo, ví dụ, việc sử dụng cụ thể để điều trị, phương thức cấp hợp chất này, sức khỏe và tình trạng của bệnh nhân và đánh giá của bác sĩ y khoa. Tỷ lệ nồng độ của hợp chất của sáng chế trong được phẩm có thể khác nhau phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm liều, các tính chất hóa học (*ví dụ*, độ kỵ nước), và đường cấp. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể có thể được cung cấp dưới dạng dung dịch đậm sinh lý trong nước chứa khoảng từ 0,1 đến 10% khối lượng/thể tích của hợp chất để cấp ngoài đường tiêu hóa. Một số khoảng liều điển hình nằm trong khoảng từ 1 µg/kg đến 1 g/kg trọng lượng cơ thể một ngày. Theo một số phương án, khoảng liều nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg đến 100 mg/kg trọng lượng cơ thể một ngày. Liều này có thể phụ thuộc vào các biến tố như loại và mức độ tiến triển của bệnh hoặc rối loạn, tình trạng sức khỏe tổng thể của bệnh nhân cụ thể, độ hiệu nghiệm sinh học tương đối của hợp chất được chọn, chế phẩm tá dược, và đường cấp. Các liều hữu hiệu có thể được ngoại suy

từ các đường cong đáp ứng liều nhận được từ các hệ thử nghiệm *in vitro* hoặc mô hình động vật.

Các chế phẩm của sáng chế có thể còn bao gồm một hoặc nhiều dược chất bổ sung như hợp chất hóa trị liệu, steroid, hợp chất kháng viêm, hoặc chất ức chế miễn dịch, các ví dụ về các chất này được liệt kê trên đây.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được cung cấp với hoặc sử dụng kết hợp với chẩn đoán kèm theo. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chẩn đoán kèm theo” dùng để chỉ thiết bị chẩn đoán hữu ích cho việc xác định mức an toàn và việc sử dụng hữu hiệu chất điều trị. Ví dụ, chẩn đoán kèm theo có thể được sử dụng để tùy chỉnh liều chất điều trị cho đối tượng đã cho, nhận biết nhóm dân số thích hợp để điều trị, hoặc nhận biết ai không nên tiếp nhận sự điều trị cụ thể bởi vì rủi ro làm tăng tác dụng phụ nghiêm trọng.

Theo một số phương án, việc chẩn đoán kèm theo được sử dụng để giám sát đáp ứng điều trị ở bệnh nhân. Theo một số phương án, việc chẩn đoán kèm theo được sử dụng để nhận biết đối tượng có khả năng nhận được lợi ích từ hợp chất hoặc chất điều trị đã nêu. Theo một số phương án, việc chẩn đoán kèm theo được sử dụng để nhận biết đối tượng có rủi ro cao bị các tác dụng bất lợi từ việc cấp chất điều trị, so với chuẩn tham chiếu. Theo một số phương án, việc chẩn đoán kèm theo là chẩn đoán *in vitro* hoặc công cụ chụp ảnh được chọn từ danh sách của FDA làm rõ và phê chuẩn các thiết bị chẩn đoán kèm theo. Theo một số phương án, việc chẩn đoán kèm theo được chọn từ danh sách thử nghiệm mà được làm rõ hoặc phê chuẩn bởi Trung tâm nghiên cứu Thiết bị và Sức khỏe chẩn đoán phóng xạ (Center for Devices and Radiological Health).

Các hợp chất được đánh dấu và các phương pháp thử nghiệm

Một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến các hợp chất được đánh dấu theo sáng chế (được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ, được đánh dấu bằng huỳnh quang, v.v...) mà sẽ là hữu ích không chỉ trong các kỹ thuật hình ảnh mà còn trong các thử nghiệm, cả *in vitro* và *in vivo*, để định vị và định lượng LSD1 trong các mẫu mô, bao gồm người, và để nhận dạng các phối tử LSD1 bằng cách ức chế sự gắn kết của hợp chất được đánh dấu. Do đó, sáng chế bao gồm các thử nghiệm LSD1 mà chứa các hợp chất được đánh dấu này.

Sáng chế còn bao gồm hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị theo sáng chế. Hợp chất "đồng vị" hoặc "được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ" là hợp chất của sáng chế trong

đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế hoặc được thế bởi nguyên tử có nguyên tử lượng hoặc số khối khác với nguyên tử lượng hoặc số khối thường được tìm thấy trong tự nhiên (nghĩa là, có trong tự nhiên). Các đồng vị phóng xạ thích hợp mà có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở  $^3\text{H}$  (cũng được viết là T cho triti),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  và  $^{131}\text{I}$ . Đồng vị phóng xạ mà được đưa vào các hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ này sẽ phụ thuộc vào ứng dụng cụ thể của hợp chất được đánh dấu bằng huỳnh quang.

Cần phải hiểu rằng "hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ" hoặc "hợp chất được đánh dấu" là hợp chất mà bao gồm ít nhất một đồng vị phóng xạ. Theo một số phương án đồng vị phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  và  $^{82}\text{Br}$ . Theo một số phương án, hợp chất có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử đơteri.

Sáng chế có thể còn bao gồm các phương pháp tổng hợp để đưa các chất đồng vị phóng xạ vào các hợp chất theo sáng chế. Các phương pháp tổng hợp để đưa các chất đồng vị phóng xạ vào các hợp chất hữu cơ đã được biết rõ trong lĩnh vực này, và chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này sẽ dễ dàng nhận ra rằng các phương pháp áp dụng cho các hợp chất theo sáng chế này.

Hợp chất được đánh dấu theo sáng chế có thể được sử dụng trong thử nghiệm sàng lọc để nhận dạng/đánh giá các hợp chất. Ví dụ, hợp chất được tổng hợp và nhận dạng mới (nghĩa là, hợp chất thử nghiệm) mà được đánh dấu có thể được đánh giá khả năng gắn kết của nó với LSD1 bằng cách giám sát sự biến thiên về nồng độ của nó khi cho tiếp xúc với LSD1, qua việc theo dõi nguyên tử đánh dấu. Ví dụ, hợp chất thử nghiệm (được đánh dấu) có thể được đánh giá khả năng của nó làm giảm mức gắn kết của một hợp chất khác mà được biết là gắn kết với LSD1 (nghĩa là, hợp chất chuẩn). Do đó, khả năng của hợp chất thử nghiệm cạnh tranh với hợp chất chuẩn để liên kết với LSD1 trực tiếp tương ứng với ái lực gắn kết của nó. Ngược lại, trong một số thử nghiệm sàng lọc khác, hợp chất chuẩn được đánh dấu và các hợp chất thử nghiệm không được đánh dấu. Do đó, nồng độ của hợp chất chuẩn được đánh dấu được theo dõi để đánh giá mức độ cạnh tranh giữa hợp chất chuẩn và hợp chất thử nghiệm, và như vậy ái lực gắn kết tương đối của hợp chất thử nghiệm được xác định.

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ cụ thể. Các ví dụ dưới đây được đưa ra nhằm mục đích minh họa, và không nhằm làm giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ.

Các chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này sẽ dễ dàng nhận thấy nhiều thông số không tới hạn có thể được thay đổi hoặc biến đổi để có được kết quả về cơ bản là tương tự. Các hợp chất trong phần ví dụ thực hiện sáng chế này được phát hiện là các chất ức chế LSD1 như được mô tả dưới đây.

### Ví dụ thực hiện sáng chế

Các quy trình thí nghiệm về các hợp chất theo sáng chế được đưa ra dưới đây. Các quy trình tinh sạch LC-MS điều chế cho một số hợp chất được điều chế được thực hiện trên các hệ cất phân đoạn trực tiếp khối lượng Waters. Việc cài đặt, quy trình thường quy, và phần mềm kiểm tra để vận hành các hệ thống này đã được mô tả chi tiết trong tài liệu này. Xem ví dụ "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003); và "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004). Các hợp chất được tách này thông thường được cho chạy sắc ký lỏng phổ khối (LCMS) phân tích để kiểm tra độ tinh khiết trong các điều kiện sau: Thiết bị; Agilent 1100 series, LC/MSD, Cột: C<sub>18</sub> Waters Sunfire™ cỡ hạt 5µm, 2,1 x 5,0 mm, Độ: pha động A: TFA 0,025% trong nước và pha động B: axetonitril; gradien B từ 2% đến 80% trong 3 phút với tốc độ dòng là 2,0 mL/phút.

Một số hợp chất được điều chế này cũng được tách ở mức điều chế bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo (RP-HPLC) với thiết bị dò MS hoặc sắc ký nhanh (silica gel) như được chỉ ra trong phần Các ví dụ thực hiện sáng chế. Các điều kiện cột sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo điều chế điển hình (RP-HPLC) là như sau:

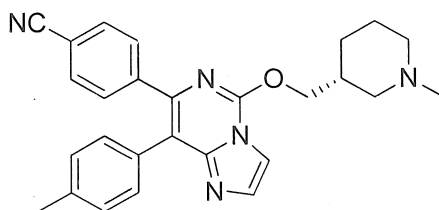
Các quy trình tinh chế ở pH = 2: C<sub>18</sub> Waters Sunfire™ cỡ hạt 5 µm, kích thước cột 19 x 100 mm, rửa giải bằng pha động A: TFA 0,1% (axit trifloroaxetic) trong nước và pha động B: axetonitril; vận tốc dòng là 30 mL/phút, gradien phân tách được tối ưu hóa cho mỗi hợp chất bằng cách sử dụng quy trình thường quy Tối ưu hóa Phương pháp Cụ thể cho Hợp chất như được mô tả trong tài liệu này [xem "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Thông thường, tốc độ dòng được sử dụng với cột 30 x 100 mm là 60 mL/phút.

Các quy trình tinh chế ở pH = 10: C<sub>18</sub> Waters XBridge cỡ hạt 5  $\mu$ m, kích thước cột 19 x 100 mm, rửa giải bằng pha động A: NH<sub>4</sub>OH 0,15% trong nước và pha động B: axetonitril; vận tốc dòng là 30 mL/phút, gradient phân tách được tối ưu hóa cho mỗi hợp chất bằng cách sử dụng quy trình thường quy Tối ưu hóa Phương pháp Cụ thể cho Hợp chất như được mô tả trong tài liệu này [xem "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Thông thường, tốc độ dòng được sử dụng với cột 30 x 100 mm là 60 mL/phút.

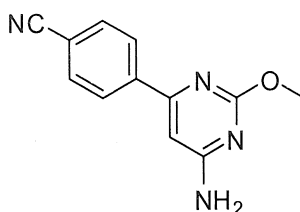
Các ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

4-(8-(4-methylphenyl)-5-[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril

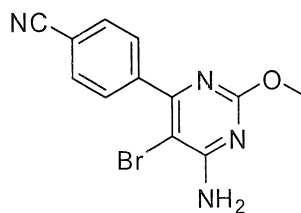


Bước 1: 4-(6-amino-2-metoxypyrimidin-4-yl)benzonitril



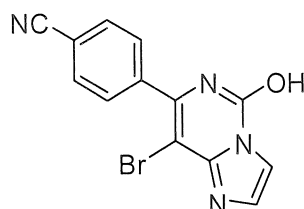
Thêm diclo(bis{di-tert-butyl[4-(dimethylamino)phenyl]phosphoranyl})paladi (170 mg, 0,24 mmol) vào hỗn hợp chứa 6-clo-2-metoxypyrimidin-4-amin (Ark Pharm, cat#AK-25131: 1,3 g, 8,0 mmol), axit (4-xyanophenyl)boronic (1,41 g, 9,60 mmol) và natri cacbonat (1,7 g, 16 mmol) trong 1,4-dioxan (15 mL) và nước (5 mL). Xả khí nitơ vào hỗn hợp phản ứng sau đó khuấy ở 95 °C qua đêm. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng sau đó thêm nước (20 mL) vào. Gom kết tủa thu được bằng cách lọc sau đó làm khô thu được sản phẩm mong muốn (1,7 g, 94 %), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS tính cho C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 227,1; tìm được 227,1.

Bước 2: 4-(6-amino-5-brom-2-metoxypyrimidin-4-yl)benzonitril



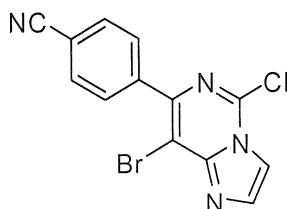
Thêm N-Bromsuccinimit (1,3 g, 7,5 mmol) vào dung dịch chứa 4-(6-amino-2-metoxypyrimidin-4-yl)benzonitril (1,7 g, 7,5 mmol) trong dimetyl sulfoxit (15 mL)/axetonitril (8 mL)/nước (0,5 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp thu được ở 0 °C trong 2 giờ sau đó thêm nước (25 mL) vào. Gom kết tủa thu được bằng cách lọc sau đó làm khô thu được sản phẩm mong muốn (2,1 g, 92 %), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS tính cho  $C_{12}H_{10}BrN_4O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 305,0$ ; tìm được 305,0.

Bước 3: 4-(8-brom-5-hydroxyimidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



Thêm cloaxetaldehyt (7 M trong nước, 6 mL, 42 mmol) vào hỗn hợp chứa 4-(6-amino-5-brom-2-metoxypyrimidin-4-yl)benzonitril (1,5 g, 4,9 mmol) trong rượu isopropylic (15 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở 110 °C trong 4 giờ sau đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng và cô. Tán nhỏ phần cặn cùng với etyl axetat thu được sản phẩm mong muốn là muối của HCl (1,3 g, 84 %), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS tính cho  $C_{13}H_8BrN_4O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 315,0$ ; tìm được 315,1.

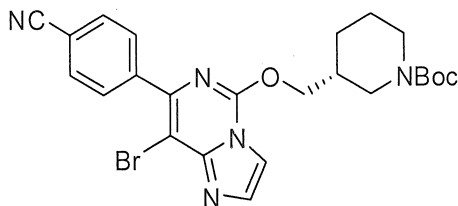
Bước 4: 4-(8-brom-5-cloimidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



Thêm phosphoryl clorua (12 mL, 130 mmol) vào hỗn hợp chứa 4-(8-brom-5-hydroxyimidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril (1,0 g, 3,2 mmol) trong axetonitril (12 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở 110 °C qua đêm sau đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng và cô. Hòa tan phần cặn trong metylen clorua sau đó rửa bằng dung dịch  $NaHCO_3$  bão hòa,

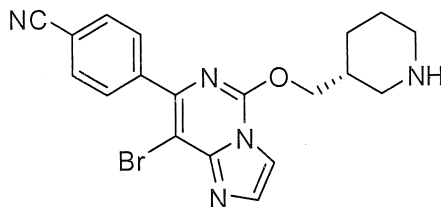
nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên cột silica gel rửa giải bằng EtOAc 0 đến 30 %/DCM thu được sản phẩm mong muốn (0,68 g, 64 %). LC-MS tính cho  $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{BrClN}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 333,0$ ; tìm được 333,0.

Bước 5: tert-butyl (3R)-3-({[8-brom-7-(4-xyanophenyl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-5-yl]oxy}methyl)piperidin-1-carboxylat



Thêm natri hydrua (49 mg, 1,2 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (3R)-3-(hydroxymethyl)piperidin-1-carboxylat (D-L Chiral Chemicals, cat#LAC-B-393: 260 mg, 1,2 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút sau đó thêm vào hỗn dịch chứa 4-(8-brom-5-cloimidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril (370 mg, 1,1 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ sau đó dập tắt bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa các chất chiết thu được bằng  $\text{NaHCO}_3$  bão hòa, nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên cột silica gel rửa giải bằng EtOAc 0 đến 40 %/DCM thu được sản phẩm mong muốn (0,52 g, 91 %). LC-MS tính cho  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{BrN}_5\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 512,1$ ; tìm được 512,1.

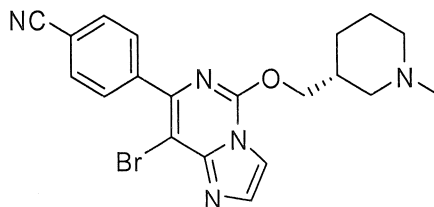
Bước 6: 4-{8-brom-5-[(3R)-piperidin-3-ylmetoxy]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril hydroclorua



Thêm hydro clorua 4,0 M trong dioxan (3 mL, 12 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (3R)-3-({[8-brom-7-(4-xyanophenyl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-5-yl]oxy}methyl)piperidin-1-carboxylat (0,52 g, 1,0 mmol) trong metylen clorua (2 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút sau đó cô. Phần cặn được

sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS tính cho  $C_{19}H_{19}BrN_5O$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 412,1$ ; tìm được 412,1.

Bước 7: 4-(8-brom-5-[[[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]metoxy]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril



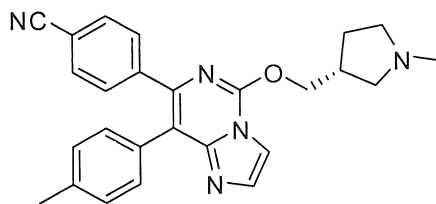
Thêm formaldehyt 7,0 M trong nước (2 mL, 14 mmol) vào hỗn hợp chứa 4-{8-brom-5-[(3R)-piperidin-3-ylmetoxy]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril hydroclorua (400 mg, 0,89 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (310  $\mu$ L, 1,8 mmol) trong metylen clorua (8 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút sau đó thêm natri triaxetoxymetaphorua (380 mg, 1,8 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ sau đó pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng NaOH 1 N, nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên  $Na_2SO_4$ , lọc và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh trên cột silica gel rửa giải bằng MeOH 0 đến 10 %/DCM thu được sản phẩm mong muốn (0,35 g, 92 %). LC-MS tính cho  $C_{20}H_{21}BrN_5O$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 426,1$ ; tìm được 426,1.

Bước 8: 4-(8-(4-methylphenyl)-5-[[[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]metoxy]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril

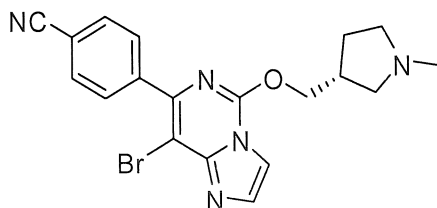
Đầu tiên xả khí nitơ vào hỗn hợp gồm axit (4-metylphenyl) boronic (6,4 mg, 0,047 mmol), 4-(8-brom-5-[[[(3R)-1-metyl piperidin-3-yl]metoxy]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril (10, mg, 0,023 mmol), natri cacbonat (7,5 mg, 0,070 mmol), và diclo[1,1'-bis(dixyclohexylphosphino)feroxen]paladi(II) (1,8 mg, 0,0023 mmol) trong rượu tert-butyl (0,1 mL) và nước (0,2 mL), sau đó gia nhiệt đến 105 °C và khuấy trong 4 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{27}H_{28}N_5O$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 438,2$ ; tìm được 438,2.

Ví dụ 2

4-(8-(4-methylphenyl)-5-{[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



Bước 1: 4-(8-brom-5-{[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1, Bước 1-7, với tert-butyl (3R)-3-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (Synnovator, cat#PB00887) thay thế tert-butyl (3R)-3-(hydroxymethyl)piperidin-1-carboxylat trong bước 5. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh trên cột silica gel rửa giải bằng MeOH 0 đến 10 %/DCM thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính cho  $C_{19}H_{19}BrN_5O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 412,1$ ; tìm được 412,1.

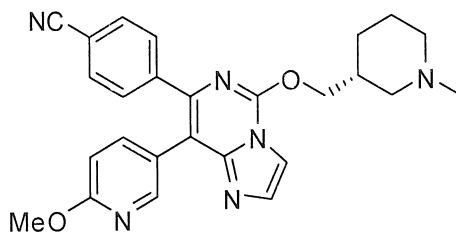
Bước 2: 4-(8-(4-methylphenyl)-5-{[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril

Xả khí nitơ vào hỗn hợp gồm axit (4-methylphenyl)boronic (23 mg, 0,17 mmol), 4-(8-brom-5-{[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril (35 mg, 0,085 mmol), natri cacbonat (18 mg, 0,17 mmol), và diclo[1,1'-bis(dixyclohexylphosphino)feroxen]paladi(II) (6,4 mg, 0,0085 mmol) trong rượu tert-butyl (0,5 mL) và nước (0,3 mL), sau đó khuấy ở 105 °C trong 4 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{26}H_{26}N_5O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 424,2$ ; tìm được 424,2.

Ví dụ 3

4-(8-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-

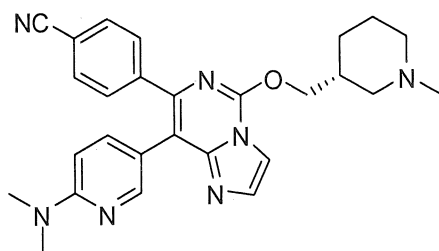
c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 có axit (6-metoxypyridin-3-yl)boronic (Aldrich, cat#637610) thay thế axit (4-methylphenyl) boronic trong bước 8. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{26}H_{27}N_6O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 455,2$ ; tìm được 455,2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8,09 – 8,04 (m, 2H), 7,83 – 7,78 (m, 2H), 7,73 – 7,71 (m, 1H), 7,66 (dd,  $J = 8,6, 2,5$  Hz, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 2H), 6,88 – 6,83 (m, 1H), 4,68 – 4,62 (m, 1H), 4,59 – 4,52 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,71 – 3,63 (m, 1H), 3,49 – 3,41 (m, 1H), 3,00 – 2,78 (m, 5H), 2,46 – 2,36 (m, 1H), 1,97 – 1,85 (m, 2H), 1,81 – 1,65 (m, 1H), 1,46 – 1,32 (m, 1H).

Ví dụ 4

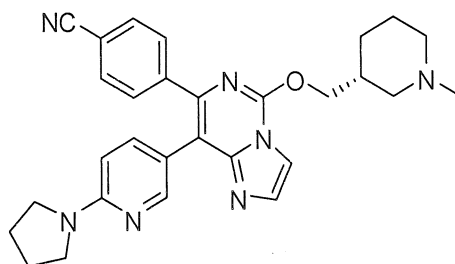
4-(8-[6-(dimethylamino)pyridin-3-yl]-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 có [axit 6-(dimethylamino)pyridin-3-yl]boronic (Combi-Blocks, cat#FA-2296) thay thế axit (4-methylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{27}H_{30}N_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 468,3$ ; tìm được 468,2.

Ví dụ 5

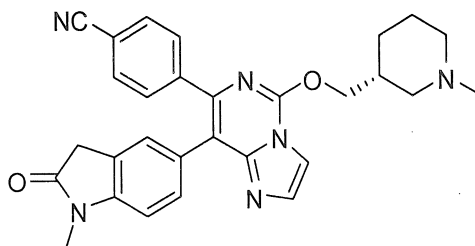
4-[5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}-8-(6-pyrrolidin-1-ylpyridin-3-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril



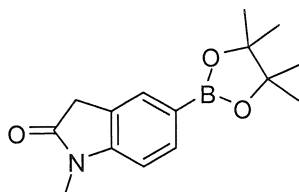
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 có 2-pyrrolidin-1-yl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (Combi-Blocks, cat#PN-8695) thay thế axit (4-methylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{29}H_{32}N_7O$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 494,3$ ; tìm được 494,3.

#### Ví dụ 6

4-(8-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-5-([(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



Bước 1: 1-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on



Xả khí nitơ vào hỗn hợp gồm 5-brom-1-metyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (Maybridge, cat #CC63010: 0,30 g, 1,3 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametyl-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanyl] (500 mg, 2,0 mmol), [1,1'-

Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) được tạo phức với diclometan (1:1) (50 mg, 0,07 mmol) và kali axetat (390 mg, 4,0 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) sau đó gia nhiệt ở 90 °C qua đêm. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng sau đó cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh trên cột silica gel rửa giải bằng EtOAc 0 đến 25

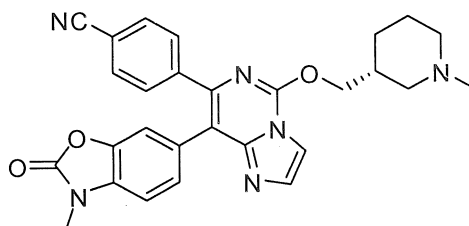
%/các hexan thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính cho  $C_{15}H_{21}BNO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 274,2; tìm được 274,1.

Bước 2: 4-(8-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril

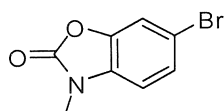
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 có 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (được điều chế trong Bước 1) thay thế axit (4-metylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{29}H_{29}N_6O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 493,2; tìm được 493,2.

Ví dụ 7

4-(8-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-5-{[(3R)-1-metyl-piperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril

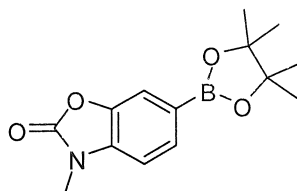


Bước 1: 6-brom-3-methyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on



Hỗn hợp gồm 6-brom-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (Aldrich, cat#697036: 0,32 g, 1,5 mmol), metyl iodua (0,28 mL, 4,5 mmol) và kali cacbonat (210 mg, 1,5 mmol) trong axeton (3 mL) được gia nhiệt đến 80 °C và khuấy trong 3 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng sau đó pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết đã được gộp lại được làm khô trên  $Na_2SO_4$ , lọc và cô. Phần cặn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS tính cho  $C_8H_7BrNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 228,0; tìm được 227,9.

Bước 2: 3-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-on



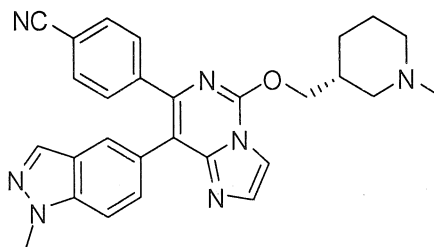
Xả khí nitơ vào hỗn hợp gồm sản phẩm thô thu được từ *Bước 1*, 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametyl-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanyl] (580 mg, 2,3 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) được tạo phức với diclometan (1:1) (60 mg, 0,08 mmol) và kali axetat (440 mg, 4,5 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) sau đó gia nhiệt ở 90 °C qua đêm. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng sau đó cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên cột silica gel rửa giải bằng EtOAc 0 đến 25 %/các hexan thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính cho  $C_{14}H_{19}BNO_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 276,1; tìm được 276,2.

*Bước 3*: 4-(8-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 có 3-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (được điều chế trong *Bước 2*) thay thế axit (4-metylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{28}H_{27}N_6O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 495,2; tìm được 495,2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,07 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,57 – 7,52 (m, 2H), 7,36 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 4,68 – 4,62 (m, 1H), 4,59 – 4,52 (m, 1H), 3,70 – 3,62 (m, 1H), 3,47 – 3,40 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,00 – 2,77 (m, 5H), 2,46 – 2,37 (m, 1H), 1,97 – 1,85 (m, 2H), 1,82 – 1,67 (m, 1H), 1,45 – 1,32 (m, 1H).

Ví dụ 8

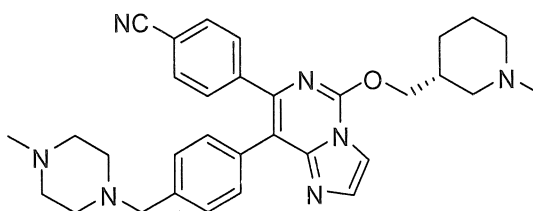
4-(8-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-5-{[(3R)-1-metyl-piperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 có 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol (Adv ChemBlocks, cat#C-2063) thay thế axit (4-metylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{28}H_{28}N_7O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 478,2; tìm được 478,2.

#### Ví dụ 9

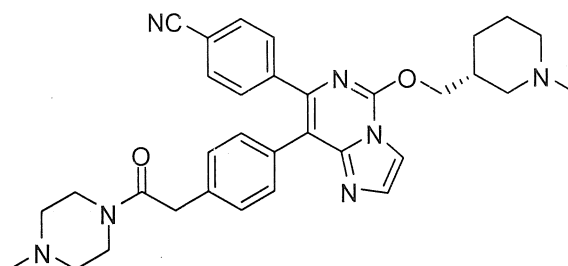
4-(8-{4-[(4-metyl-piperazin-1-yl)metyl]phenyl}-5-{[(3R)-1-metyl-piperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 có 1-metyl-4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl]piperazin (Combi-Blocks, cat#PN-8801) thay thế axit (4-metylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế (pH = 10, axetonitril/nước+NH<sub>4</sub>OH) thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính cho  $C_{32}H_{38}N_7O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 536,3; tìm được 536,3.

#### Ví dụ 10

4-(8-{4-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-2-oxoetyl]phenyl}-5-{[(3R)-1-metyl-piperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril

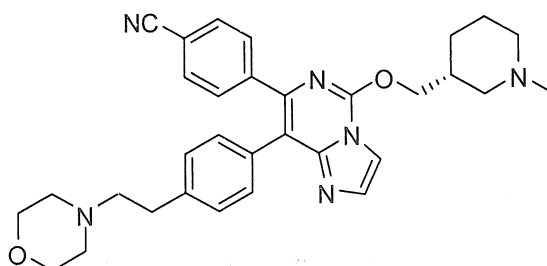


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả

cho Ví dụ 1 có 1-metyl-4-{[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]axetyl}piperazin (Combi-Blocks, cat#PN-6945) thay thế axit (4-metylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế (pH = 10, axetonitril/nước+NH<sub>4</sub>OH) thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính cho C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 564,3; tìm được 564,3.

#### Ví dụ 11

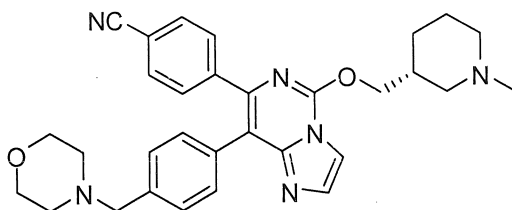
4-{5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}-8-[4-(2-morpholin-4-yletyl)phenyl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril



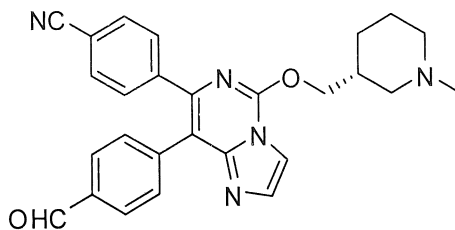
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 có axit [4-(2-morpholin-4-yletyl)phenyl]boronic (Combi-Blocks, cat#BB-5640) thay thế axit (4-metylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế (pH = 10, axetonitril/nước+NH<sub>4</sub>OH) thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính cho C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 537,3; tìm được 537,3.

#### Ví dụ 12

4-{5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}-8-[4-(morpholin-4-ylmetyl)phenyl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril



Bước 1: 4-(8-(4-formylphenyl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



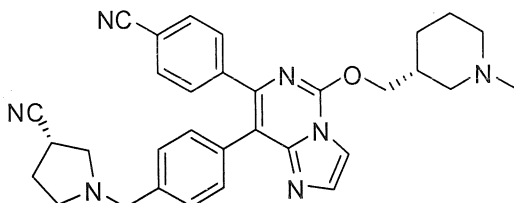
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 có axit (4-formylphenyl)boronic (Aldrich, cat#431966) thay thế axit (4-methylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng sắc ký nhanh trên cột silica gel rửa giải bằng MeOH 0 đến 10 %/DCM thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính cho  $C_{27}H_{26}N_5O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 452,2$ ; tìm được 452,2.

Bước 2: 4-{5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]metoxy}-8-[4-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril

Khuấy hỗn hợp gồm 4-(8-(4-formylphenyl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril (9,0 mg, 0,020 mmol) và morpholin (20  $\mu$ L, 0,2 mmol) trong metylen clorua (1 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút sau đó thêm natri triaxetoxymetaphosphat (9,0 mg, 0,043 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ sau đó dập tắt phản ứng bằng dung dịch  $NaHCO_3$  bão hòa và chiết bằng DCM. Các dịch chiết đã được gộp lại được làm khô trên  $Na_2SO_4$  và cô. Tinh chế phân cực bằng HPLC điều chế (pH = 10, axetonitril/nước+ $NH_4OH$ ) thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính cho  $C_{31}H_{35}N_6O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 523,3$ ; tìm được 523,2.

Ví dụ 13

(3S)-1-[4-(7-(4-xyanophenyl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl)benzyl]pyrrolidin-3-carbonitril

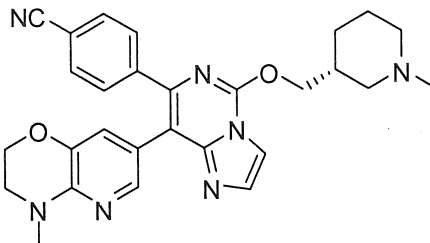


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 12 với (3S)-pyrrolidin-3-carbonitril hydroclorua (Tyger, cat#C90004) thay thế morpholin trong bước 2. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế (pH = 10, axetonitril/nước+ $NH_4OH$ ) thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính cho  $C_{32}H_{34}N_7O$

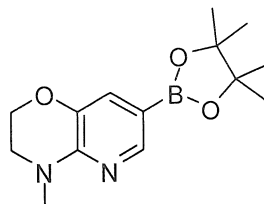
(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 532,3; tìm được 532,3.

Ví dụ 14

4-(8-(4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-7-yl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



Bước 1: 4-methyl-7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin



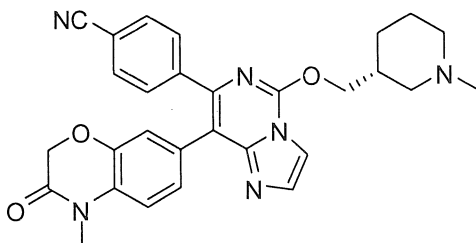
Xả khí nitơ vào hỗn hợp gồm 7-brom-4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin (Maybridge, cat#CC62010: 300 mg, 1 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametyl-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanyl] (660 mg, 2,6 mmol), kali axetat (380 mg, 3,9 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) được tạo phức với diclometan (1:1) (50 mg, 0,06 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL, 100 mmol) sau đó gia nhiệt đến 90 °C và khuấy qua đêm. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng sau đó cô. Tinh chế phân cặn bằng sắc ký nhanh trên cột silica gel rửa giải bằng EtOAc 0 đến 40 %/DCM thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính cho C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 277,2; tìm được 277,1.

Bước 2: 4-(8-(4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-7-yl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril

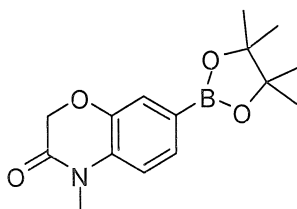
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 có 4-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin (được điều chế trong Bước 1) thay thế axit (4-methylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 496,2; tìm được 496,2.

## Ví dụ 15

4-(8-(4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-{[(3R)-1-metylpiiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



Bước 1: 4-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on



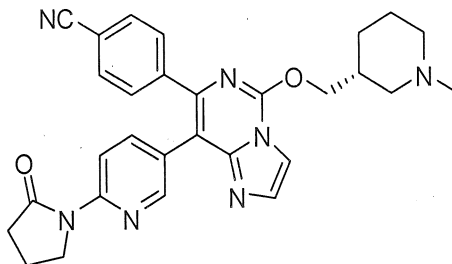
Khuấy hỗn hợp gồm 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (Combi-Blocks, cat#FM-4852: 0,54 g, 2,0 mmol), metyl iodua (0,18 mL, 2,9 mmol) và kali cacbonat (0,81 g, 5,9 mmol) trong N,N-dimetylformamit (8 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ sau đó pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết đã được gộp lại được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô. Phần cặn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS tính cho C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>BNO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 290,2; tìm được 290,1.

Bước 2: 4-(8-(4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-{[(3R)-1-metylpiiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 có 4-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (được điều chế trong Bước 1) thay thế axit (4-metylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 509,2; tìm được 509,2.

## Ví dụ 16

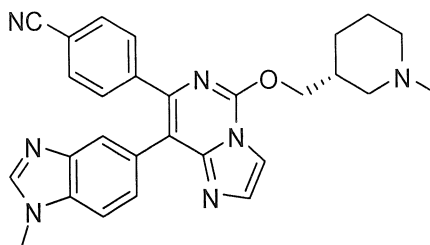
4-{5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}-8-[6-(2-oxopyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 có 1-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]pyrrolidin-2-on (JPM2 Pharma, cat#JPM2-00-744) thay thế axit (4-methylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{29}H_{30}N_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: m/z = 508,2; tìm được 508,2.

Ví dụ 17

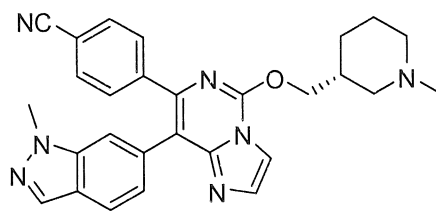
4-(8-(1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 có axit (1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)boronic (Combi-Blocks, cat#FA-4841) thay thế axit (4-methylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{28}H_{28}N_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: m/z = 478,2; tìm được 478,2.

Ví dụ 18

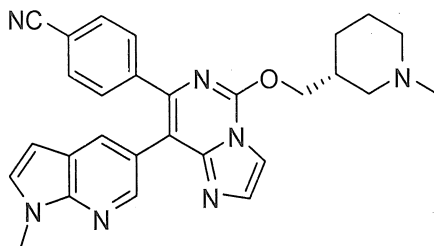
4-(8-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 có axit (1-metyl-1H-indazol-6-yl)boronic (Aldrich, cat#720798) thay thế axit (4-metylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{28}H_{28}N_7O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 478,2; tìm được 478,1.

#### Ví dụ 19

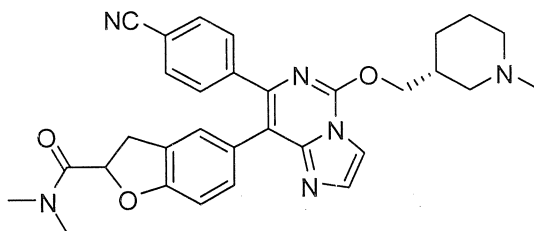
4-[5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}-8-(1-metyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril



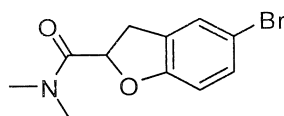
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 có 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (AstaTech, cat#37406) thay thế axit (4-metylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{28}H_{28}N_7O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 478,2; tìm được 478,4.

#### Ví dụ 20

5-(7-(4-xyanophenyl)-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl)-N,N-dimetyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-carboxamit

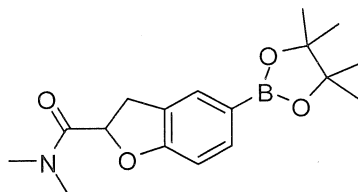


Bước 1: 5-brom-N,N-dimethyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-carboxamit



Khuấy hỗn hợp gồm axit 5-brom-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-carboxylic (0,50 g, 2,0 mmol), dimethylamin 2,0 M trong THF (4 mL, 8 mmol), benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoni hexaflorophosphat (1,2 g, 2,7 mmol) trong metylen clorua (4 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh trên cột silica gel rửa giải bằng EtOAc 0 đến 40 %/các hexan thu được sản phẩm mong muốn (0,49 g, 88 %). LC-MS tính cho  $C_{11}H_{13}BrNO_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 270,0$ ; tìm được 270,0.

Bước 2: N,N-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-carboxamit



Xả khí nitơ vào hỗn hợp gồm 5-brom-N,N-dimethyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-carboxamit (0,49 g, 1,8 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-Octametyl-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanyl] (0,51 g, 2,0 mmol), kali axetat (0,44 g, 4,5 mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) được tạo phức với diclometan (1:1) (70 mg, 0,09 mmol) và 1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen (50 mg, 0,09 mmol) trong 1,4-dioxan (9,0 mL) sau đó khuấy ở 100 °C trong 3 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh trên cột silica gel rửa giải bằng EtOAc 0 đến 50 %/các hexan thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính cho  $C_{17}H_{25}BNO_4$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 318,2$ ; tìm được 318,1.

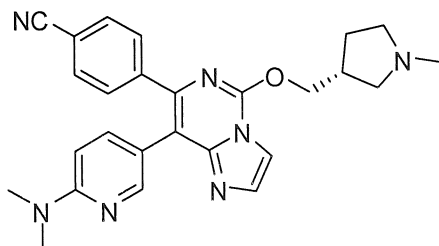
Bước 3: 5-(7-(4-xyanophenyl)-5-([(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]metoxy})imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl)-N,N-dimethyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-carboxamit

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 với N,N-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-carboxamit (được điều chế trong Bước 2) thay thế axit (4-

methylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{31}H_{33}N_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 537,3; tìm được 537,3.

#### Ví dụ 21

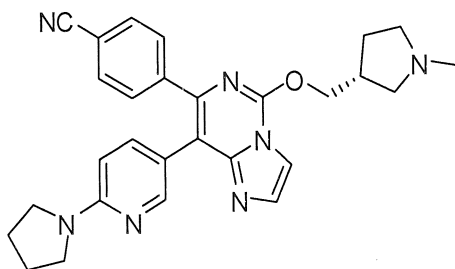
4-(8-[6-(dimethylamino)pyridin-3-yl]-5-{[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 2 có axit [6-(dimethylamino)pyridin-3-yl]boronic (Combi-Blocks, cat#FA-2296) thay thế axit (4-methylphenyl)boronic trong bước 2. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế (pH = 10, axetonitril/nước+NH<sub>4</sub>OH) thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính cho  $C_{26}H_{28}N_7O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 454,2; tìm được 454,2.

#### Ví dụ 22

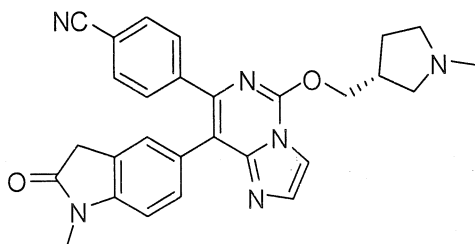
4-[5-{[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]metoxy}-8-(6-pyrrolidin-1-ylpyridin-3-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 2 có 2-pyrrolidin-1-yl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (Combi-Blocks, cat#PN-8695) thay thế axit (4-methylphenyl)boronic trong bước 2. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế (pH = 10, axetonitril/nước+NH<sub>4</sub>OH) thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính cho  $C_{28}H_{30}N_7O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 480,3; tìm được 480,3.

#### Ví dụ 23

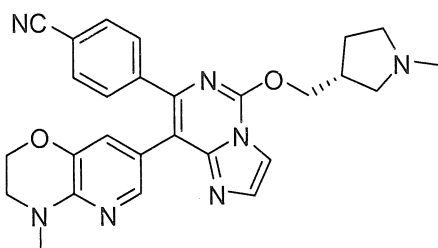
4-(8-(1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-5-{[(3R)-1-metylpyrolidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 2 có 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (Ví dụ 6, Bước 1) thay thế axit (4-metylphenyl)boronic trong bước 2. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế (pH = 10, axetonitril/nước+NH<sub>4</sub>OH) thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính cho C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 479,2; tìm được 479,2.

Ví dụ 24

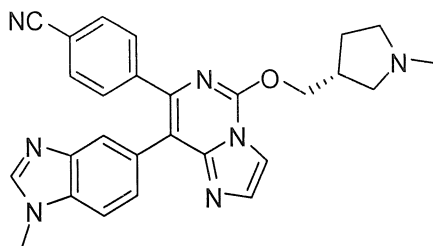
4-(8-(4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-7-yl)-5-{[(3R)-1-metylpyrolidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 2 có 4-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin (Ví dụ 14, Bước 1) thay thế axit (4-metylphenyl)boronic trong bước 2. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 482,2; tìm được 482,2.

Ví dụ 25

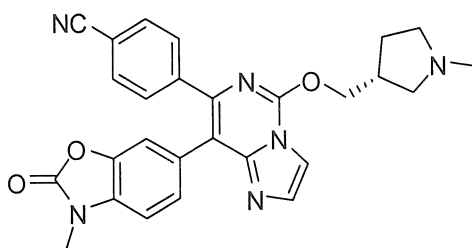
4-(8-(1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-5-{[(3R)-1-metylpyrolidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 2 có axit (1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)boronic (Combi-Blocks, cat#FA-4841) thay thế axit (4-metylphenyl)boronic trong bước 2. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{27}H_{26}N_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 464,2; tìm được 464,2.

#### Ví dụ 26

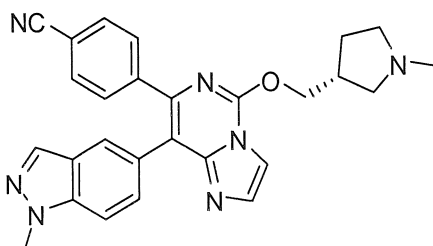
4-(8-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-5-{[(3R)-1-metylpyrrolidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 2 có 3-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (Ví dụ 7, Bước 2) thay thế axit (4-metylphenyl)boronic trong bước 2. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế (pH = 10, axetonitril/nước+NH<sub>4</sub>OH) thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính cho  $C_{27}H_{25}N_6O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 481,2; tìm được 481,2.

#### Ví dụ 27

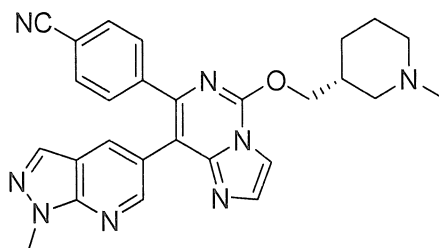
4-(8-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-5-{[(3R)-1-metylpyrrolidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 2 có 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol (Adv ChemBlocks, cat#C-2063) thay thế axit (4-metylphenyl)boronic trong bước 2. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế (pH = 10, axetonitril/nước+NH<sub>4</sub>OH) thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính cho C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>7</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 464,2; tìm được 464,3.

#### Ví dụ 28

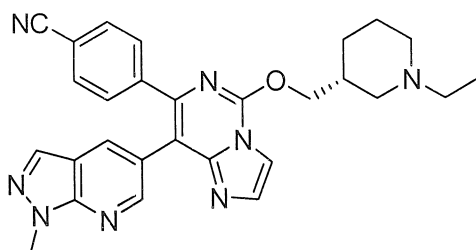
4-[5-{{(3R)-1-metylpiiperidin-3-yl}metoxy}-8-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril



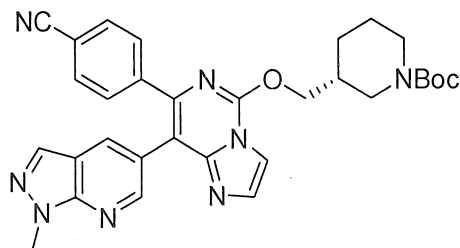
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 có 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (PharmaBlock, cat#PB02930) thay thế axit (4-metylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>8</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 479,2; tìm được 479,2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,65 – 7,58 (m, 4H), 4,86 – 4,83 (m, 1H), 4,77 – 4,72 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,85 – 3,79 (m, 1H), 3,61 – 3,55 (m, 1H), 3,08 – 2,97 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,64 – 2,52 (m, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 2H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,61 – 1,50 (m, 1H).

#### Ví dụ 29

4-[5-{{(3R)-1-etylpiiperidin-3-yl}metoxy}-8-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril

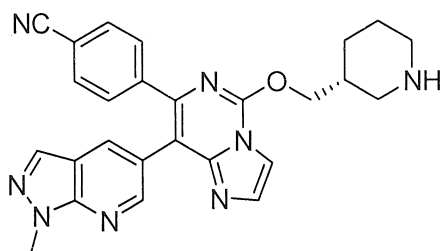


Bước 1: tert-butyl (3R)-3-({[7-(4-xyanophenyl)-8-(1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-5-yl]oxy}methyl)piperidin-1-carboxylat



Đầu tiên xả khí nitơ vào hỗn hợp gồm 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (PharmaBlock, cat#PB02930: 127 mg, 0,492 mmol), tert-butyl (3R)-3-({[8-brom-7-(4-xyanophenyl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-5-yl]oxy}metyl)piperidin-1-carboxylat (được điều chế trong Ví dụ 1, Bước 5: 126 mg, 0,246 mmol), natri cacbonat (52,1 mg, 0,492 mmol), và diclo[1,1'-bis(dixyclohexylphosphino)feroxen]paladi(II) (19 mg, 0,024 mmol) trong rượu tert-butyl (4 mL) và nước (2 mL), sau đó khuấy và gia nhiệt ở 105 °C trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng sau đó pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch NaHCO<sub>3</sub> bão hòa, nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh trên cột silica gel rửa giải bằng MeOH 0 đến 10% trong metylen clorua thu được sản phẩm mong muốn (119 mg, 86%). LCMS tính cho C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 565,3; tìm được 565,2

Bước 2: 4-{8-(1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-5-[(3R)-piperidin-3-ylmetoxy]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril



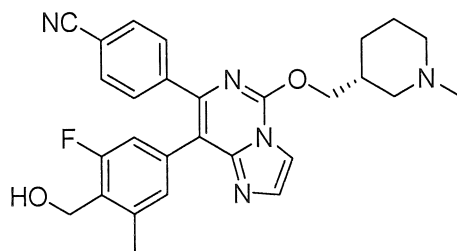
Thêm axit trifloroaxetic (50 µL) vào dung dịch chứa tert-butyl (3R)-3-({[7-(4-xyanophenyl)-8-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-5-yl]oxy}metyl)piperidin-1-carboxylat (29,5 mg, 0,0522 mmol) trong metylen clorua (100 µL). Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút sau đó cô. Phân cận được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS tính cho C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>8</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 465,2; tìm được 465,2.

Bước 3: 4-[5-{[(3R)-1-ethylpiperidin-3-yl]metoxy}-8-(1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril

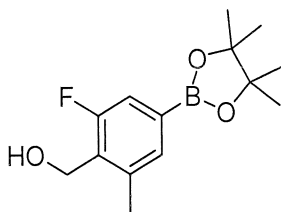
Hòa tan sản phẩm thô thu được từ Bước 2 trong metylen clorua (0,6 mL) sau đó thêm N,N-diisopropyletylamin (30  $\mu$ L, 0,2 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút sau đó thêm axetaldehyt (17  $\mu$ L, 0,5 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 30 phút sau đó thêm natri triaxetoxymetanol (30 mg, 0,2 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ sau đó pha loãng bằng MeOH và tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{28}H_{29}N_8O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 493,2; tìm được 493,3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,40 – 8,35 (m, 3H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 4H), 4,93 – 4,88 (m, 1H), 4,83 – 4,77 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,91 – 3,83 (m, 1H), 3,69 – 3,60 (m, 1H), 3,30 – 3,22 (m, 2H), 3,06 – 2,91 (m, 2H), 2,72 – 2,59 (m, 1H), 2,17 – 2,07 (m, 2H), 2,02 – 1,88 (m, 1H), 1,67 – 1,55 (m, 1H), 1,39 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ví dụ 30

4-(8-[3-fluoro-4-(hydroxymethyl)-5-methylphenyl]-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



Bước 1: [2-fluoro-6-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]metanol



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 6 với (4-brom-2-fluoro-6-methylphenyl)metanol (Oxchem, cat#AX8271172) thay thế 5-brom-1-methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on trong bước 1. Hỗn hợp phản ứng được lọc

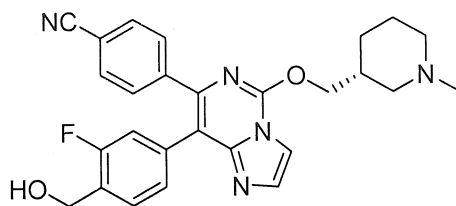
qua xelit, sau đó cô. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế nữa. LC-MS tính cho  $C_{14}H_{19}BFO_2$  ( $M+H-H_2O$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 249,1$ ; tìm được 249,1.

Bước 2: 4-(8-[3-fluoro-4-(hydroxymethyl)-5-methylphenyl]-5-[[[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 với [2-fluoro-6-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]metanol thay thế axit (4-methylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{28}H_{29}FN_5O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 486,2$ ; tìm được 486,2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,29 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 4H), 7,07 (s, 1H), 6,97 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,86 – 4,83 (m, 2H, trùng lẫn với pic của H<sub>2</sub>O), 4,76 – 4,72 (m, 2H), 3,87 – 3,78 (m, 1H), 3,62 – 3,52 (m, 1H), 3,09 – 2,96 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,67 – 2,54 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,15 – 2,03 (m, 2H), 2,02 – 1,84 (m, 1H), 1,62 – 1,47 (m, 1H).

#### Ví dụ 31

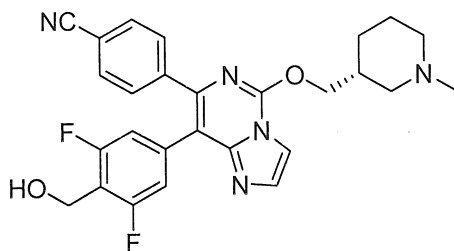
4-(8-[3-fluoro-4-(hydroxymethyl)phenyl]-5-[[[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 với axit 3-fluoro-4-hydroxymethylbenzenboronic (Combi-Blocks, cat# FA-4306) thay thế axit (4-methylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{27}H_{27}FN_5O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 472,2$ ; tìm được 472,2.

#### Ví dụ 32

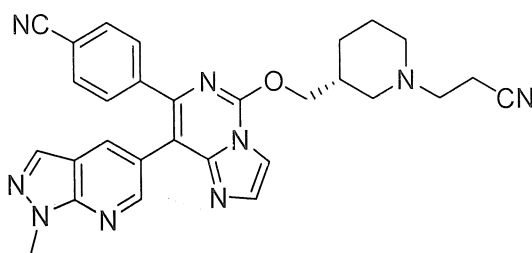
4-(8-[3,5-difluoro-4-(hydroxymethyl)phenyl]-5-[[[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 với axit 3,5-difloro-4-(hydroxymetyl)phenylboronic (Combi-Blocks, cat# BB-8390) thay thế axit (4-metylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{27}H_{26}F_2N_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 490,2; tìm được 490,2.

#### Ví dụ 33

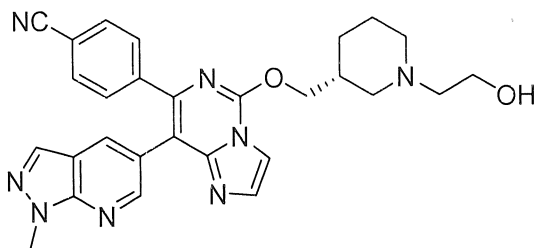
4-[5-{[(3R)-1-(2-xyanoetyl)piperidin-3-yl]metoxy}-8-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril



Thêm 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (9  $\mu$ L, 0,06 mmol) vào dung dịch chứa 2-propennitril (2,0  $\mu$ L, 0,030 mmol) và 4-{8-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-5-[(3R)-piperidin-3-ylmetoxy]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril (được điều chế trong Ví dụ 29, Bước 2: 10 mg, 0,02 mmol) trong axetonitril (0,4 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80 °C trong 3 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng với metanol sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{29}H_{28}N_9O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 518,2; tìm được 518,1.

#### Ví dụ 34

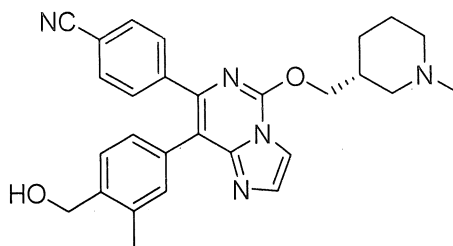
4-[5-{[(3R)-1-(2-hydroxyetyl)piperidin-3-yl]metoxy}-8-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril



Thêm kali cacbonat (30 mg, 0,2 mmol) vào dung dịch chứa 4-{8-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-5-[(3R)-piperidin-3-ylmethoxy]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril (được điều chế trong *Ví dụ 29, Bước 2*: 10 mg, 0,02 mmol) và 2-brometanol (7  $\mu$ L, 0,1 mmol) trong N,N-dimetylformamit (0,4 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 45 °C trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, lọc và tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{28}H_{29}N_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 509,2; tìm được 509,2.

#### Ví dụ 35

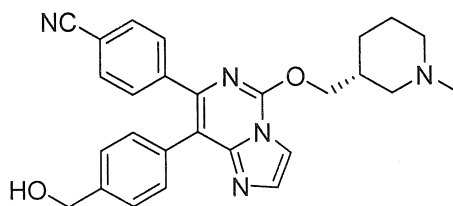
4-(8-[4-(hydroxymetyl)-3-metylphenyl]-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 có axit 4-hydroxymetyl-3-metylphenylboronic (Aurum Pharmatech, cat#B-6677) thay thế axit (4-metylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{28}H_{30}N_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 468,2; tìm được 468,2.

#### Ví dụ 36

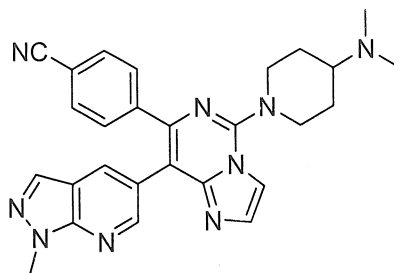
4-(8-[4-(hydroxymetyl)phenyl]-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



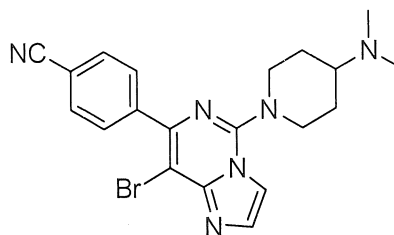
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 với axit 4-hydroxymethylbenzenboronic (Combi-Blocks, cat# BB-2317) thay thế axit (4-methylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{27}H_{28}N_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 454,2; tìm được 454,2.

#### Ví dụ 37

4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril



Bước 1: 4-{8-brom-5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril



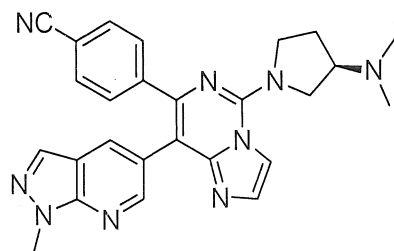
Thêm N,N-dimethylpiperidin-4-amin (Alfa Aesar, cat#L20176: 0,51 mL, 3,6 mmol) vào hỗn hợp chứa N,N-diisopropyletylamin (0,63 mL, 3,6 mmol) và 4-(8-brom-5-cloimidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril (được điều chế trong Ví dụ 1, Bước 4: 600, mg, 1,80 mmol) trong axetonitril (10 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ sau đó thêm nước (80 mL) vào. Gôm kết tủa thu được bằng cách lọc sau đó rửa bằng nước và làm khô thu được sản phẩm mong muốn (660 mg, 86 %), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS tính cho  $C_{20}H_{22}BrN_6$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 425,1; tìm được 425,1.

Bước 2: 4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril

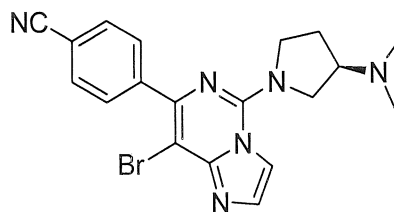
Đầu tiên xả khí nitơ vào hỗn hợp gồm 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (PharmaBlock, cat#PB02930: 366 mg, 1,41 mmol), 4-{8-brom-5-[4-(dimetylamin)opiperidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril (300 mg, 0,71 mmol), natri cacbonat (150 mg, 1,41 mmol), và diclo[1,1'-bis(dixyclohexylphosphino)feroxen]paladi(II) (53 mg, 0,07 mmol) trong rượu tert-butyl (10 mL) và nước (6 mL), sau đó gia nhiệt đến 95 °C và khuấy trong 3 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{27}H_{28}N_9$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 478,2$ ; tìm được 478,2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,67 – 7,57 (m, 4H), 4,43 – 4,33 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,69 – 3,57 (m, 1H), 3,41 – 3,32 (m, 2H), 2,96 (s, 6H), 2,36 – 2,26 (m, 2H), 2,19 – 2,05 (m, 2H).

#### Ví dụ 38

4-[5-[(3R)-3-(dimetylamin)pyrrolidin-1-yl]-8-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril



Bước 1: 4-{8-brom-5-[(3R)-3-(dimetylamin)pyrrolidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril



Thêm (3R)-N,N-dimetylpyrrolidin-3-amin (Aldrich, cat#656712: 6,8 mg, 0,060 mmol) vào dung dịch chứa 4-(8-brom-5-cloimidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril

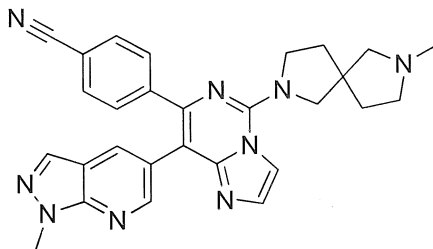
(được điều chế trong Ví dụ 1, Bước 4: 10 mg, 0,03 mmol) trong N,N-dimetylformamit (0,2 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong lò vi sóng ở 120 °C trong 10 phút và sau đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng và cô đến khô. Hỗn hợp phản ứng thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. LC-MS tính cho  $C_{19}H_{20}BrN_6$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: m/z = 411,1; tìm được 411,2.

Bước 2: 4-[5-[(3R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-8-(1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril

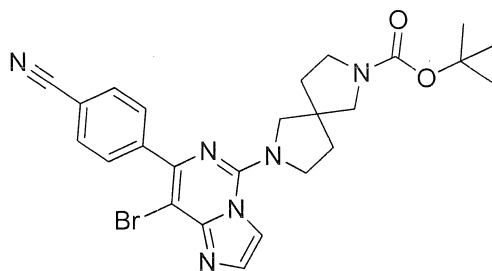
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 37 có 4-{8-brom-5-[(3R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril thay thế 4-{8-brom-5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril trong bước 2. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{26}H_{26}N_9$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: m/z = 464,2; tìm được 464,2.

Ví dụ 39

4-[5-(7-metyl-2,7-diazaspiro[4.4]non-2-yl)-8-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril



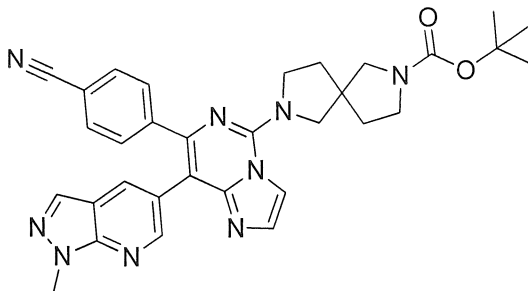
Bước 1: tert-butyl 7-[8-brom-7-(4-xyanophenyl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-5-yl]-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-carboxylat



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 38 với tert-butyl 2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-carboxylat (Synthonix, cat#D5983) thay thế (3R)-N,N-dimetylpyrrolidin-3-amin trong bước 1. Cô hỗn hợp phản ứng và phần

cận được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS tính cho  $C_{25}H_{28}BrN_6O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 523,1$ ; tìm được 523,2.

Bước 2: tert-butyl 7-[7-(4-xyanophenyl)-8-(1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-5-yl]-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-carboxylat



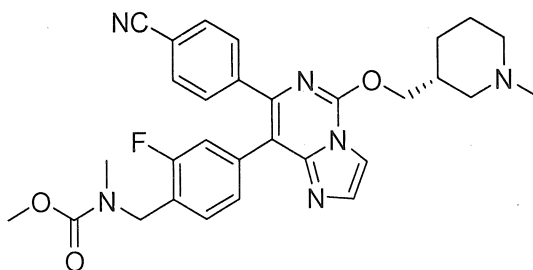
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 37, Bước 2 với tert-butyl 7-[8-brom-7-(4-xyanophenyl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-5-yl]-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-carboxylat thay thế 4-{8-brom-5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với metylen clorua, rửa bằng dung dịch  $NaHCO_3$  bão hòa, nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên  $Na_2SO_4$ , lọc và cô. Phần cận được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS tính cho  $C_{32}H_{34}N_9O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 576,3$ ; tìm được 576,2.

Bước 3: 4-[5-(7-methyl-2,7-diazaspiro[4.4]non-2-yl)-8-(1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril

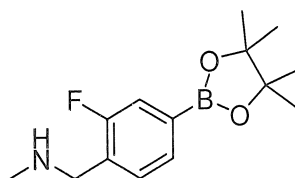
Thêm axit trifloroaxetic (0,1 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl 7-[7-(4-xyanophenyl)-8-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-5-yl]-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-carboxylat (20 mg) trong metylen clorua (0,4 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ sau đó cô. Hòa tan phần cận trong axetonitril (0,4 mL) sau đó thêm N,N-diisopropyletylamin (50  $\mu$ L, 0,3 mmol) vào, tiếp đó là bổ sung formaldehyt 7,0 M trong nước (0,08 mL, 0,6 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút sau đó thêm natri triaxetoxyborohydrua (60 mg, 0,3 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ sau đó dập tắt phản ứng bằng MeOH và tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{28}H_{28}N_9$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 490,2$ ; tìm được 490,2.

Ví dụ 40

metyl [4-(7-(4-xyanophenyl)-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl)-2-florobenzyl]metylcarbamát

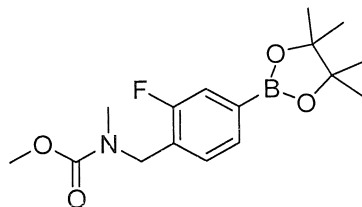


Bước 1: 1-[2-flu-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-N-methylmetanamin



Thêm từng giọt dung dịch chứa 2-[4-(brommetyl)-3-florophenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (Combi-Blocks, cat# PN-5654: 200 mg, 0,6 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL) vào dung dịch chứa metylamin 2,0 M trong tetrahydrofuran (3 mL, 6 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó cô. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

Bước 2: methyl [2-flu-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl]metylcarbamát



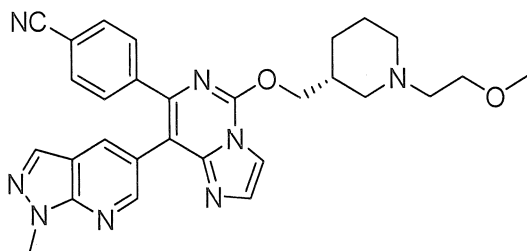
Thêm metyl clorofomat (19  $\mu$ L, 0,24 mmol) vào dung dịch chứa 1-[2-flu-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-N-methylmetanamin (40 mg, 0,2 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,056 mL, 0,32 mmol) trong metylen clorua (2 mL). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó cô. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. LC-MS tính cho  $C_{16}H_{24}BFNO_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 324,2; tìm được 324,2.

Bước 3: methyl [4-(7-(4-xyanophenyl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl)-2-florobenzyl]methylcarbamát

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 với metyl [2-flu-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl]methylcarbamát thay thế axit (4-metylphenyl)boronic trong bước 8. Tính chất hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{30}H_{32}FN_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 543,2; tìm được 543,3.

Ví dụ 41

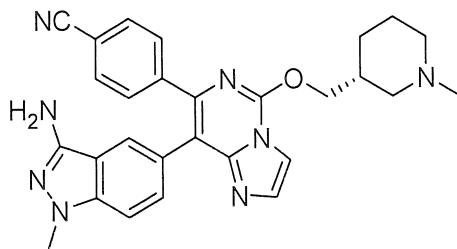
4-[5-{[(3R)-1-(2-metoxietyl)piperidin-3-yl]metoxy}-8-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 34 có 1-brom-2-metoxietan thay thế 2-brometanol. Tính chất hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{29}H_{32}N_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 523,3; tìm được 523,3.

Ví dụ 42

4-(8-(3-amino-1-metyl-1H-indazol-5-yl)-5-{[(3R)-1-metyl-piperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril

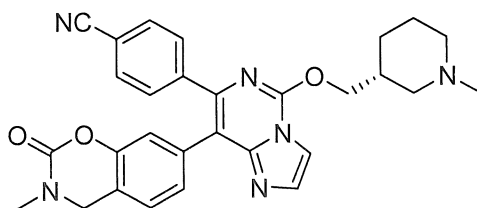


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 có 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin

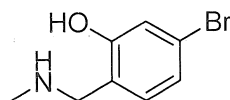
(Combi-Blocks, cat#FF-5931) thay thế axit (4-methylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{28}H_{29}N_8O$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 493,2$ ; tìm được 493,2.

Ví dụ 43

4-(8-(3-metyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin-7-yl)-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril

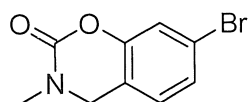


Bước 1: 5-brom-2-[(methylamino)methyl]phenol



Thêm natri triaxetoxylborohydrua (1,3 g, 6,0 mmol) vào dung dịch chứa 4-brom-2-hydroxybenzaldehyt (Ark Pharm, cat#AK-24055: 800 mg, 4 mmol) và metylamin (4,0 mL, 30. mmol) trong 1,2-dicloetan (20 mL, 200 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được sau đó pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch  $NaHCO_3$  bão hòa. Chiết pha nước bằng metylen clorua. Làm khô lớp hữu cơ trên  $Na_2SO_4$ , lọc và cô. Phần cặn được cô và sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. LC-MS tính cho  $C_8H_{11}BrNO_4$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 216,1$ ; tìm được 216,1.

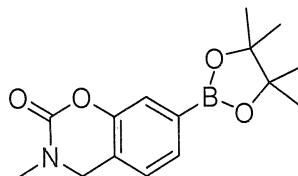
Bước 2: 7-brom-3-methyl-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin-2-on



Thêm triphosgen (1,4 g, 4,8 mmol) ở 0 °C vào dung dịch chứa 5-brom-2-[(methylamino)metyl]phenol (sản phẩm thô từ Bước 1) và trietylamin (3 mL, 20 mmol) trong tetrahydrofuran (30 mL). Khuấy hỗn hợp thu được trong 1 giờ trước khi thêm NaOH 1M (2 mL) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng được trong 1 giờ nữa, sau đó pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch  $NaHCO_3$  bão hòa. Chiết pha nước bằng metylen clorua. Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên  $Na_2SO_4$ , lọc và cô. Phần cặn được sử dụng

trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS tính cho  $C_9H_9BrNO_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 242,1$ ; tìm được 242,1.

Bước 3: 3-methyl-7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin-2-on



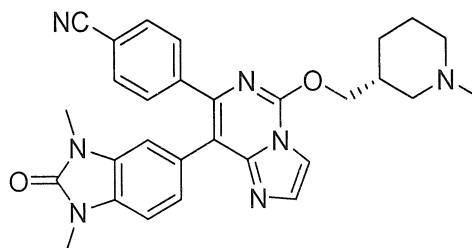
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 6, Bước 1 với 7-brom-3-metyl-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin-2-on (sản phẩm thô từ Bước 2) thay thế 5-brom-1-metyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng, pha loãng với metylen clorua, rửa qua dung dịch  $NaHCO_3$  bão hòa. Chiết pha nước bằng metylen clorua. Làm khô lớp hữu cơ trên  $Na_2SO_4$ , lọc và cô. Tinh chế phân cực bằng sắc ký nhanh trên cột silica gel rửa giải bằng AcOEt 0 đến 25% trong các hexan thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính cho  $C_{15}H_{21}BNO_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 290,2$ ; tìm được 290,1.

Bước 4: 4-(8-(3-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin-7-yl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril

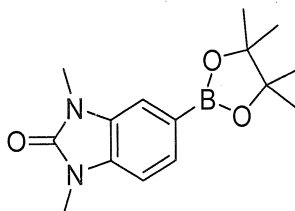
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 có 3-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin-2-on thay thế axit (4-metylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{29}H_{29}N_6O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 509,2$ ; tìm được 509,3.

Ví dụ 44

4-(8-(1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



Bước 1: 1,3-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on



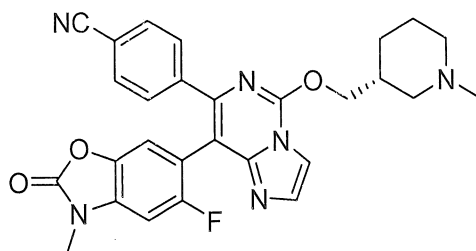
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 6, Bước 1 với 5-brom-1,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (Aurum Pharmatech, cat# NE22745) thay thế 5-brom-1-metyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng, pha loãng với metylen clorua sau đó rửa bằng dung dịch  $\text{NaHCO}_3$  bão hòa. Chiết pha nước bằng metylen clorua. Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên cột silica gel rửa giải bằng metanol 0 đến 4% trong metylen clorua thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính cho  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BN}_2\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 289,2$ ; tìm được 289,1.

Bước 2: 4-(8-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril

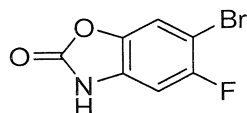
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 với 1,3-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on thay thế axit (4-metylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 508,2$ ; tìm được 508,3.

Ví dụ 45

4-(8-(5-floro-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril

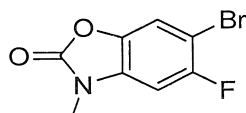


Bước 1: 6-brom-5-flo-1,3-benzoxazol-2(3H)-on



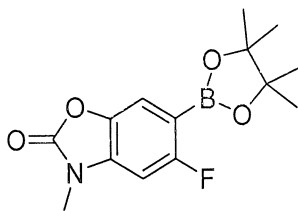
Thêm triphosgen (0,52 g, 1,7 mmol) ở 0 °C vào hỗn hợp chứa 2-amino-5-brom-4-florophenol (0,3 g, 1 mmol) và triethylamin (1,0 mL, 7,3 mmol) trong tetrahydrofuran (20 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 1 giờ trước khi thêm NaOH 1M (2 mL) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng được trong 1 giờ nữa, sau đó pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch NaHCO<sub>3</sub> bão hòa. Chiết pha nước bằng metylen clorua. Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô. Phần cặn được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. LC-MS tính cho C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>BrFNO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 231,9; tìm được 231,9.

Bước 2: 6-brom-5-flo-3-methyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on



Thêm metyl iodua (0,2 mL, 3 mmol) vào hỗn hợp chứa 6-brom-5-flo-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (sản phẩm thô từ Bước 1) và kali cacbonat (0,4g, 3 mmol) trong axeton (5 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 80 °C qua đêm sau đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên cột silica gel rửa giải bằng metanol 0 đến 4% trong metylen clorua thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính cho C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>BrFNO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 246,0; tìm được 245,9.

Bước 3: 5-flo-3-methyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-on



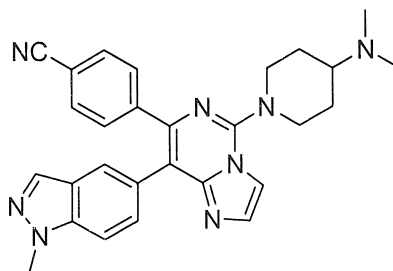
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 6, Bước 1 với 6-brom-5-flo-3-metyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (sản phẩm từ Bước 2) thay thế 5-brom-1-metyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng, pha loãng với metylen clorua, rửa qua dung dịch  $\text{NaHCO}_3$  bão hòa. Chiết pha nước bằng metylen clorua. Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và cô. Tinh chế phân cặn bằng sắc ký nhanh trên cột silica gel rửa giải bằng metanol 0 đến 4% trong metylen clorua thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính cho  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BFNO}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z = 294,1$ ; tìm được 294,1.

Bước 4: 4-(8-(5-flo-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 với 5-flo-3-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-on thay thế axit (4-metylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế ( $\text{pH} = 2$ , axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FN}_6\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z = 513,2$ ; tìm được 513,2.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8,17 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,84 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,70 – 7,62 (m, 4H), 7,30 (dd,  $J = 5,5, 2,1$  Hz, 1H), 7,12 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 4,84 – 4,78 (m, 1H), 4,77 – 4,68 (m, 1H), 3,86 – 3,76 (m, 1H), 3,63 – 3,53 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,08 – 2,96 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,64 – 2,50 (m, 1H), 2,15 – 2,03 (m, 2H), 2,01 – 1,82 (m, 1H), 1,63 – 1,47 (m, 1H).

Ví dụ 46

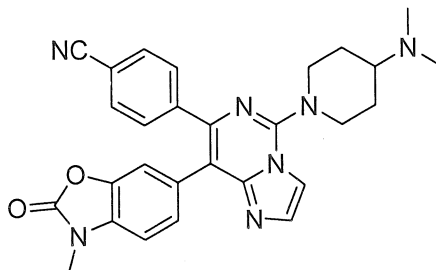
4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 37 có axit (1-metyl-1H-indazol-5-yl)boronic (Ark Pharm, cat#AK-39590) thay thế 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin trong bước 2. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{28}H_{29}N_8$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 477,2; tìm được 477,3.

#### Ví dụ 47

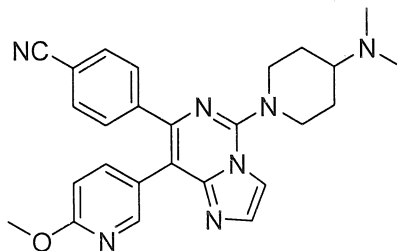
4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 37 có 3-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (được điều chế trong Ví dụ 7, Bước 2) thay thế 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin trong bước 2. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{28}H_{28}N_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 494,2; tìm được 494,2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,66 – 7,61 (m, 4H), 7,34 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 4,40 – 4,31 (m, 2H), 3,67 – 3,56 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,39 – 3,34 (m, 2H), 2,95 (s, 6H), 2,35 – 2,27 (m, 2H), 2,17 – 2,05 (m, 2H).

#### Ví dụ 48

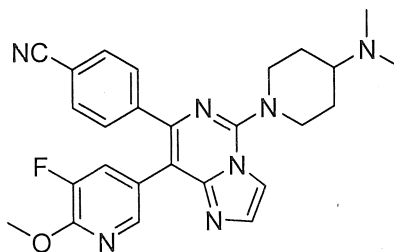
4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(6-metoxypyridin-3-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 37 với axit (6-metoxypyridin-3-yl)boronic (Aldrich, cat#637610) thay thế 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin trong bước 2. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{26}H_{28}N_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 454,2; tìm được 454,2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,11 – 8,09 (m, 1H), 7,96 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,71 – 7,68 (m, 2H), 7,66 – 7,61 (m, 3H), 6,94 – 6,89 (m, 1H), 4,39 – 4,31 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,66 – 3,55 (m, 1H), 3,38 – 3,32 (m, 2H), 2,95 (s, 6H), 2,35 – 2,25 (m, 2H), 2,17 – 2,05 (m, 2H).

Ví dụ 49

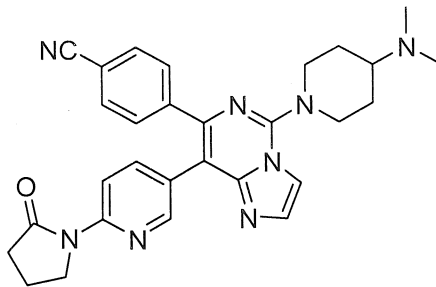
4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(5-floro-6-metoxypyridin-3-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 37 với axit 3-Fluoro-2-metoxypyridin-5-boronic (Combi-Blocks, cat#BB-8460) thay thế 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin trong bước 2. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{26}H_{27}FN_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 472,2; tìm được 472,2.

Ví dụ 50

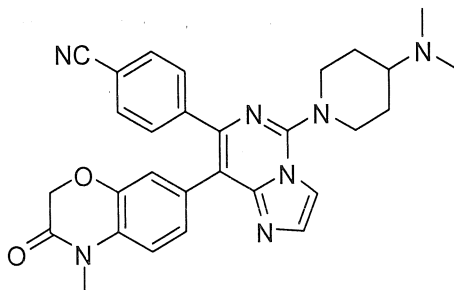
4-{5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-[6-(2-oxopyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 37 có 1-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]pyrrolidin-2-on (JPM2 Pharma, cat#JPM2-00-744) thay thế 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin trong bước 2. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{29}H_{31}N_8O$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 507,2$ ; tìm được 507,2.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,46 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 8,28 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 8,14 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,95 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,80 (dd,  $J = 8,7, 2,4$  Hz, 1H), 7,68 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,62 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 4,42 – 4,29 (m, 2H), 4,12 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,68 – 3,54 (m, 1H), 3,38 – 3,32 (m, 2H), 2,95 (s, 6H), 2,69 (t,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 2,34 – 2,25 (m, 2H), 2,23 – 2,03 (m, 4H).

Ví dụ 51

4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril

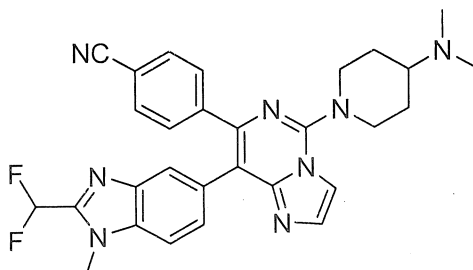


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 37 có 4-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (Được điều chế trong Ví dụ 15, Bước 1) thay thế 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin trong bước 2. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm

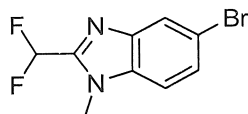
mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{29}H_{30}N_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 508,2$ ; tìm được 508,2.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,17 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,99 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,70 – 7,64 (m, 4H), 7,24 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,06 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,01 (dd,  $J = 8,3, 2,0$  Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,39 – 4,30 (m, 2H), 3,66 – 3,56 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,38 – 3,32 (m, 2H), 2,95 (s, 6H), 2,34 – 2,25 (m, 2H), 2,16 – 2,04 (m, 2H).

#### Ví dụ 52

4-{8-[2-(diflorometyl)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]-5-[4-(dimetyl-amino)piperidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril

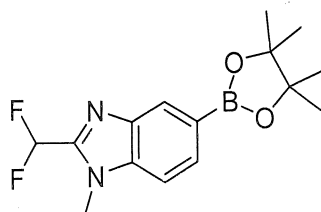


Bước 1: 5-brom-2-(diflorometyl)-1-metyl-1H-benzimidazol



Khuấy hỗn hợp gồm 4-brom-N1-metyl benzen-1,2-diamin (Combi-Blocks, cat# AN-3666: 0,5 g, 2,5 mmol), axit difloroaxetic (0,79 mL) và vài giọt axit clohydric đậm đặc ở 120 °C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng, pha loãng với EtOAc, rửa bằng dung dịch  $NaHCO_3$  bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ trên  $Na_2SO_4$ , lọc và cô. Phần cặn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS tính cho  $C_9H_8BrF_2N_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 261,0$ ; tìm được 261,0.

Bước 2: 2-(diflorometyl)-1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-benzimidazol



Xả khí nitơ vào hỗn hợp gồm 5-brom-2-(diflorometyl)-1-metyl-1H-benzimidazol (0,59 g, 2,2 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-Octametyl-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanyl] (860 mg,

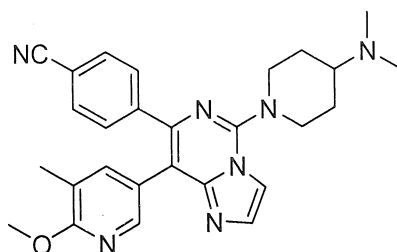
3,4 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) được tạo phức với diclometan (1:1) (90 mg, 0,1 mmol) và kali axetat (660 mg, 6,8 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) sau đó gia nhiệt ở 90 °C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên cột silica gel rửa giải bằng AcOEt từ 0 đến 15% trong các hexan thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính cho  $C_{15}H_{20}BF_2N_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 309,2; tìm được 309,2.

Bước 3: 4-{8-[2-(difloromethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 37 với 2-(diflorometyl)-1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-benzimidazol thay thế 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin trong bước 2. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{29}H_{29}F_2N_8$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 527,2; tìm được 527,2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 – 7,80 (m, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62 – 7,57 (m, 4H), 7,36 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 52,3 Hz, 1H), 4,41 – 4,31 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,68 – 3,56 (m, 1H), 3,40 – 3,32 (m, 2H), 2,96 (s, 6H), 2,36 – 2,26 (m, 2H), 2,19 – 2,06 (m, 2H).

Ví dụ 53

4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(6-metoxi-5-metylpyridin-3-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril

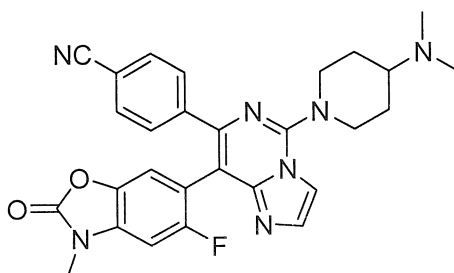


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 37 với axit (6-metoxi-5-metylpyridin-3-yl)boronic (Combi-Blocks, cat#BB-6068) thay thế 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin trong bước 2. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2,

axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{27}H_{30}N_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 468,2$ ; tìm được 468,2.

#### Ví dụ 54

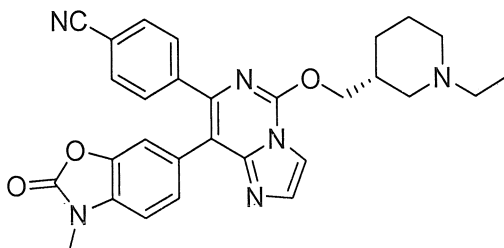
4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(5-floro-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 37 với 5-flo-3-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (Được điều chế trong Ví dụ 45, Bước 3) thay thế 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin trong bước 2. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{28}H_{27}FN_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 512,2$ ; tìm được 512,2.

#### Ví dụ 55

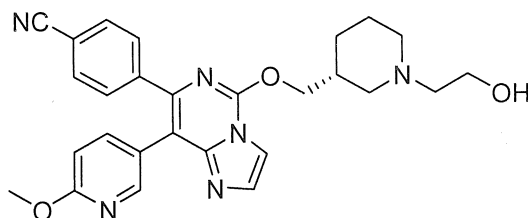
4-[5-{[(3R)-1-etylpiperidin-3-yl]metoxy}-8-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 29 với 3-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (được điều chế trong Ví dụ 7, Bước 2) thay thế 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin trong bước 1. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{29}H_{29}N_6O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 509,2$ ; tìm được 509,3.

## Ví dụ 56

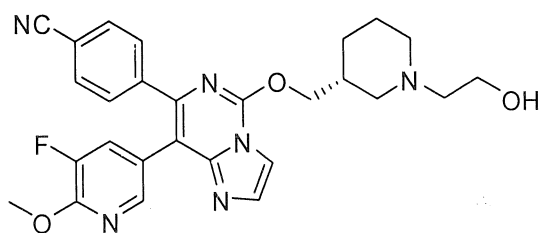
4-[5-{[(3R)-1-(2-hydroxyethyl)piperidin-3-yl]metoxy}-8-(6-metoxypyridin-3-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 34 với axit (6-metoxypyridin-3-yl) boronic (Aldrich, cat#637610) thay thế 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{27}H_{29}N_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 485,2; tìm được 485,2.

## Ví dụ 57

4-(8-(5-fluoro-6-metoxypyridin-3-yl)-5-{[(3R)-1-(2-hydroxyethyl)piperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril

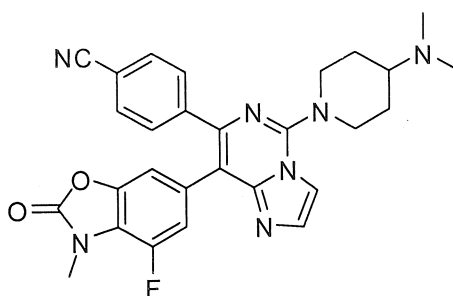


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 34 với axit 3-fluoro-2-metoxypyridin-5-boronic (Combi-Blocks, cat#BB-8460) thay thế 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{27}H_{28}FN_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 503,2; tìm được 503,2.

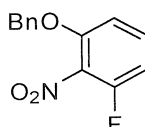
## Ví dụ 58

4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(4-fluoro-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-

benzoxazol-6-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril

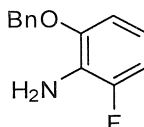


Bước 1: 1-(benzyloxy)-3-fluoro-2-nitro benzen



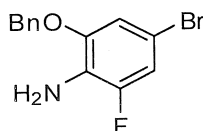
Gia nhiệt hỗn hợp gồm 1,3-difloro-2-nitrobenzen (1 g, 6 mmol), rượu benzy (0,81 mL, 7,8 mmol), kali cacbonat (1,79 g, 13,0 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 mL) ở 60 °C trong 18 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng sau đó pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên cột silica gel rửa giải bằng EtOAc 0 đến 20% trong các hexan thu được sản phẩm mong muốn.

Bước 2: 2-(benzyloxy)-6-fluoroanilin



Đun hồi lưu hỗn hợp gồm 1-(benzyloxy)-3-fluoro-2-nitrobenzen (2 g, 8 mmol), thiếc diclorua (4 g, 20 mmol), hydro clorua (1M trong nước, 4,8 mL, 4,8 mmol) trong etanol (25 mL) trong 18 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng sau đó cô. Hòa tan phần cặn trong EtOAc và nước điều chỉnh đến độ pH của bazơ bằng NaOH. Lọc kết tủa và tách pha hữu cơ sau đó làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên cột silica gel rửa giải bằng EtOAc 0 đến 20% trong các hexan thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính cho C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>FN (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 218,1; tìm được 218,1.

Bước 3: 2-(benzyloxy)-4-brom-6-fluoroanilin



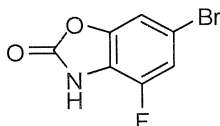
Thêm brom (0,20 mL, 3,8 mmol) vào hỗn hợp chứa 2-(benzyloxy)-6-floroanilin (650 mg, 3,0 mmol) trong metanol (2,27 mL) và axit axetic (0,76 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp này ở 0 °C trong 4 giờ sau đó cô. Hòa tan phần cặn trong EtOAc sau đó rửa bằng NaOH 1N, nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô. Phần cặn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS tính cho C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>BrFNO (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 296,0; tìm được 296,0.

Bước 4: 2-amino-5-brom-3-florophenol



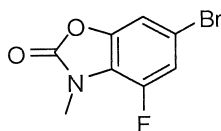
Thêm platin dioxit (55 mg, 0,24 mmol) vào dung dịch chứa 2-(benzyloxy)-4-brom-6-floroanilin (900 mg, 3 mmol) trong tetrahydrofuran (6,0 mL). Xả khí H<sub>2</sub> vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong môi trường khí H<sub>2</sub>, áp suất 1 atm. Lọc hỗn hợp phản ứng sau đó cô. Phần cặn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS tính cho C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>BrFNO (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 206,0; tìm được 206,0.

Bước 5: 6-brom-4-flo-1,3-benzoxazol-2(3H)-on



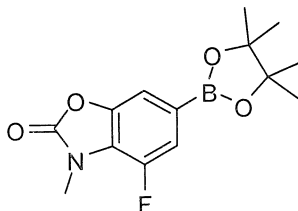
Hòa tan 2-Amino-5-brom-3-florophenol (0,2 g, 1 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL) ở 0 °C sau đó thêm triethylamin (0,68 mL, 4,8 mmol), tiếp đó là triphosgen (0,34 g, 1,2 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 0 °C trong 1 giờ, sau đó thêm natri hydroxit 1,0 M trong nước (1,9 mL, 1,9 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ sau đó pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và loại bỏ các dung môi dưới áp suất giảm. Phần cặn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 6: 6-brom-4-flo-3-methyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on



Gia nhiệt hỗn hợp gồm 6-brom-4-flo-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (sản phẩm thô từ Bước 5), kali cacbonat (0,3 g, 2 mmol) và metyl iodua (0,1 mL, 2 mmol) trong axeton (3 mL) 80 °C qua đêm. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng sau đó cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên cột silica gel rửa giải bằng EtOAc 0 đến 25% trong các hexan thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính cho  $C_8H_6BrFNO$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 246,0; tìm được 245,9.

Bước 7: 4-flo-3-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-on



Xả khí nitơ vào hỗn hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) được tạo phức với diclometan (1:1) (10 mg, 0,02 mmol), 6-brom-4-flo-3-metyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (90 mg, 0,4 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametyl-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanyl] (140 mg, 0,55 mmol) và kali axetat (100 mg, 1 mmol) trong 1,4-dioxan (3 mL) sau đó khuấy ở 90 °C qua đêm. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng sau đó pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên  $Na_2SO_4$ , lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên cột silica gel rửa giải bằng EtOAc 0 đến 25% trong các hexan thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính cho  $C_{14}H_{18}BFNO_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 294,1; tìm được 294,1.

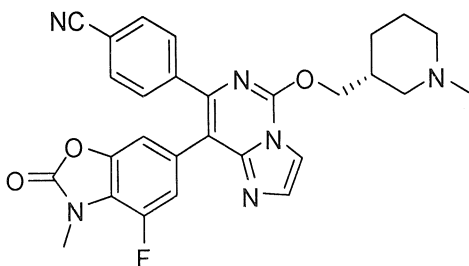
Bước 8: 4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(4-flo-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 37 có 4-flo-3-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-on thay thế 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin trong bước 2. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH

= 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{28}H_{27}FN_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 512,2; tìm được 512,2.

#### Ví dụ 59

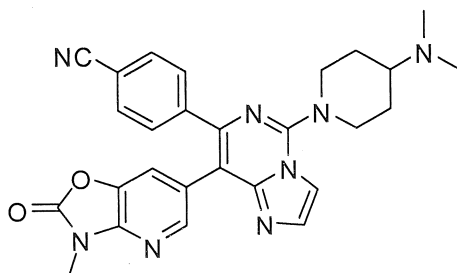
4-(8-(4-flo-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



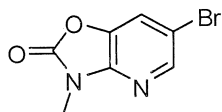
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho *Ví dụ 1* có 4-flo-3-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (được điều chế trong Ví dụ 58, Bước 7) thay thế axit (4-metylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{28}H_{26}FN_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 513,2; tìm được 513,2.

#### Ví dụ 60

4-[5-[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]-8-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro[1,3]oxazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril



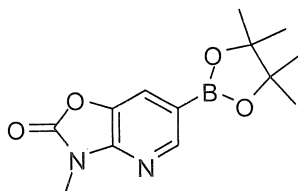
Bước 1: 6-brom-3-methyl[1,3]oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on



Thêm natri hydrua (60 % khối lượng trong dầu khoáng, 290 mg, 7,3 mmol) vào dung dịch chứa 6-brom[1,3]oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on (Ark Pharm, cat#AK-24539: 0,394 g, 1,83 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 mL) ở -40 °C. Khuấy hỗn hợp thu

được ở  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  trong 1 giờ sau đó thêm từng giọt metyl iodua (1,14 mL, 18,3 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  trong 2 giờ nữa, sau đó làm ấm đến  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  và dập tắt phản ứng bằng cách thêm dung dịch nước  $\text{NH}_4\text{Cl}$  bão hòa. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc, sau đó DCM/iPrOH (2:1). Các dịch chiết đã được gộp lại được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và cô. Phần cặn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS tính cho  $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrN}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z = 229,0$ ; tìm được 229,0.

Bước 2: 3-methyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)[1,3]oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on



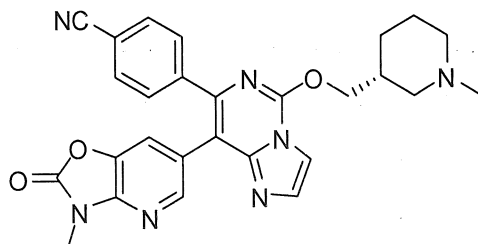
Xả khí nitơ vào hỗn hợp gồm 6-brom-3-metyl[1,3]oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on (0,15 g, 0,66 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametyl-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanyl] (250 mg, 0,98 mmol), phức [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1) (30 mg, 0,03 mmol) và kali axetat (190 mg, 2,0 mmol) trong 1,4-dioxan (6 mL) sau đó gia nhiệt ở  $90\text{ }^{\circ}\text{C}$  qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng. Tinh chế vật liệu thô bằng sắc ký nhanh trên cột silica gel rửa giải bằng MeOH 0 đến 5 % trong DCM thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính cho  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BN}_2\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z = 277,1$ ; tìm được 277,1.

Bước 3: 4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro[1,3]oxazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 37 với 3-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)[1,3]oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on thay thế 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin trong bước 2. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z = 495,2$ ; tìm được 495,2.

## Ví dụ 61

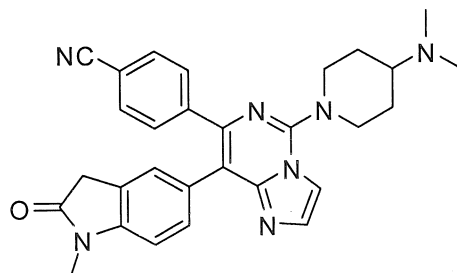
4-(8-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro[1,3]oxazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)-5-{{[(3R)-1-metyl]piperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 có 3-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)[1,3]oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on (được điều chế trong Ví dụ 60, Bước 2) thay thế axit (4-metylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{27}H_{26}N_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 496,2; tìm được 496,2.

## Ví dụ 62

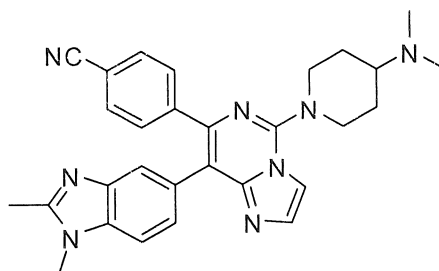
4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril



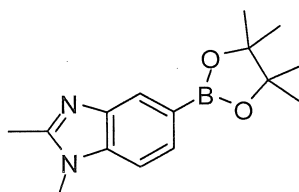
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 37 có 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (Ví dụ 6, Bước 1) thay thế 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin trong bước 2. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{29}H_{30}N_7O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 492,3; tìm được 492,2.

## Ví dụ 63

4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(1,2-dimetyl-1H-benzimidazol-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril



Bước 1: 1,2-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-benzimidazol



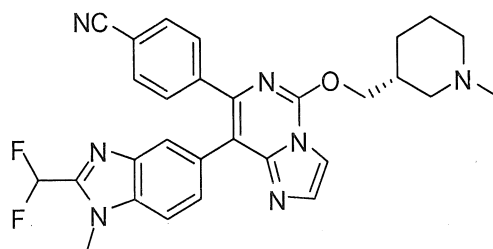
Xả khí nitơ vào hỗn hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) được tạo phức với diclometan (1:1) (40 mg, 0,04 mmol), 5-brom-1,2-dimetyl-1H-benzimidazol (200 mg, 0,9 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametyl-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanyl] (340 mg, 1,3 mmol) và kali axetat (300 mg, 3 mmol) trong 1,4-dioxan (7 mL) sau đó khuấy ở 90 °C qua đêm. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng sau đó cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng MeOH 0 đến 30% trong DCM thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính cho  $C_{15}H_{22}BN_2O_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 273,2$ ; tìm được 273,2.

Bước 2: 4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(1,2-dimethyl-1H-benzimidazol-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 37 với 1,2-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-benzimidazol thay thế 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin trong bước 2. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{29}H_{31}N_8$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 491,3$ ; tìm được 491,3.

Ví dụ 64

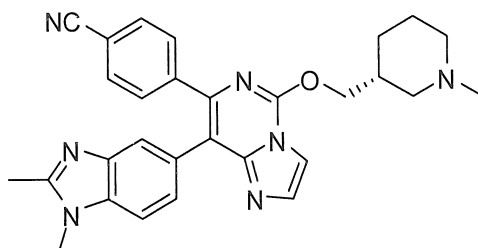
4-(8-[2-(diflorometyl)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]-5-[(3R)-1-metyl-piperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 với 2-(difluorometyl)-1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-benzimidazol (được điều chế trong Ví dụ 52, Bước 2) thay thế axit (4-metylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{29}H_{28}F_2N_7O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 528,2; tìm được 528,2.

#### Ví dụ 65

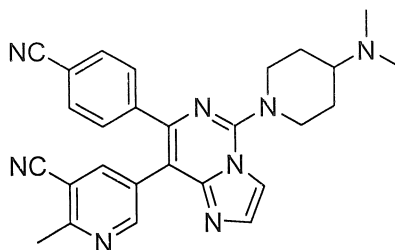
4-(8-(1,2-dimetyl-1H-benzimidazol-5-yl)-5-{[(3R)-1-metylpiiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



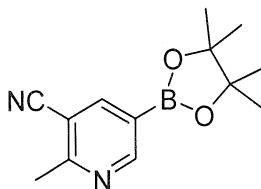
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 với 1,2-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-benzimidazol (Được điều chế trong Ví dụ 63, Bước 1) thay thế axit (4-metylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{29}H_{30}N_7O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 492,3; tìm được 492,2.

#### Ví dụ 66

5-{7-(4-xyanophenyl)-5-[4-(dimetylamin)piiperidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl}-2-metylnicotinonitril



Bước 1: 2-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)nicotinonitril



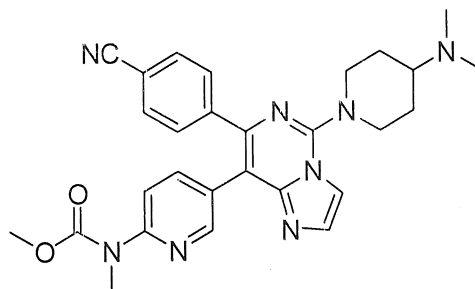
Xả khí nitơ vào hỗn hợp gồm 5-brom-2-metylnicotinonitril (Combi-Blocks, cat#PY-1861: 100 mg, 0,50 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametyl-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanyl] (140 mg, 0,55 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) được tạo phức với diclometan (1:1) (20 mg, 0,02 mmol) và kali axetat (150 mg, 1,5 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL) sau đó gia nhiệt ở 90 °C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh trên cột silica gel rửa giải bằng AcOEt từ 0 đến 15% trong các hexan thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính cho  $C_{13}H_{18}BN_2O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 245,2; tìm được 245,2.

Bước 2: 5-{7-(4-xyanophenyl)-5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl}-2-methylnicotinonitril

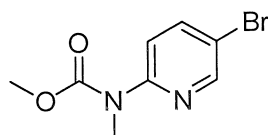
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 37 với 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)nicotinonitril thay thế 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin trong bước 2. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{27}H_{27}N_8$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 463,2; tìm được 463,2.

Ví dụ 67

Metyl (5-{7-(4-xyanophenyl)-5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl}pyridin-2-yl)metylcarbammat

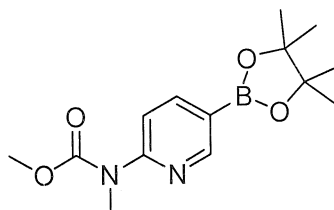


Bước 1: methyl (5-bromopyridin-2-yl)methylcarbamate



Thêm xesi cacbonat (288 mg, 0,885 mmol) và metyl cloroformat (285  $\mu$ L, 3,69 mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-N-metylpyridin-2-amin (Combi-Blocks, cat# PY-1235: 138 mg, 0,738 mmol) trong tetrahydrofuran (4 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong 12 giờ ở 50 °C, sau đó pha loãng bằng etyl axetat, lọc, và cô. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế nữa. LC-MS tính cho  $C_8H_{10}BrN_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 245,0; tìm được 245,0.

Bước 2: methyl methyl[5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 6, Bước 1 với metyl (5-bromopyridin-2-yl)methylcarbamate thay thế 5-brom-1-metyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, và sau đó cô. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

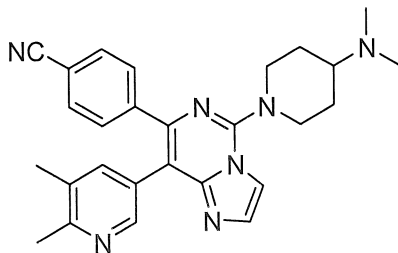
Bước 3: methyl (5-{7-(4-xyanophenyl)-5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl}pyridin-2-yl)methylcarbamate

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 37 với metyl methyl[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate thay thế 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-

pyrazolo[3,4-b]pyridin trong bước 2. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{28}H_{31}N_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 511,3; tìm được 511,2.

Ví dụ 68

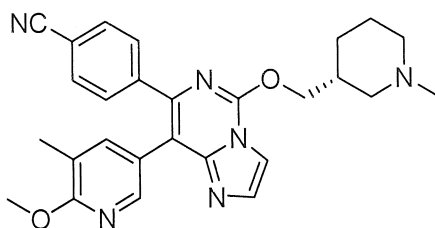
4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(5,6-dimethylpyridin-3-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 37 với 2,3-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (Combi-Blocks, cat#FM-6236) thay thế 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin trong bước 2. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{27}H_{30}N_7$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 452,3; tìm được 452,2.

Ví dụ 69

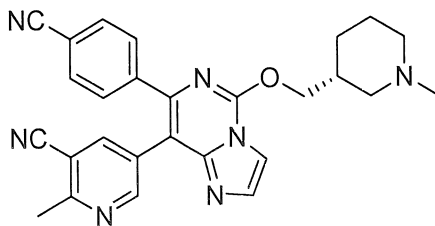
4-(8-(6-metoxi-5-metylpyridin-3-yl)-5-{[(3R)-1-metyl-piperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 với axit (6-metoxi-5-metylpyridin-3-yl)boronic (Aurum Pharmatech, cat# A-3579) thay thế axit (4-metylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{27}H_{29}N_6O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 469,2; tìm được 469,2.

## Ví dụ 70

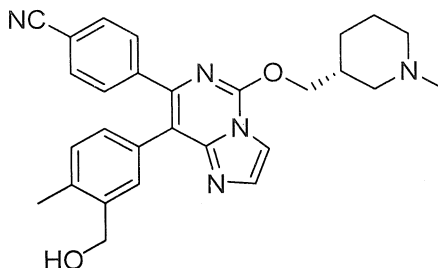
5-(7-(4-xyanophenyl)-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl)-2-metylnicotinonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 với 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)nicotinonitril (Ví dụ 66, Bước 1) thay thế axit (4-metylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{27}H_{26}N_7O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 464,2; tìm được 464,2.

## Ví dụ 71

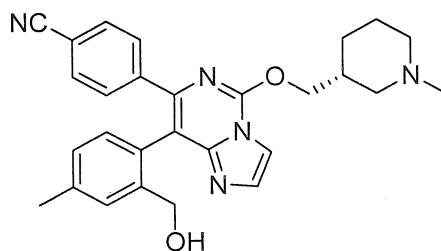
4-(8-[3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl]-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 với [2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]metanol (Combi-Blocks, cat# FM-2080) thay thế axit (4-metylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{28}H_{30}N_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 468,2; tìm được 468,2.

## Ví dụ 72

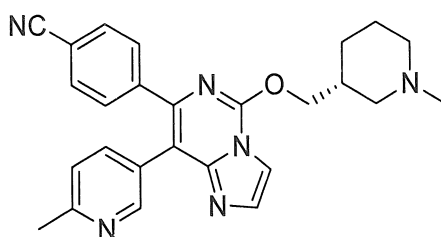
4-(8-[2-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl]-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 với axit [2-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl]boronic (Combi-Blocks, cat# 21-2055) thay thế axit (4-metylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{28}H_{30}N_5O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: m/z = 468,2; tìm được 468,2.

#### Ví dụ 73

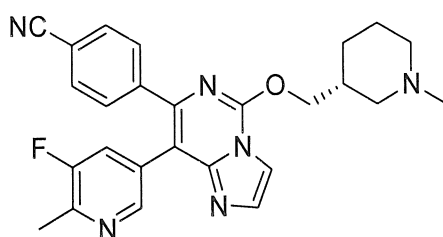
4-[5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}-8-(6-metylpýridin-3-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 với 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (Combi-Blocks, cat# PN-5068) thay thế axit (4-metylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{26}H_{27}N_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: m/z = 439,2; tìm được 439,2.

#### Ví dụ 74

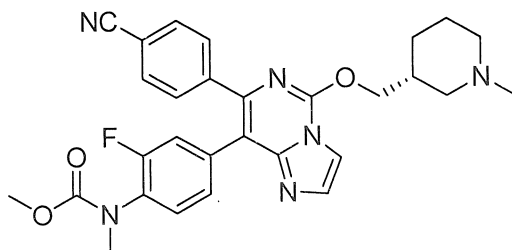
4-(8-(5-floro-6-metylpýridin-3-yl)-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril



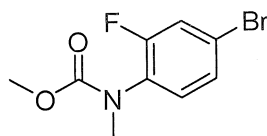
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 với 3-floro-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (PharmaBlock Inc, cat# PBS07313) thay thế axit (4-metylphenyl)boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{26}H_{26}FN_6O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 457,2; tìm được 457,2.

#### Ví dụ 75

Metyl [4-(7-(4-xyanophenyl)-5-{[(3R)-1-metylpiiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl)-2-florophenyl]metylcarbammat

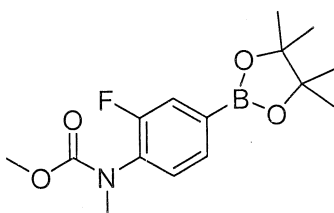


Bước 1: methyl (4-brom-2-florophenyl)methylcarbammat



Thêm methyl cloroformat (38  $\mu$ L, 0,50 mmol) vào dung dịch chứa 4-brom-2-floro-N-metylanilin hydroclorua (Combi-Blocks, cat#HC-3277: 100 mg, 0,4 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (220  $\mu$ L, 1,2 mmol) trong metylen clorua (0,3 mL, 5 mmol). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó dập tắt phản ứng bằng dung dịch  $NaHCO_3$  bão hòa. Chiết pha nước bằng metylen clorua, và làm khô lớp hữu cơ trên  $Na_2SO_4$ , lọc và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh trên cột silica gel rửa giải bằng EtOAc 0 đến 40% trong các hexan thu được sản phẩm mong muốn.

Bước 2: methyl [2-floro-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]metylcarbammat

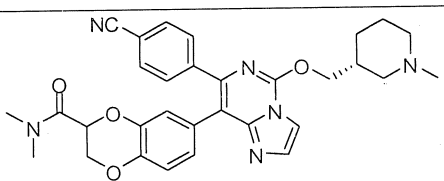


Xả khí nitơ vào hỗn hợp gồm methyl (4-brom-2-florophenyl)methylcarbammat (58 mg, 0,22 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametyl-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanyl] (62 mg, 0,24 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) được tạo phức với diclometan (1:1) (9 mg, 0,01 mmol) và kali axetat (65 mg, 0,66 mmol) trong 1,4-dioxan (2 mL) sau đó gia nhiệt ở 90 °C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh trên cột silica gel rửa giải bằng AcOEt từ 0 đến 15% trong các hexan thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính cho  $C_{15}H_{22}BFNO_4$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 310,2$ ; tìm được 310,2.

Bước 3: methyl [4-(7-(4-xyanophenyl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl)-2-florophenyl]methylcarbammat

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho Ví dụ 1 với methyl [2-floro-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]methylcarbammat thay thế axit (4-metylphenyl) boronic trong bước 8. Tinh chế hỗn hợp tạo thành bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. LC-MS tính cho  $C_{29}H_{30}FN_6O_3$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 529,2$ ; tìm được 529,2.

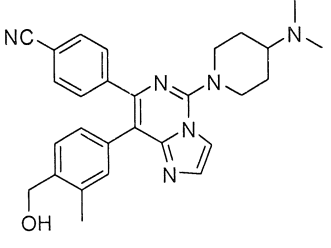
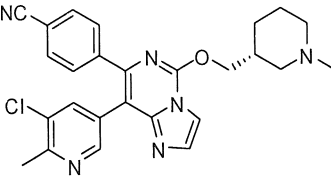
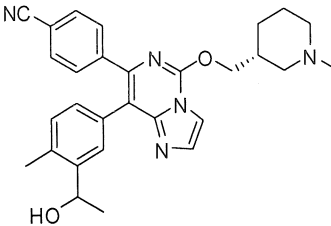
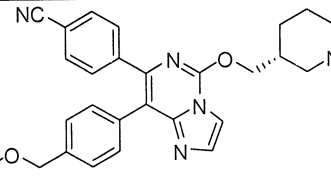
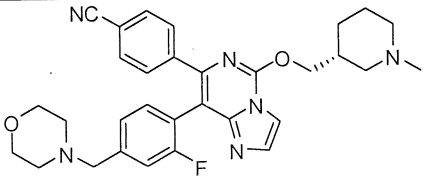
Bảng 2. Các hợp chất trong Bảng 2 được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như trong Ví dụ 75 bằng cách sử dụng các chất tham gia ghép cặp Suzuki thích hợp.

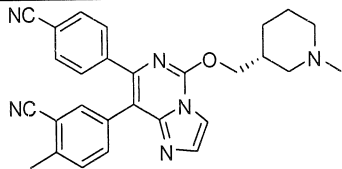
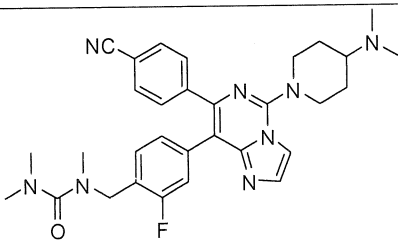
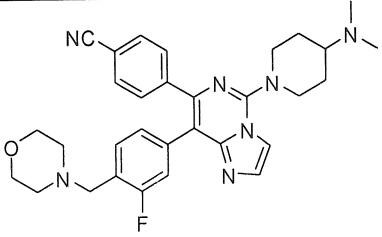
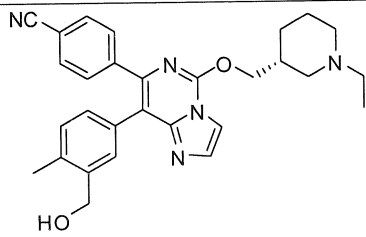
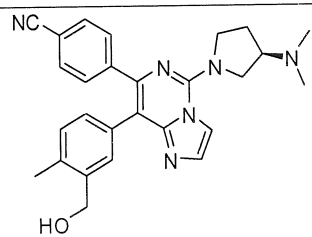
| Ví dụ | Tên hợp chất/ $^1H$ NMR                                                                                                                                            | Cấu trúc                                                                             | LCMS<br>(M+H)<br>+ | Muối |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------|
| 76    | 7-(7-(4-xyanophenyl)-5-<br>{[(3R)-1-methylpiperidin-3-<br>yl]metoxy}imidazo[1,2-<br>c]pyrimidin-8-yl)-N,N-<br>dimetyl-2,3-dihydro-1,4-<br>benzodioxin-2-carboxamit |  | 553,2              | TFA  |

|    |                                                                                                                                                 |  |       |          |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------|----------|
| 77 | 4-(8-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril         |  | 480,2 | Không có |
| 78 | 4-[5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}-8-(8-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril           |  | 494,3 | TFA      |
| 79 | 4-(8-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-yl)-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril             |  | 507,2 | TFA      |
| 80 | 4-(8-[3-floro-4-(morpholin-4-ylmetyl)phenyl]-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril                     |  | 541,2 | TFA      |
| 81 | 4-[5-{[(3R)-1-(2-xyanoetyl)piperidin-3-yl]metoxy}-8-(5-floro-6-metoxy-2-metyl-3,4-dihydroquinolin-7-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril |  | 512,2 | TFA      |

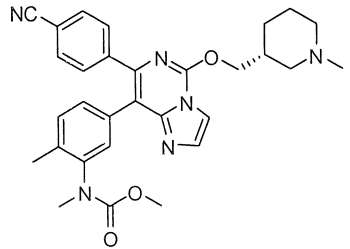
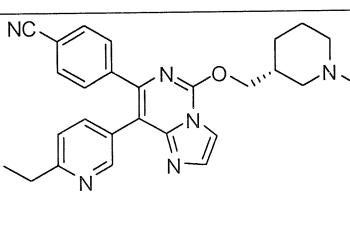
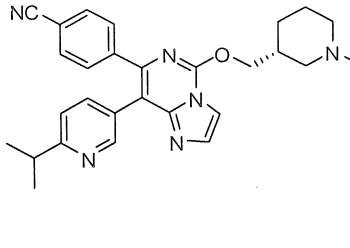
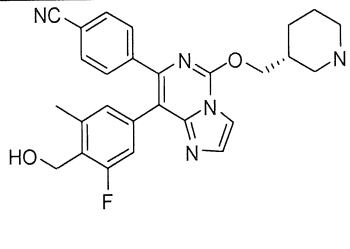
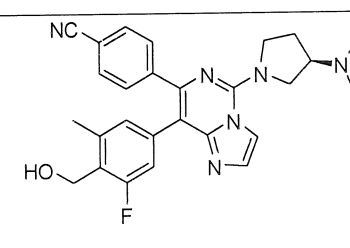
|    |                                                                                                                                                |  |       |     |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------|-----|
|    | metoxypyridin-3-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril                                                                                    |  |       |     |
| 82 | 4-{8-[6-(dimethylamino)-5-floropyridin-3-yl]-5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril                       |  | 485,3 | TFA |
| 83 | 4-[5-{[(3R)-1-(2-cyanoethyl)piperidin-3-yl]methoxy}-8-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril |  | 534,2 | TFA |
| 84 | N-[4-(7-(4-cyanophenyl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl)-2-florobenzyl]-N-methylmetansulfonamid           |  | 563,2 | TFA |
| 85 | N-[4-(7-(4-cyanophenyl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl)-2-florobenzyl]-N,N',N'-trimetylure               |  | 556,2 | TFA |

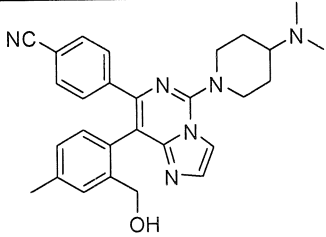
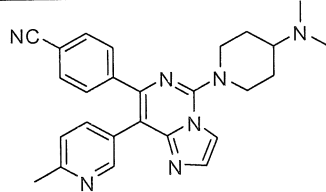
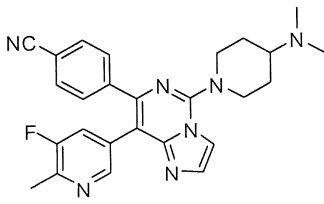
|    |                                                                                                                          |  |       |     |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------|-----|
| 86 | N-[4-(7-(4-xyanophenyl)-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl)benzyl]-N,N',N'-trimetylure   |  | 538,2 | TFA |
| 87 | metyl [4-(7-(4-xyanophenyl)-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl)benzyl]metylcarbamat      |  | 525,2 | TFA |
| 88 | 4-(8-(5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril         |  | 489,2 | TFA |
| 89 | 4-{5-[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]-8-[3-floro-4-(hydroxymetyl)-5-metylphenyl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril |  | 485,2 | TFA |
| 90 | 4-{8-[3,5-difloro-4-(hydroxymetyl)phenyl]-5-[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril     |  | 489,2 | TFA |

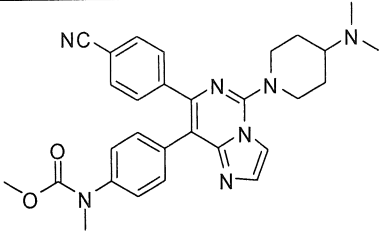
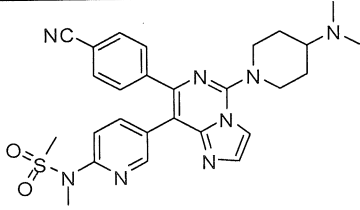
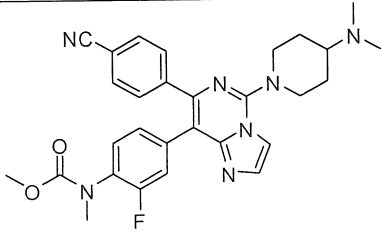
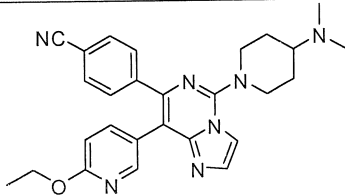
|    |                                                                                                                                 |                                                                                      |       |          |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------|
| 91 | 4-{5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-[4-(hydroxymethyl)-3-methylphenyl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril             |    | 467,2 | TFA      |
| 92 | 4-(8-(5-chloro-6-methylpyridin-3-yl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril           |    | 473,2 | TFA      |
| 93 | 4-(8-[3-(1-hydroxyethyl)-4-methylphenyl]-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril       |   | 482,2 | TFA      |
| 94 | 4-(8-[4-(methoxymethyl)phenyl]-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril                 |  | 468,2 | TFA      |
| 95 | 4-(8-[2-fluoro-4-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril |  | 541,3 | Không có |

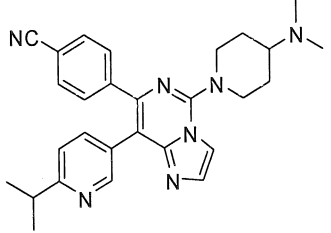
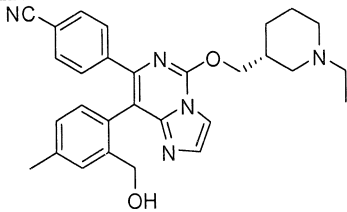
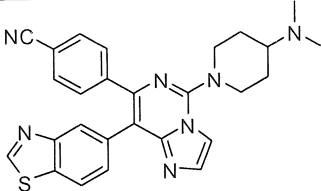
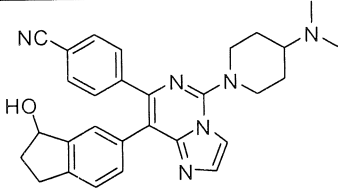
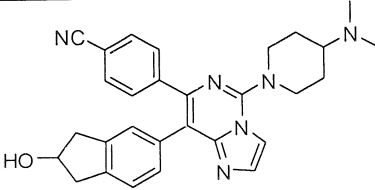
|     |                                                                                                                                                       |                                                                                      |       |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|
| 96  | 5-(7-(4-cyanophenyl)-5-<br>{[(3R)-1-methylpiperidin-3-<br>yl]methoxy}imidazo[1,2-<br>c]pyrimidin-8-yl)-2-<br>methylbenzonitril                        |    | 463,2 | TFA |
| 97  | N-(4-{7-(4-cyanophenyl)-<br>5-[4-<br>(dimethylamino)piperidin-<br>1-yl]imidazo[1,2-<br>c]pyrimidin-8-yl}-2-<br>fluorobenzyl)-N,N',N'-<br>trimethylure |    | 555,2 | TFA |
| 98  | 4-{5-[4-<br>(dimethylamino)piperidin-<br>1-yl]-8-[3-fluoro-4-<br>(morpholin-4-<br>ylmethyl)phenyl]imidazo[1,<br>2-c]pyrimidin-7-<br>yl}benzonitril    |   | 540,2 | TFA |
| 99  | 4-{5-{[(3R)-1-<br>ethylpiperidin-3-<br>yl]methoxy}-8-[3-<br>(hydroxymethyl)-4-<br>methylphenyl]imidazo[1,2-<br>c]pyrimidin-7-<br>yl}benzonitril       |  | 482,2 | TFA |
| 100 | 4-{5-[(3R)-3-<br>(dimethylamino)pyrrolidin-<br>1-yl]-8-[3-(hydroxymethyl)-<br>4-methylphenyl]imidazo[1,                                               |  | 453,2 | TFA |

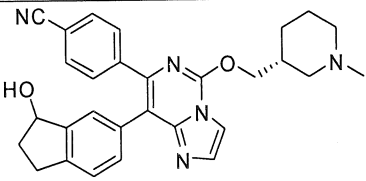
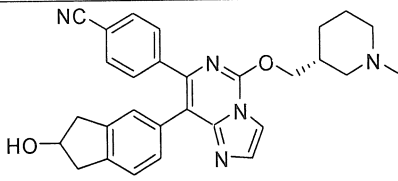
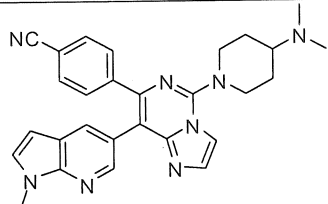
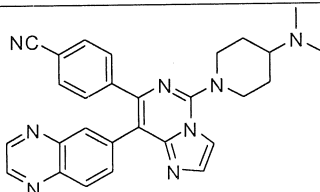
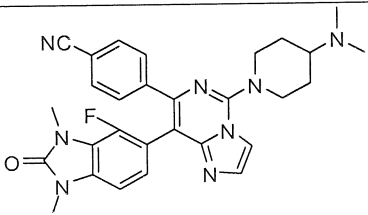
|     |                                                                                                                       |  |       |     |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------|-----|
|     | 2-c]pyrimidin-7-yl} benzonitril                                                                                       |  |       |     |
| 101 | 4-(8-[3-clo-4-(hydroxymetyl)phenyl]-5-[[[(3R)-1-metyl piperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl} benzonitril |  | 488,2 | TFA |
| 102 | 4-{5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-[3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl} benzonitril    |  | 467,2 | TFA |
| 103 | 4-{8-(5-clo-6-metylpyridin-3-yl)-5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl} benzonitril         |  | 472,2 | TFA |
| 104 | 4-{8-(5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)-5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl} benzonitril        |  | 488,2 | TFA |
| 105 | 5-{7-(4-xyanophenyl)-5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]imidazo[1,2-                                                  |  | 479,2 | TFA |

|     |                                                                                                                              |                                                                                      |       |          |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------|
|     | c]pyrimidin-8-yl}-2-metoxynicotinonitril                                                                                     |                                                                                      |       |          |
| 106 | metyl [5-(7-(4-xyanophenyl)-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl)-2-metylphenyl]metylcarbamat  |    | 525,2 | TFA      |
| 107 | 4-(8-(6-etylpyridin-3-yl)-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril                     |    | 453,2 | TFA      |
| 108 | 4-(8-(6-isopropylpyridin-3-yl)-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril                |  | 467,2 | Không có |
| 109 | 4-{5-{[(3R)-1-etylpyiperidin-3-yl]metoxy}-8-[3-floro-4-(hydroxymetyl)-5-metylphenyl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril |  | 500,2 | TFA      |
| 110 | 4-{5-[(3R)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl]-8-[3-floro-4-(hydroxymetyl)-5-                                                    |  | 471,2 | TFA      |

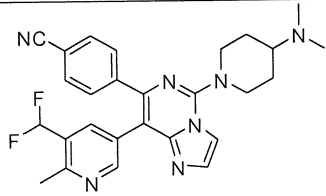
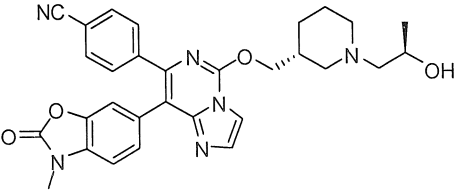
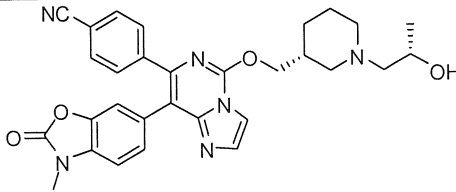
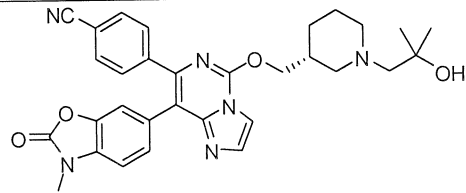
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                      |       |     |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|
|     | methylphenyl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl} benzonitril                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                      |       |     |
| 111 | 4-{5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-[2-(hydroxymethyl)-4-methylphenyl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl} benzonitril                                                                                                                                                                                                                                                                  |    | 467,2 | TFA |
| 112 | 4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(6-methylpyridin-3-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl] benzonitril                                                                                                                                                                                                                                                                              |    | 438,2 | TFA |
| 113 | 4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(5-floro-6-methylpyridin-3-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl] benzonitril <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,14 (m, 2H), 7,95 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 3H), 7,64 – 7,58 (m, 2H), 4,37 (d, <i>J</i> = 13,7 Hz, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,39 – 3,31 (m, 2H), 2,95 (s, 6H), 2,57 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 3H), 2,29 |  | 456,2 | TFA |

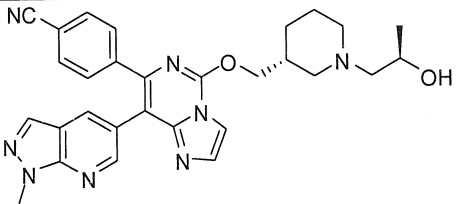
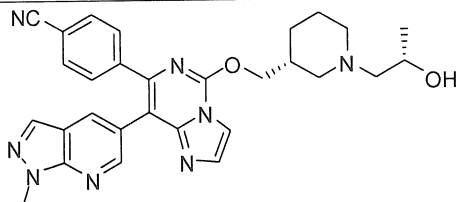
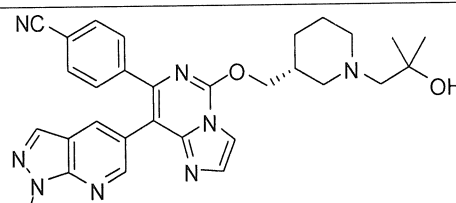
|     |                                                                                                                           |                                                                                      |       |     |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|
|     | (d, $J = 11,1$ Hz, 2H), 2,09 (m, 2H).                                                                                     |                                                                                      |       |     |
| 114 | metyl (4-{7-(4-xyanophenyl)-5-[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl}phenyl)metylcarmat             |    | 510,2 | TFA |
| 115 | N-(5-{7-(4-xyanophenyl)-5-[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl}pyridin-2-yl)-N-metylmetsulfonamit |    | 531,2 | TFA |
| 116 | metyl (4-{7-(4-xyanophenyl)-5-[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl}-2-florophenyl)metylcarmat     |  | 528,2 | TFA |
| 117 | 4-[5-[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]-8-(6-etoxypyridin-3-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril                     |  | 468,2 | TFA |

|     |                                                                                                                         |                                                                                      |       |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|
| 118 | 4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(6-isopropylpyridin-3-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril              |    | 466,2 | TFA |
| 119 | 4-{5-{[(3R)-1-ethylpiperidin-3-yl]methoxy}-8-[2-(hydroxymethyl)-4-methylphenyl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril |    | 482,2 | TFA |
| 120 | 4-{8-(1,3-benzothiazol-5-yl)-5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril                |  | 480,1 | TFA |
| 121 | 4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril  |  | 479,3 | TFA |
| 122 | 4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-                                             |  | 479,2 | TFA |

|     |                                                                                                                               |                                                                                      |       |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|
|     | yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril                                                                                   |                                                                                      |       |     |
| 123 | 4-(8-(3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-5-[[[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril |    | 480,2 | TFA |
| 124 | 4-(8-(2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-5-[[[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril |    | 480,2 | TFA |
| 125 | 4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril     |  | 477,2 | TFA |
| 126 | 4-{5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-quinoxalin-6-ylimidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril                              |  | 475,2 | TFA |
| 127 | 4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(4-floro-1,3-                                                                        |  | 525,2 | TFA |

|     |                                                                                                                                                |  |       |     |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------|-----|
|     | dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril                                                       |  |       |     |
| 128 | 4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(7-floro-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril |  | 525,2 | TFA |
| 129 | 4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(6-floro-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril |  | 525,2 | TFA |
| 130 | 4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril               |  | 506,2 | TFA |
| 131 | 4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(1-metyl-2-oxo-1,                                                                                     |  | 506,2 | TFA |

|     |                                                                                                                                                        |                                                                                      |       |     |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|
|     | 2,3,4-tetrahydroquinolin-7-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril                                                                                 |                                                                                      |       |     |
| 132 | 4-{8-[5-(difluoromethyl)-6-methylpyridin-3-yl]-5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril                             |    | 488,2 | TFA |
| 133 | 4-[5-({(3R)-1-[(2R)-2-hydroxypropyl]piperidin-3-yl}methoxy)-8-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril |    | 539,2 | TFA |
| 134 | 4-[5-({(3R)-1-[(2S)-2-hydroxypropyl]piperidin-3-yl}methoxy)-8-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril |  | 539,2 | TFA |
| 135 | 4-[5-{{[(3R)-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)piperidin-3-yl]methoxy}-8-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)}                                   |  | 553,2 | TFA |

|     |                                                                                                                                                    |                                                                                      |       |     |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|
|     | yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril                                                                                                        |                                                                                      |       |     |
| 136 | 4-[5-((3R)-1-[(2R)-2-hydroxypropyl]piperidin-3-yl)methoxy)-8-(1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril     |    | 523,2 | TFA |
| 137 | 4-[5-((3R)-1-[(2S)-2-hydroxypropyl]piperidin-3-yl)methoxy)-8-(1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril     |    | 523,2 | TFA |
| 138 | 4-[5-((3R)-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)piperidin-3-yl)methoxy)-8-(1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril |  | 537,2 | TFA |

Ví dụ A: Thử nghiệm sinh hóa đối với histon demetylaza LSD1

Thử nghiệm demetylaza LANCE LSD1/KDM1A – tiến hành ủ trước 10  $\mu$ L chứa enzym LSD-1 nồng độ 1 nM (ENZO BML-SE544-0050) trong đệm thử nghiệm (Tris 50 mM, pH 7,5, Tween-20 0,01%, NaCl 25 mM, DTT 5 mM) trong 1 giờ ở 25°C với 0,8  $\mu$ L hợp chất /DMSO được chấm vào các đĩa polystyren 384 giếng đen. Bắt đầu các phản ứng bằng cách thêm 10  $\mu$ L đệm thử nghiệm chứa cơ chất peptit Histon được đánh dấu Biotin 0,4  $\mu$ M: ART-K(Me1)-QTARKSTGGKAPRKQLA-GGK(Biotin) SEQ ID NO:1

(AnaSpec 64355) và được ủ trong 1 giờ ở 25°C. Làm dừng các phản ứng bằng cách thêm 10 µL 1X đệm Phát hiện LANCE (PerkinElmer CR97-100) được bổ sung thêm Eu-thể kháng H3K4 không được cải biến 1,5 nM (PerkinElmer TRF0404), và 225 nM LANCE Ultra Streptavidin (PerkinElmer TRF102) cùng với Tranylxypromin-HCl 0,9 mM (Millipore 616431). Sau khi chấm dứt phản ứng các đĩa được ủ trong 30 phút và được đọc trên máy đọc đĩa PHERAstar FS (BMG Labtech). Giá trị  $IC_{50}$  của các hợp chất ví dụ được đưa ra trong Bảng 1 (ký hiệu “+” chỉ  $IC_{50} \leq 50$  nM; “++” chỉ  $IC_{50} > 50$  nM và  $\leq 500$  nM; “+++” chỉ  $IC_{50} > 500$  nM và  $\leq 1000$  nM).

Bảng 1

| Ví dụ số | $IC_{50}$ (nM) |
|----------|----------------|
| 1        | +              |
| 2        | ++             |
| 3        | +              |
| 4        | +              |
| 5        | +              |
| 6        | ++             |
| 7        | +              |
| 8        | +              |
| 9        | +              |
| 10       | +              |
| 11       | ++             |
| 12       | ++             |
| 13       | +              |
| 14       | +              |
| 15       | ++             |
| 16       | ++             |
| 17       | +              |
| 18       | ++             |
| 19       | +              |
| 20       | +              |
| 21       | ++             |

| Ví dụ số | IC <sub>50</sub> (nM) |
|----------|-----------------------|
| 22       | ++                    |
| 23       | ++                    |
| 24       | +                     |
| 25       | ++                    |
| 26       | ++                    |
| 27       | +                     |
| 28       | +                     |
| 29       | +                     |
| 30       | +                     |
| 31       | +                     |
| 32       | +                     |
| 33       | +                     |
| 34       | +                     |
| 35       | +                     |
| 36       | +                     |
| 37       | +                     |
| 38       | +                     |
| 39       | +                     |
| 40       | +                     |
| 41       | +                     |
| 42       | +                     |
| 43       | +                     |
| 44       | ++                    |
| 45       | +                     |
| 46       | +                     |
| 47       | +                     |
| 48       | ++                    |
| 49       | +                     |
| 50       | ++                    |
| 51       | +                     |

| Ví dụ số | IC <sub>50</sub> (nM) |
|----------|-----------------------|
| 52       | +                     |
| 53       | +                     |
| 54       | +                     |
| 55       | +                     |
| 56       | +                     |
| 57       | +                     |
| 58       | +                     |
| 59       | +                     |
| 60       | +                     |
| 61       | ++                    |
| 62       | +                     |
| 63       | +                     |
| 64       | +                     |
| 65       | +                     |
| 66       | ++                    |
| 67       | ++                    |
| 68       | +                     |
| 69       | +                     |
| 70       | +                     |
| 71       | +                     |
| 72       | +                     |
| 73       | ++                    |
| 74       | ++                    |
| 75       | ++                    |
| 76       | +                     |
| 77       | +                     |
| 78       | +                     |
| 79       | ++                    |
| 80       | +                     |
| 81       | ++                    |

| Ví dụ số | IC <sub>50</sub> (nM) |
|----------|-----------------------|
| 82       | +                     |
| 83       | +                     |
| 84       | ++                    |
| 85       | +                     |
| 86       | +                     |
| 87       | +                     |
| 88       | +                     |
| 89       | +                     |
| 90       | +                     |
| 91       | +                     |
| 92       | +                     |
| 93       | +                     |
| 94       | +                     |
| 95       | +                     |
| 96       | +                     |
| 97       | +                     |
| 98       | +                     |
| 99       | +                     |
| 100      | +                     |
| 101      | +                     |
| 102      | +                     |
| 103      | +                     |
| 104      | +                     |
| 105      | +                     |
| 106      | +                     |
| 107      | ++                    |
| 108      | ++                    |
| 109      | +                     |
| 110      | +                     |
| 111      | +                     |

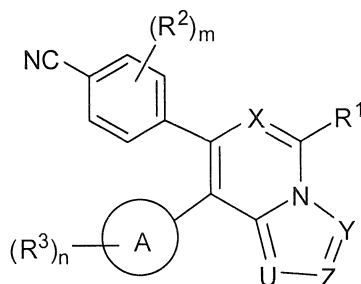
| Ví dụ số | IC <sub>50</sub> (nM) |
|----------|-----------------------|
| 112      | ++                    |
| 113      | +                     |
| 114      | +                     |
| 115      | +                     |
| 116      | +                     |
| 117      | +                     |
| 118      | ++                    |
| 119      | ++                    |
| 120      | +                     |
| 121      | +                     |
| 122      | +                     |
| 123      | +                     |
| 124      | +                     |
| 125      | +                     |
| 126      | ++                    |
| 127      | +                     |
| 128      | +                     |
| 129      | +                     |
| 130      | +                     |
| 131      | ++                    |
| 132      | ++                    |
| 133      | ++                    |
| 134      | +                     |
| 135      | ++                    |
| 136      | ++                    |
| 137      | +                     |
| 138      | ++                    |

Nhiều cải biến khác nhau của sáng chế, ngoài các phương án được mô tả ở đây, sẽ là hiển nhiên đối với các chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này khi xem bản

mô tả trên đây. Các cải biến này cũng được dự liệu thuộc phạm vi của yêu cầu bảo hộ dưới đây. Mỗi tài liệu tham khảo, bao gồm tất cả các bằng sáng chế, đơn xin cấp bằng sáng chế, các công bố, được trích dẫn trong đơn này được đưa toàn bộ vào đây bằng các viện dẫn.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

## 1. Hợp chất có Công thức IIIa:



IIIa

hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

vòng A là C<sub>6-10</sub> aryl, C<sub>3-10</sub> xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, trong đó heteroaryl 5-10 cạnh hoặc heteroxycloalkyl 4-10 cạnh của vòng A mỗi nhóm có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng được chọn từ N, O, và S, trong đó N hoặc S tùy ý được oxy hóa; và trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của C<sub>3-10</sub> xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl 4-10 cạnh tùy ý được thế bởi oxo để tạo ra nhóm carbonyl;

Y là CR<sup>4</sup>;

Z là CR<sup>5</sup>;

R<sup>1</sup> là H, halo, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>2-6</sub> alkenyl, C<sub>2-6</sub> alkynyl, C<sub>1-6</sub> haloalkyl, C<sub>1-6</sub>haloalkoxy, NHOH, NHOC<sub>1-6</sub> alkyl, Cy<sup>1</sup>, CN, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e1</sup>)R<sup>b1</sup>, C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, -L<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>, hoặc -L<sup>2</sup>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; trong đó C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>2-6</sub> alkenyl, và C<sub>2-6</sub> alkynyl nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy<sup>1</sup>, halo, CN, OH, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e1</sup>)R<sup>b1</sup>, C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, và S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>;

$L^1$  là liên kết,  $-O-$ ,  $-NR^9-$ ,  $-C(O)NH-$ ,  $-NHC(O)-$ ,  $C_{1-4}$  alkylen; trong đó  $R^9$  là H,  $C_{1-6}$  alkyl,  $-C(O)C_{1-6}$  alkyl hoặc  $-C(O)OC_{1-6}$  alkyl;

$L^2$  là liên kết,  $-C(O)-$ ,  $C_{1-4}$  alkylen,  $-O-C_{1-4}$  alkylen-,  $-C_{1-4}$  alkylen- $O-$ ,  $-C_{1-4}$  alkylen- $NR^9-$ , hoặc  $-NR^9-C_{1-4}$  alkylen-;

$R^2$ , ở mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ H, OH, CN, halo,  $NH_2$ ,  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  alkoxy,  $C_{1-4}$  haloalkyl,  $C_{1-4}$  haloalkoxy,  $NHC_{1-4}$  alkyl,  $N(C_{1-4}$  alkyl) $_2$ , và  $C_{1-4}$  alkylthio;

$R^3$ , ở mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ H,  $Cy^2$ , halo,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl,  $C_{2-6}$  alkynyl,  $C_{1-6}$  haloalkyl, CN,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $C(O)R^{b2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(O)OR^{a2}$ ,  $OC(O)R^{b2}$ ,  $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ ,  $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(=NR^{e2})R^{b2}$ ,  $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)R^{b2}$ ,  $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)_2R^{b2}$ , và  $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ; trong đó  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl, và  $C_{2-6}$  alkynyl nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ  $Cy^2$ , halo, CN,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $C(O)R^{b2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(O)OR^{a2}$ ,  $OC(O)R^{b2}$ ,  $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ ,  $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(=NR^{e2})R^{b2}$ ,  $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)R^{b2}$ ,  $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)_2R^{b2}$ , và  $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ;

hoặc hai nhóm thế  $R_3$  kề nhau trên vòng A cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành vòng heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ, vòng  $C_{3-6}$  xycloalkyl ngưng tụ, hoặc vòng heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ, mỗi nhóm trong số đó tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế  $R^A$  được chọn một cách độc lập, trong đó cacbon trên vòng của vòng heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ hoặc vòng  $C_{3-6}$  xycloalkyl ngưng tụ tùy ý được thay thế bởi nhóm carbonyl;

cách khác, hai nhóm thế  $R^A$  được gắn vào cùng một cacbon của vòng heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ hoặc vòng  $C_{3-6}$  xycloalkyl ngưng tụ cùng nhau tạo thành vòng  $C_{3-6}$  xycloalkyl hoặc vòng heteroxycloalkyl 4 đến 7 cạnh ;

$R^4$  và  $R^5$  mỗi nhóm độc lập được chọn từ H,  $Cy^3$ , halo,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl,  $C_{2-6}$  alkynyl,  $C_{1-6}$  haloalkyl, CN,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $OC(O)R^{b3}$ ,  $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(=NR^{e3})R^{b3}$ ,  $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$ , và  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ; trong đó  $C_{1-6}$

alkyl, C<sub>2-6</sub> alkenyl, và C<sub>2-6</sub> alkynyl nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy<sup>3</sup>, halo, CN, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(O)OR<sup>a3</sup>, OC(O)R<sup>b3</sup>, OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(=NR<sup>e3</sup>)R<sup>b3</sup>, C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)R<sup>b3</sup>, S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, và S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>;

R<sup>6</sup> là heteroaryl 5 đến 10 cạnh, heteroaryl-C<sub>1-4</sub> alkyl 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl 4 đến 10 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl-C<sub>1-4</sub> alkyl 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm trong số đó tùy ý được thế bởi 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R<sup>A</sup> được chọn một cách độc lập;

R<sup>7</sup> và R<sup>8</sup> cùng với nguyên tử ni-tơ mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành vòng heteroxycloalkyl 4 đến 10 cạnh có 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N và S ngoài nguyên tử ni-tơ được nối với R<sup>7</sup> và R<sup>8</sup>, trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của nhóm heteroxycloalkyl tùy ý được thế bởi nhóm oxo, và trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bởi 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R<sup>B</sup> được chọn một cách độc lập;

mỗi R<sup>A</sup> độc lập được chọn từ H, halo, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>2-6</sub> alkenyl, C<sub>2-6</sub> alkynyl, C<sub>1-6</sub> haloalkyl, C<sub>1-6</sub> haloalkoxy, Cy<sup>2</sup>, C<sub>3-10</sub> xycloalkyl-C<sub>1-4</sub> alkyl, heteroaryl-C<sub>1-4</sub> alkyl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl-C<sub>1-4</sub> alkyl 4-10 cạnh, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)OR<sup>a4</sup>, OC(O)R<sup>b4</sup>, OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(=NR<sup>e4</sup>)R<sup>b4</sup>, C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)R<sup>b4</sup>, S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, và S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, trong đó C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>2-6</sub> alkenyl, C<sub>2-6</sub> alkynyl, C<sub>3-10</sub> xycloalkyl-C<sub>1-4</sub> alkyl, heteroaryl-C<sub>1-4</sub> alkyl 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C<sub>1-4</sub> alkyl 4-10 cạnh nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C<sub>1-6</sub> haloalkyl, C<sub>1-6</sub> haloalkoxy, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)OR<sup>a4</sup>, OC(O)R<sup>b4</sup>, OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(=NR<sup>e4</sup>)R<sup>b4</sup>, C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)R<sup>b4</sup>, S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, và S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>;

mỗi R<sup>B</sup> độc lập được chọn từ H, halo, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>2-6</sub> alkenyl, C<sub>2-6</sub> alkynyl, C<sub>1-6</sub> haloalkyl, C<sub>1-6</sub> haloalkoxy, Cy<sup>3</sup>, C<sub>3-10</sub> xycloalkyl-C<sub>1-4</sub> alkyl, heteroaryl-C<sub>1-4</sub> alkyl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl-C<sub>1-4</sub> alkyl 4-10 cạnh, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>, OC(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)R<sup>b5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>,

$\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$ , và  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ , trong đó  $\text{C}_{1-6}$  alkyl,  $\text{C}_{2-6}$  alkenyl,  $\text{C}_{2-6}$  alkynyl,  $\text{C}_{3-10}$  xycloalkyl- $\text{C}_{1-4}$  alkyl, heteroaryl- $\text{C}_{1-4}$  alkyl 5-10 cạnh và heteroxycloalkyl- $\text{C}_{1-4}$  alkyl 4-10 cạnh nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo,  $\text{C}_{1-6}$  haloalkyl, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OR}^{\text{a5}}$ ,  $\text{SR}^{\text{a5}}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$ , và  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ;

mỗi  $\text{Cy}^1$ ,  $\text{Cy}^2$ ,  $\text{Cy}^3$ , và  $\text{Cy}^4$  độc lập được chọn từ  $\text{C}_{6-10}$  aryl,  $\text{C}_{3-10}$  xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, mỗi nhóm trong số đó tùy ý được thế bởi 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ  $\text{R}^{\text{Cy}}$ ;

mỗi  $\text{R}^{\text{Cy}}$  độc lập được chọn từ H, halo,  $\text{C}_{1-4}$  alkyl,  $\text{C}_{1-4}$  haloalkyl,  $\text{C}_{1-4}$  xyanoalkyl,  $\text{C}_{2-6}$  alkenyl,  $\text{C}_{2-6}$  alkynyl, phenyl,  $\text{C}_{3-7}$  xycloalkyl, heteroaryl 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, phenyl- $\text{C}_{1-4}$  alkyl-,  $\text{C}_{3-7}$  xycloalkyl- $\text{C}_{1-4}$  alkyl-, (heteroaryl 5-6 cạnh)- $\text{C}_{1-4}$  alkyl-, (heteroxycloalkyl 4-7 cạnh)- $\text{C}_{1-4}$  alkyl-, oxo, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OR}^{\text{a4}}$ ,  $\text{SR}^{\text{a4}}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ ,  $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e4}})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e4}})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$ , và  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ , trong đó  $\text{C}_{1-4}$  alkyl,  $\text{C}_{2-6}$  alkenyl,  $\text{C}_{2-6}$  alkynyl, phenyl,  $\text{C}_{3-7}$  xycloalkyl, heteroaryl 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, phenyl- $\text{C}_{1-4}$  alkyl-,  $\text{C}_{3-7}$  xycloalkyl- $\text{C}_{1-4}$  alkyl-, (heteroaryl 5-6 cạnh)- $\text{C}_{1-4}$  alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-7 cạnh)- $\text{C}_{1-4}$  alkyl- nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ  $\text{C}_{1-6}$  alkyl,  $\text{C}_{1-4}$  haloalkyl,  $\text{C}_{1-6}$  xyanoalkyl, halo, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OR}^{\text{a4}}$ ,  $\text{SR}^{\text{a4}}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ ,  $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e4}})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e4}})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$ , và  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ ;

mỗi  $\text{R}^{\text{a1}}$ ,  $\text{R}^{\text{b1}}$ ,  $\text{R}^{\text{c1}}$ , và  $\text{R}^{\text{d1}}$  độc lập được chọn từ H,  $\text{C}_{1-6}$  alkyl,  $\text{C}_{1-4}$  haloalkyl,  $\text{C}_{2-6}$  alkenyl,  $\text{C}_{2-6}$  alkynyl,  $\text{C}_{6-10}$  aryl,  $\text{C}_{3-10}$  xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh,  $\text{C}_{6-10}$  aryl- $\text{C}_{1-4}$  alkyl-,  $\text{C}_{3-10}$  xycloalkyl- $\text{C}_{1-4}$  alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- $\text{C}_{1-4}$  alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- $\text{C}_{1-4}$  alkyl-, trong đó  $\text{C}_{1-6}$  alkyl,  $\text{C}_{2-6}$  alkenyl,  $\text{C}_{2-6}$  alkynyl,  $\text{C}_{6-10}$  aryl,  $\text{C}_{3-10}$  xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh,  $\text{C}_{6-10}$

10 aryl-C<sub>1-4</sub> alkyl-, C<sub>3-10</sub> xycloalkyl-C<sub>1-4</sub> alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)-C<sub>1-4</sub> alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)-C<sub>1-4</sub> alkyl- nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, C<sub>1-4</sub> xyanoalkyl, halo, CN, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>, OC(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)R<sup>b5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)R<sup>b5</sup>, S(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, và S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>;

hoặc R<sup>c1</sup> và R<sup>d1</sup> bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>3-7</sub> xycloalkyl, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, C<sub>6-10</sub> aryl, heteroaryl 5-6 cạnh, C<sub>1-6</sub> haloalkyl, halo CN, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>, OC(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)R<sup>b5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)R<sup>b5</sup>, S(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, và S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, trong đó C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>3-7</sub> xycloalkyl, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, C<sub>6-10</sub> aryl, và heteroaryl 5-6 cạnh nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, C<sub>1-4</sub> xyanoalkyl, CN, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>, OC(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)R<sup>b5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)R<sup>b5</sup>, S(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, và S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>;

mỗi R<sup>a2</sup>, R<sup>b2</sup>, R<sup>c2</sup>, và R<sup>d2</sup> độc lập được chọn từ H, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, C<sub>2-6</sub> alkenyl, C<sub>2-6</sub> alkynyl, C<sub>6-10</sub> aryl, C<sub>3-10</sub> xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C<sub>6-10</sub> aryl-C<sub>1-4</sub> alkyl-, C<sub>3-10</sub> xycloalkyl-C<sub>1-4</sub> alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)-C<sub>1-4</sub> alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)-C<sub>1-4</sub> alkyl-, trong đó C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>2-6</sub> alkenyl, C<sub>2-6</sub> alkynyl, C<sub>6-10</sub> aryl, C<sub>3-10</sub> xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, C<sub>6-10</sub> aryl-C<sub>1-4</sub> alkyl-, C<sub>3-10</sub> xycloalkyl-C<sub>1-4</sub> alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)-C<sub>1-4</sub> alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)-C<sub>1-4</sub> alkyl- nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, C<sub>1-4</sub> xyanoalkyl, halo, CN, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>, OC(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)R<sup>b5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>,

$\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$ , và  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ;

hoặc  $\text{R}^{\text{c2}}$  và  $\text{R}^{\text{d2}}$  bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ  $\text{C}_{1-6}$  alkyl,  $\text{C}_{3-7}$  xycloalkyl, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, phenyl, heteroaryl 5-6 cạnh,  $\text{C}_{1-6}$  haloalkyl, halo, CN,  $\text{OR}^{\text{a5}}$ ,  $\text{SR}^{\text{a5}}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$ , và  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ , trong đó  $\text{C}_{1-6}$  alkyl,  $\text{C}_{3-7}$  xycloalkyl, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, phenyl, và heteroaryl 5-6 cạnh nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo,  $\text{C}_{1-4}$  alkyl,  $\text{C}_{1-4}$  haloalkyl,  $\text{C}_{1-4}$  xyanoalkyl, CN,  $\text{OR}^{\text{a5}}$ ,  $\text{SR}^{\text{a5}}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$ , và  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ;

mỗi  $\text{R}^{\text{a3}}$ ,  $\text{R}^{\text{b3}}$ ,  $\text{R}^{\text{c3}}$ , và  $\text{R}^{\text{d3}}$  độc lập được chọn từ H,  $\text{C}_{1-6}$  alkyl,  $\text{C}_{1-4}$  haloalkyl,  $\text{C}_{2-6}$  alkenyl,  $\text{C}_{2-6}$  alkynyl,  $\text{C}_{6-10}$  aryl,  $\text{C}_{3-10}$  xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh,  $\text{C}_{6-10}$  aryl- $\text{C}_{1-4}$  alkyl-,  $\text{C}_{3-10}$  xycloalkyl- $\text{C}_{1-4}$  alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- $\text{C}_{1-4}$  alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- $\text{C}_{1-4}$  alkyl-, trong đó  $\text{C}_{1-6}$  alkyl,  $\text{C}_{2-6}$  alkenyl,  $\text{C}_{2-6}$  alkynyl,  $\text{C}_{6-10}$  aryl,  $\text{C}_{3-10}$  xycloalkyl, heteroaryl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl 4-10 cạnh,  $\text{C}_{6-10}$  aryl- $\text{C}_{1-4}$  alkyl-,  $\text{C}_{3-10}$  xycloalkyl- $\text{C}_{1-4}$  alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- $\text{C}_{1-4}$  alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- $\text{C}_{1-4}$  alkyl- nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ  $\text{C}_{1-4}$  alkyl,  $\text{C}_{1-4}$  haloalkyl,  $\text{C}_{1-4}$  xyanoalkyl, halo, CN,  $\text{OR}^{\text{a5}}$ ,  $\text{SR}^{\text{a5}}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$ , và  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ;

hoặc  $\text{R}^{\text{c3}}$  và  $\text{R}^{\text{d3}}$  bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ  $\text{C}_{1-6}$  alkyl,  $\text{C}_{3-7}$  xycloalkyl, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, phenyl,

heteroaryl 5-6 cạnh, C<sub>1-6</sub> haloalkyl, halo, CN, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>, OC(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)R<sup>b5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)R<sup>b5</sup>, S(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, và S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, trong đó C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>3-7</sub> xycloalkyl, heteroxycloalkyl 4-7 cạnh, phenyl, và heteroaryl 5-6 cạnh nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, C<sub>1-4</sub> xyanoalkyl, CN, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>, OC(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)R<sup>b5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)R<sup>b5</sup>, S(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, và S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>;

mỗi R<sup>a4</sup>, R<sup>b4</sup>, R<sup>c4</sup>, và R<sup>d4</sup> độc lập được chọn từ H, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, C<sub>2-6</sub> alkenyl, và C<sub>2-6</sub> alkynyl, trong đó C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>2-6</sub> alkenyl, và C<sub>2-6</sub> alkynyl nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, C<sub>1-4</sub> xyanoalkyl, halo, CN, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>, OC(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)R<sup>b5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)R<sup>b5</sup>, S(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, và S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>;

hoặc R<sup>c4</sup> và R<sup>d4</sup> bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> haloalkyl, halo, CN, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>, OC(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)R<sup>b5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)R<sup>b5</sup>, S(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, và S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>;

mỗi R<sup>a5</sup>, R<sup>b5</sup>, R<sup>c5</sup>, và R<sup>d5</sup> độc lập được chọn từ H, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, C<sub>2-4</sub> alkenyl, và C<sub>2-4</sub> alkynyl, trong đó C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>2-4</sub> alkenyl, và C<sub>2-4</sub> alkynyl nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> alkoxy, C<sub>1-4</sub> alkylthio, C<sub>1-4</sub> alkylamino, di(C<sub>1-4</sub> alkyl)amino, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, và C<sub>1-4</sub> haloalkoxy;

mỗi R<sup>e1</sup>, R<sup>e2</sup>, R<sup>e3</sup>, R<sup>e4</sup>, và R<sup>e5</sup> độc lập được chọn từ H, C<sub>1-4</sub> alkyl, và CN;

chỉ số dưới m là 1 hoặc 2; và

chỉ số dưới n là 1, 2, 3 hoặc 4.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó mỗi nhóm Y và Z là CH.
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó vòng A là C<sub>6-10</sub> aryl, heteroaryl 5-10 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl 4-10 cạnh, trong đó heteroaryl 5-10 cạnh hoặc heteroxycloalkyl 4-10 cạnh của vòng A mỗi nhóm có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng được chọn từ N, O, và S, trong đó N hoặc S tùy ý được oxy hóa; và trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl 4-10 cạnh tùy ý được thế bởi oxo để tạo ra nhóm carbonyl.
4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó vòng A là C<sub>6-10</sub> aryl.
5. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó vòng A là phenyl.
6. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó vòng A là heteroaryl 5-10 cạnh.
7. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó vòng A là pyridyl, 1H-indazolyl, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridinyl, hoặc 1H-benzo[d]imidazolyl.
8. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó vòng A là pyridyl.
9. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó vòng A là heteroxycloalkyl 4-10 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng được chọn từ N, O, và S, trong đó N hoặc S tùy ý được oxy hóa, và trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng tùy ý được thế bởi oxo để tạo ra nhóm carbonyl.
10. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó vòng A là 2-oxo-2,3-dihydro-1H-indolyl; 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazolyl; 3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazinyl; 3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazinyl; 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, 3-metyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin-7-yl; 2-oxo-2,3-dihydro-1H-

benzimidazolyl; 1H-benzimidazolyl; 2-oxo-2,3-dihydro[1,3]oxazolo[4,5-b]pyridinyl, hoặc 2,3-dihydro-1-benzofuranyl.

11. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó vòng A là 2-oxo-2,3-dihydro-1H-indolyl; 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazolyl; 3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazinyl; 3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazinyl; hoặc 2,3-dihydro-1-benzofuranyl.

12. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó vòng A là phenyl; 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin; 2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl; 5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl; 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-yl; pyridyl; 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazolyl; 1,3-benzothiazol-5-yl; 2,3-dihydro-1H-inden-5-yl; 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridinyl; 8-quinoxalin-6-yl; 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl; hoặc 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridinyl.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-12, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó  $R^3$ , ở mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ  $Cy^2$ ,  $C_{1-6}$  alkyl, CN,  $OR^{a2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ , và  $NR^{c2}R^{d2}$ ; trong đó  $C_{1-6}$  alkyl tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ  $Cy^2$ ,  $C(O)R^{b2}$ , và  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ .

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-12, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó hai nhóm thế  $R^3$  kề nhau trên vòng A cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành vòng heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ, vòng  $C_{3-6}$  xycloalkyl ngưng tụ, hoặc vòng heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ, mỗi nhóm trong số đó tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế  $R^A$  được chọn một cách độc lập; trong đó cacbon trên vòng của vòng heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ hoặc vòng  $C_{3-6}$  xycloalkyl ngưng tụ tùy ý được thay thế bởi nhóm carbonyl;

theo cách khác, hai nhóm thế  $R^A$  được gắn vào cùng một cacbon của heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ hoặc  $C_{3-6}$  xycloalkyl ngưng tụ cùng nhau tạo thành  $C_{3-6}$  xycloalkyl hoặc vòng heteroxycloalkyl 4 đến 7 cạnh.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-12, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó hai nhóm thế  $R^3$  kề nhau trên vòng A cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành vòng ngưng tụ được chọn từ 1-metylpyrolidin, 4-metyl-3-oxo-

morpholin, 1-metylimidazol, 1-metylpiperidin, 1-metyl-2-oxopyrolidin, và 1-metylpyrazol, mỗi nhóm trong số đó tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế  $R^A$ .

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-12, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó  $R^3$  là  $C_{1-6}$  alkyl, halo,  $C_{1-6}$  hydroxyalkyl,  $C_{1-6}$  haloalkyl, CN,  $OR^{a2}$ , 1-pyrolidinyl, 2-oxo-1-pyrolidinyl,  $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ ,  $-(C_{1-6} \text{ alkyl})-NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ , piperazinylmetyl, 4-metylpiperazinylmetyl, piperidinyl, morpholinyl, 4-metylpiperazinylcarbonylmetyl, morpholinylmetyl, hoặc 3-xyano-1-pyrolidinyl.

17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-12, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó  $R^3$  là  $C_{1-6}$  alkyl, CN,  $OR^{a2}$ , 1-pyrolidinyl, 2-oxo-1-pyrolidinyl,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ , piperazinylmetyl, 4-metylpiperazinylmetyl, piperidinyl, morpholinyl, 4-metylpiperazinylcarbonylmetyl, morpholinylmetyl, hoặc 3-xyano-1-pyrolidinyl.

18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-12, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó  $R^3$  là, ở mỗi trường hợp, CN, F, hydroxymetyl,  $(CH_3O)C(O)N(CH_3)-$ ,  $(CH_3O)C(O)N(CH_3)$ -metyl, diflorometyl, amino, metyl, metoxy, 1-pyrolidinyl, 2-oxo-1-pyrolidinyl,  $-C(O)N(CH_3)_2$ , dimethylamino, 4-metylpiperazinylmetyl, morpholinyl, 4-metylpiperazinylcarbonylmetyl, morpholinylmetyl, morpholinoetyl, hoặc 3-xyano-1-pyrolidinylmetyl.

19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-12, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó  $R^3$  là, ở mỗi trường hợp, CN, metyl, metoxy, 1-pyrolidinyl, 2-oxo-1-pyrolidinyl,  $-C(O)N(CH_3)_2$ , dimethylamino, 4-metylpiperazinylmetyl, morpholinyl, 4-metylpiperazinylcarbonylmetyl, morpholinylmetyl, morpholinoetyl, hoặc 3-xyano-1-pyrolidinylmetyl.

20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-12, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó  $R^3$  là, ở mỗi trường hợp, CN, F, hydroxymetyl,  $(CH_3O)C(O)N(CH_3)-$ ,  $(CH_3O)C(O)N(CH_3)$ -metyl, diflorometyl, metyl, metoxy,  $-C(O)N(CH_3)_2$ , dimethylamino, morpholinylmetyl,  $(CH_3)S(O_2)N(CH_3)$ -metyl,  $(CH_3)_2NC(O)N(CH_3)$ -metyl, Cl, 1-hydroxyetyl, metoxymetyl, isopropyl, etyl,  $(CH_3)S(O_2)N(CH_3)-$ , hoặc etoxy.

21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-20, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó  $R^1$  là  $-L^1-R^6$  hoặc  $-L^2-NR^7R^8$ .

22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-20, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó  $R^1$  là  $-L^2-NR^7R^8$ , trong đó  $L^2$  là liên kết,  $-C(O)-$ ,  $-C_{1-4}$  alkylen-,  $-O-C_{1-4}$  alkylen-,  $-C_{1-4}$  alkylen- $O-$ ,  $-C_{1-4}$  alkylen- $NH-$ , hoặc  $-NH-C_{1-4}$  alkylen-.

23. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-20, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó  $R^1$  là  $OR^{a1}$ .

24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-20, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó  $R^1$  là  $OR^{a1}$ , trong đó  $R^{a1}$  được chọn độc lập từ  $C_{6-10}$  aryl- $C_{1-4}$  alkyl-,  $C_{3-10}$  xycloalkyl- $C_{1-4}$  alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- $C_{1-4}$  alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- $C_{1-4}$  alkyl-, trong đó mỗi  $C_{6-10}$  aryl- $C_{1-4}$  alkyl-,  $C_{3-10}$  xycloalkyl- $C_{1-4}$  alkyl-, (heteroaryl 5-10 cạnh)- $C_{1-4}$  alkyl-, và (heteroxycloalkyl 4-10 cạnh)- $C_{1-4}$  alkyl- tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế được chọn độc lập từ  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  haloalkyl,  $C_{1-4}$  xyanoalkyl, halo, CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(=NR^{e5})R^{b5}$ ,  $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ , và  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ .

25. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-20, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó  $R^1$  là  $OR^{a1}$ , trong đó  $R^{a1}$  được chọn độc lập từ  $C_{6-10}$  aryl-metylen-,  $C_{3-10}$  xycloalkyl-metylen-, heteroaryl-metylen 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl-metylen 4-10 cạnh, trong đó mỗi  $C_{6-10}$  aryl-metylen-,  $C_{3-10}$  xycloalkyl-metylen-, heteroaryl-metylen 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl-metylen 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế được chọn độc lập từ  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  haloalkyl,  $C_{1-4}$  xyanoalkyl, halo, CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(=NR^{e5})R^{b5}$ ,  $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ , và  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ .

26. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-20, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó  $R^1$  là  $OR^{a1}$ , trong đó  $R^{a1}$  là heteroxycloalkyl-metylen 4-10 cạnh, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế được chọn độc lập từ  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  haloalkyl,  $C_{1-4}$  xyanoalkyl, halo, CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(=NR^{e5})R^{b5}$ ,

$C(=NR^{c5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^{c5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ , và  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ .

27. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-20, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó  $R^1$  là (1-methylpiperidin-3-yl)metoxy, (1-ethylpiperidin-3-yl)metoxy, (2-xyanoethylpiperidin-3-yl)metoxy, (2-hydroxyethylpiperidin-3-yl)metoxy, (2-methoxyethylpiperidin-3-yl)metoxy, 4-dimethylaminopiperidin-1-yl, 3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl, 7-methyl-2,7-diazaspiro[4.4]non-2-yl, hoặc (1-methylpyrrolidin-3-yl)metoxy.

28. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-20, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó  $R^1$  là (1-methylpiperidin-3-yl)metoxy hoặc (1-methylpyrrolidin-3-yl)metoxy.

29. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-20, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó  $R^1$  là (1-methylpiperidin-3-yl)metoxy, (1-ethylpiperidin-3-yl)metoxy, (2-xyanoethylpiperidin-3-yl)metoxy, 4-dimethylaminopiperidin-1-yl, 3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl, (2-hydroxypropylpiperidin-3-yl)metoxy, hoặc 2-hydroxy-2-methylpropylpiperidin-3-yl]metoxy.

30. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-29, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó  $R^2$  là H.

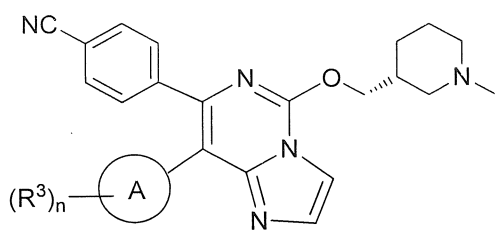
31. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-30, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó  $R^4$  là H.

32. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-31, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó  $R^5$  là H.

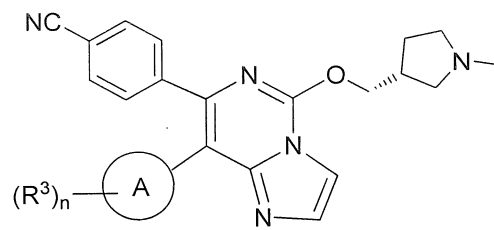
33. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-32, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó m là 1.

34. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-33, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó n là 1.

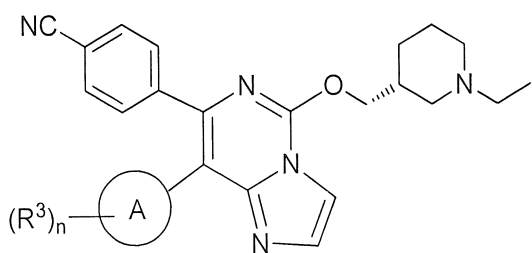
35. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-20 và 34, có Công thức IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, hoặc IVf:



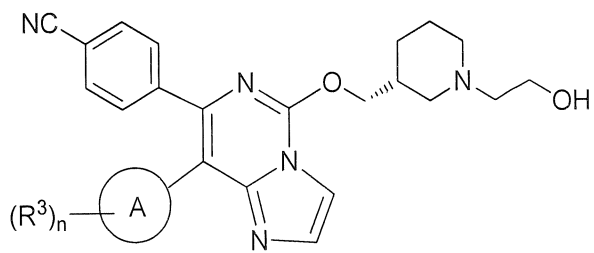
IVa



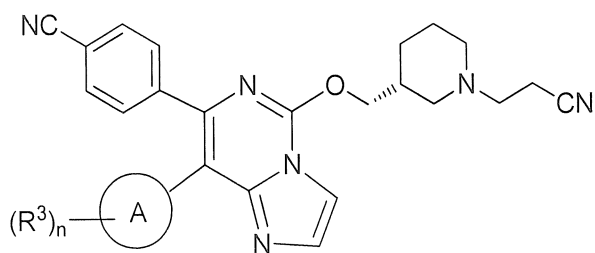
IVb



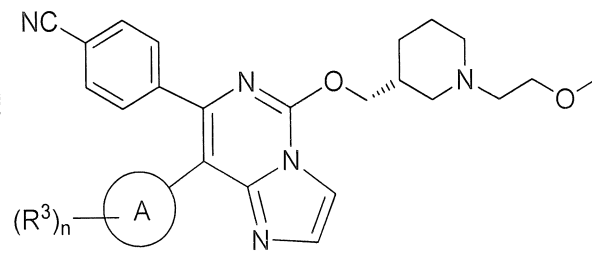
IVc



IVd



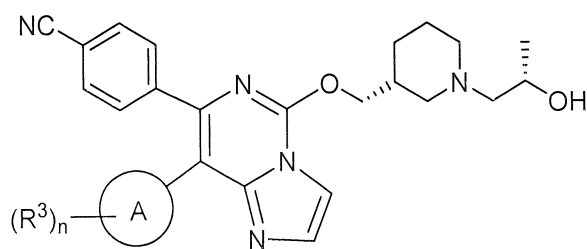
IVe



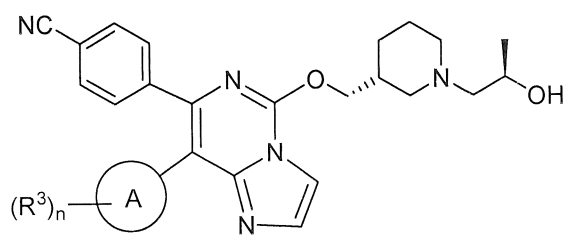
IVf

hoặc muối dược dụng của chúng.

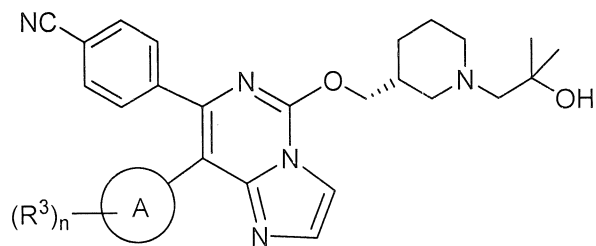
36. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-20 và 34, có Công thức IVg, IVh, hoặc IVi:



IVg



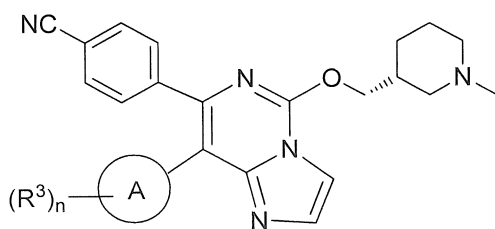
IVh



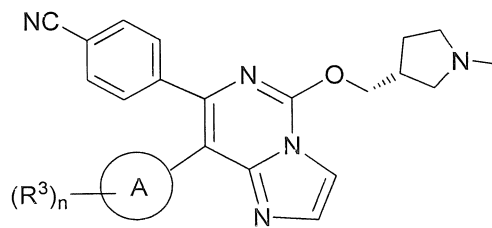
IVi

hoặc muối dược dụng của chúng.

37. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-20 và 34, có Công thức IVa hoặc IVb:



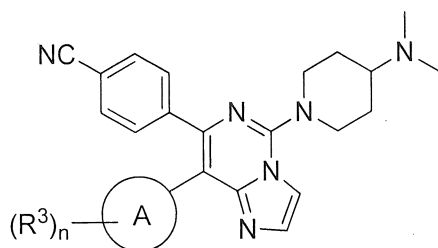
IVa



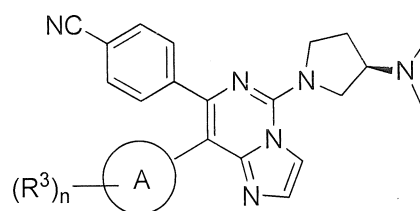
IVb

hoặc muối dược dụng của chúng.

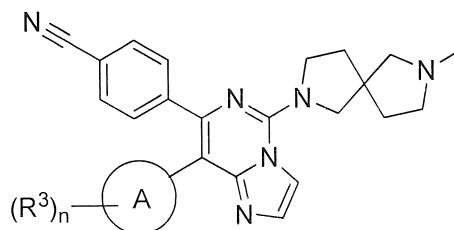
38. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-20 và 34, có Công thức VIa, VIb, hoặc VIc:



VIa



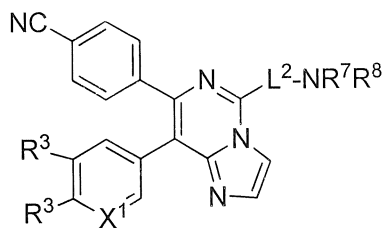
VIb



VIc

hoặc muối dược dụng của chúng.

39. Hợp chất theo điểm 1, có Công thức V:



V

hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

hai nhóm thế  $R^3$  cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành vòng heteroxycloalkyl 5 cạnh ngưng tụ hoặc vòng heteroaryl 5 cạnh ngưng tụ, mỗi nhóm trong số đó tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế  $R^A$  được chọn một cách độc lập, trong đó cacbon trên vòng của vòng heteroxycloalkyl 5 cạnh ngưng tụ tùy ý được thay thế bởi nhóm carbonyl;

$X^1$  là N hoặc CH;

$L^2$  là liên kết hoặc O-C<sub>1-4</sub> alkylen; và

$R^7$  và  $R^8$  cùng với nguyên tử ni-tơ mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành vòng heteroxycloalkyl 4 đến 7 cạnh có 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N và S ngoài nguyên tử ni-tơ được nối với  $R^7$  và  $R^8$ , trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bởi 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế  $R^B$  được chọn một cách độc lập.

40. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó hợp chất được chọn từ:

4-(8-(4-metylphenyl)-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-(8-(4-metylphenyl)-5-{[(3R)-1-metylpyrrolidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-(8-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-(8-[6-(dimetylamino)pyridin-3-yl]-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-[5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}-8-(6-pyrrolidin-1-ylpyridin-3-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-(8-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-(8-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-(8-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-(8-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl}-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-(8-{4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-oxoethyl]phenyl}-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-{5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}-8-[4-(2-morpholin-4-ylethyl)phenyl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril,

4-{5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}-8-[4-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril,

(3S)-1-[4-(7-(4-xyanophenyl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl)benzyl]pyrrolidin-3-carbonitril,

4-(8-(4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-7-yl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-(8-(4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-{5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}-8-[6-(2-oxopyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril,

4-(8-(1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-(8-(1-methyl-1H-indazol-6-yl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-[5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}-8-(1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

5-(7-(4-xyanophenyl)-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl)-N,N-dimetyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-carboxamit,

4-(8-[6-(dimetylamino)pyridin-3-yl]-5-{[(3R)-1-metylpyrolidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-[5-{[(3R)-1-metylpyrolidin-3-yl]metoxy}-8-(6-pyrolidin-1-ylpyridin-3-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-(8-(1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-5-{[(3R)-1-metylpyrolidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-(8-(4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-7-yl)-5-{[(3R)-1-metylpyrolidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-(8-(1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-5-{[(3R)-1-metylpyrolidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-(8-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-5-{[(3R)-1-metylpyrolidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril, và

4-(8-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-5-{[(3R)-1-metylpyrolidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril.

41. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó hợp chất được chọn từ:

4-[5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}-8-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-[5-{[(3R)-1-etyl-piperidin-3-yl]metoxy}-8-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-(8-[3-flo-4-(hydroxymetyl)-5-metylphenyl]-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-(8-[3-flo-4-(hydroxymetyl)phenyl]-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-(8-[3,5-diflo-4-(hydroxymetyl)phenyl]-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-[5-{[(3R)-1-(2-cyanoethyl)piperidin-3-yl]methoxy}-8-(1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-[5-{[(3R)-1-(2-hydroxyethyl)piperidin-3-yl]methoxy}-8-(1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-(8-[4-(hydroxymethyl)-3-methylphenyl]-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-(8-[4-(hydroxymethyl)phenyl]-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-[5-[(3R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-8-(1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-[5-(7-methyl-2,7-diazaspiro[4.4]non-2-yl)-8-(1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

methyl [4-(7-(4-cyanophenyl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl)-2-florobenzyl]methylcarbamate,

4-[5-{[(3R)-1-(2-methoxyethyl)piperidin-3-yl]methoxy}-8-(1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-(8-(3-amino-1-methyl-1H-indazol-5-yl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-(8-(3-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin-7-yl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-(8-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-(8-(5-fluoro-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(6-metoxypyridin-3-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(5-floro-6-metoxypyridin-3-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-{5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-[6-(2-oxopyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril,

4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-{8-[2-(diflorometyl)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]-5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril,

4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(6-metoxy-5-metylpyridin-3-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(5-floro-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-[5-{[(3R)-1-etyl]piperidin-3-yl]metoxy}-8-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-[5-{[(3R)-1-(2-hydroxyetyl)piperidin-3-yl]metoxy}-8-(6-metoxypyridin-3-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-(8-(5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)-5-{[(3R)-1-(2-hydroxyetyl)piperidin-3-yl]metoxy})imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(4-flo-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-(8-(4-flo-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-5-{[(3R)-1-metyl]piperidin-3-yl]metoxy})imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro[1,3]oxazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-(8-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro[1,3]oxazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(1,2-dimethyl-1H-benzimidazol-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-(8-[2-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-(8-(1,2-dimethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

5-{7-(4-cyanophenyl)-5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl}-2-methylnicotinonitril,

methyl (5-{7-(4-cyanophenyl)-5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl}pyridin-2-yl)methylcarbamate,

4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(5,6-dimethylpyridin-3-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-(8-(6-methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

5-(7-(4-cyanophenyl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl)-2-methylnicotinonitril,

4-(8-[3-(hydroxymethyl)-4-methylphenyl]-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-(8-[2-(hydroxymethyl)-4-methylphenyl]-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-[5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}-8-(6-methylpyridin-3-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-(8-(5-fluoro-6-methylpyridin-3-yl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril, và

metyl [4-(7-(4-xyanophenyl)-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl)-2-florophenyl]metylcarbamat.

42. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó hợp chất được chọn từ:

7-(7-(4-xyanophenyl)-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl)-N,N-dimetyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-carboxamit,

4-(8-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-[5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}-8-(8-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-(8-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-yl)-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-(8-[3-flo-4-(morpholin-4-ylmetyl)phenyl]-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-[5-{[(3R)-1-(2-xyanoetyl)piperidin-3-yl]metoxy}-8-(5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-{8-[6-(dimetylamino)-5-floropyridin-3-yl]-5-[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril,

4-[5-{[(3R)-1-(2-xyanoetyl)piperidin-3-yl]metoxy}-8-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

N-[4-(7-(4-xyanophenyl)-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl)-2-florobenzyl]-N-metylmetansulfonamit,

N-[4-(7-(4-xyanophenyl)-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl)-2-florobenzyl]-N,N',N'-trimetylure,

N-[4-(7-(4-xyanophenyl)-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl)benzyl]-N,N',N'-trimetylure,

metyl [4-(7-(4-xyanophenyl)-5-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}

imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl)benzyl]methylcarbamate,

4-(8-(5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-{5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-[3-floro-4-(hydroxymethyl)-5-methylphenyl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril,

4-{8-[3,5-diflo-4-(hydroxymethyl)phenyl]-5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril,

4-{5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-[4-(hydroxymethyl)-3-methylphenyl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril,

4-(8-(5-clo-6-methylpyridin-3-yl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-(8-[3-(1-hydroxyethyl)-4-methylphenyl]-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-(8-[4-(methoxymethyl)phenyl]-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-(8-[2-flo-4-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

5-(7-(4-xyanophenyl)-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl)-2-methylbenzonitril,

N-(4-{7-(4-xyanophenyl)-5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl}-2-florobenzyl)-N,N',N'-trimethylurea,

4-{5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-[3-flo-4-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril,

4-{5-{[(3R)-1-ethylpiperidin-3-yl]methoxy}-8-[3-(hydroxymethyl)-4-methylphenyl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril,

4-{5-[(3R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-8-[3-(hydroxymethyl)-4-methylphenyl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril,

4-(8-[3-clo-4-(hydroxymethyl)phenyl]-5-{[(3R)-1-methylpiperidin-3-

yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-{5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-[3-(hydroxymetyl)-4-methylphenyl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril,

4-{8-(5-clo-6-metylpyridin-3-yl)-5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril,

4-{8-(5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)-5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril,

5-{7-(4-xyanophenyl)-5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl}-2-metoxynicotinonitril,

metyl [5-(7-(4-xyanophenyl)-5-{[(3R)-1-metyl]piperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl)-2-metylphenyl]metylcarbammat,

4-(8-(6-etylpyridin-3-yl)-5-{[(3R)-1-metyl]piperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-(8-(6-isopropylpyridin-3-yl)-5-{[(3R)-1-metyl]piperidin-3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-{5-{[(3R)-1-etyl]piperidin-3-yl]metoxy}-8-[3-flo-4-(hydroxymetyl)-5-metylphenyl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril,

4-{5-[4-(3R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-8-[3-flo-4-(hydroxymetyl)-5-metylphenyl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril,

4-{5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-[2-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril,

4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(6-metylpyridin-3-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(5-flo-6-metylpyridin-3-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

metyl (4-{7-(4-xyanophenyl)-5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl}phenyl)metylcarbammat,

N-(5-{7-(4-xyanophenyl)-5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]imidazo[1,

2-c]pyrimidin-8-yl}pyridin-2-yl)-N-methylmetansulfonamit,

metyl (4-{7-(4-xyanophenyl)-5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]imidazo  
[1,2-c]pyrimidin-8-yl}-2-florophenyl)methylcarbamit,

4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(6-etoxypyridin-3-yl)imidazo[1,  
2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(6-isopropylpyridin-3-  
yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-{5-[(3R)-1-ethylpiperidin-3-yl]metoxy}-8-[2-(hydroxymetyl)-4-  
methylphenyl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril,

4-{8-(1,3-benzothiazol-5-yl)-5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-  
yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril,

4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-  
inden-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-  
inden-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-(8-(3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-5-[(3R)-1-methylpiperidin-  
3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-(8-(2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-5-[(3R)-1-methylpiperidin-  
3-yl]metoxy}imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)benzonitril,

4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(1-metyl-1H-pyrrolo[2,3-  
b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-{5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-quinoxalin-6-ylimidazo[1,2-  
c]pyrimidin-7-yl}benzonitril,

4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(4-floro-1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-  
dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(7-floro-1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-  
dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(6-floro-1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-

dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-{8-[5-(diflorometyl)-6-metylpyridin-3-yl]-5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl}benzonitril,

4-[5-({(3R)-1-[(2R)-2-hydroxypropyl]piperidin-3-yl}metoxy)-8-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-[5-({(3R)-1-[(2S)-2-hydroxypropyl]piperidin-3-yl}metoxy)-8-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-[5-{{(3R)-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperidin-3-yl}metoxy}-8-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-[5-({(3R)-1-[(2R)-2-hydroxypropyl]piperidin-3-yl}metoxy)-8-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril,

4-[5-({(3R)-1-[(2S)-2-hydroxypropyl]piperidin-3-yl}metoxy)-8-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril, và

4-[5-{{(3R)-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperidin-3-yl}metoxy}-8-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril.

43. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril, hoặc muối được dụng của nó.

44. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 4-[5-[(3R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-8-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril, hoặc muối được dụng của nó.

45. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 4-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-8-(1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl]benzonitril, hoặc muối dược dụng của nó.

46. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-45, hoặc muối dược dụng của chúng, và ít nhất một chất mang dược dụng.

47. Phương pháp ức chế demetylaza-1 đặc hiệu đối với lyzin (LSD1), phương pháp này bao gồm việc cho hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-45, hoặc muối dược dụng của chúng, tiếp xúc *in vitro* với LSD1.

## Danh mục trình tự

<110> Incyte Corporation

<120> HỢP CHẤT DỊ VÒNG LÀ CHẤT ỨC CHẾ LSD1, DƯỢC PHẨM VÀ PHƯƠNG  
PHÁP ỨC CHẾ LSD1 IN VITRO SỬ DỤNG HỢP CHẤT NÀY

<130> 20443-0401WO1

<150> US 62/183,906

<151> 24-06-2015

<150> US 62/142,717

<151> 03-04-2015

<160> 1

<170> FastSEQ cho Windows phiên bản 4.0

<210> 1

<211> 24

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> peptit tổng hợp

<220>

<221> METYL HÓA

<222> 4

<400> 1

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Arg | Thr | Lys | Gln | Thr | Ala | Arg | Lys | Ser | Thr | Gly | Gly | Lys | Ala | Pro |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Arg | Lys | Gln | Leu | Ala | Gly | Gly | Lys |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |