(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) **1-0038366**

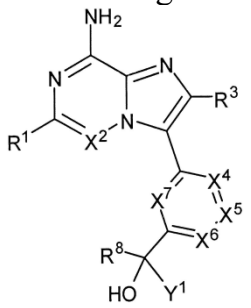
(51)[2020.01] **C07D 487/04**; A61K 31/4985; A61P 35/00; A61K 31/495; A61P 25/28

(13) **B**

(21) 1-2020-02724 (22) 17/10/2018
(86) PCT/US2018/056311 17/10/2018 (87) WO2019/079469 25/04/2019
(30) 62/574,057 18/10/2017 US; 62/608,897 21/12/2017 US; 62/727,316 05/09/2018 US
(45) 25/01/2024 430 (43) 25/12/2020 393
(73) INCYTE CORPORATION (US)
1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, United States of America
(72) DOUTY, Brent (US); BUESKING, Andrew W. (US); BURNS, David M. (US); COMBS, Andrew P. (US); FALAHATPISHEH, Nikoo (US); JALLURI, Ravi Kumar (US); LEVY, Daniel (US); POLAM, Padmaja (US); SHAO, Lixin (CN); SHEPARD, Stacey (US); SHVARTSBART, Artem (US); SPARKS, Richard B. (US); YUE, Eddy W. (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT IMIDAZOL NGƯNG TỤ ĐƯỢC THẾ BỞI NHÓM HYDROXY BẬC BA DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ PI3K-GAMA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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



(I)

hoặc các muối dược dụng của các hợp chất này, là các chất ức chế PI3K-γ mà hữu dụng để điều trị các rối loạn như các bệnh tự miễn dịch, các bệnh ung thư, các bệnh tim mạch, và các bệnh thoái hóa thần kinh. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất các hợp chất rượu bậc ba điều biến hoạt tính của phosphoinositit 3-kinaza-gama (PI3Kγ) và hữu dụng trong điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính của PI3Kγ bao gồm, ví dụ như các bệnh tự miễn, bệnh ung thư, bệnh tim mạch và các bệnh thoái hóa thần kinh.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các phosphoinositit 3-kinaza (PI3K) thuộc họ lớn gồm các kinaza truyền tín hiệu lipit mà phosphoryl hóa phosphoinositit ở vị trí D3 của vòng inositol (Cantley, Science, 2002, 296(5573):1655-7). Các PI3K được chia thành ba nhóm (nhóm I, II và III) theo cấu trúc, tác dụng điều hòa và tính đặc hiệu đối với chất nền của chúng. Các PI3K Nhóm I, bao gồm PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ, và PI3Kδ, là họ gồm kinaza lipit và protein đặc hiệu kép mà xúc tác phản ứng phosphoryl hóa phosphatidylinosito-4,5-trisphosphat (PIP_2) dẫn đến tạo thành phosphatidylinosito-3,4,5-trisphosphat (PIP_3). PIP_3 có hoạt tính chức năng như phần tử mang thông tin thứ hai kiểm soát một số quy trình của tế bào, bao gồm quá trình tăng trưởng, sống sót, gắn kết và di chuyển. Cả bốn dạng đồng chức năng PI3K nhóm I đều tồn tại dưới dạng heterodime bao gồm tiểu đơn vị xúc tác (p110) và tiểu đơn vị điều hòa có liên quan chặt chẽ mà kiểm soát sự biểu hiện, hoạt tính và sự định vị dưới mức tế bào của chúng. PI3Kα, PI3Kβ, và PI3Kδ liên quan đến tiểu đơn vị điều hòa được gọi là p85 và được hoạt hóa bởi các yếu tố tăng trưởng và các xytokin thông qua cơ chế phụ thuộc kinaza tyrosin (Jimenez, và các đồng tác giả, J Biol Chem., 2002, 277(44):41556-62) trong khi PI3Kγ liên quan đến hai tiểu đơn vị điều hòa (p101 và p84) và quá trình hoạt hóa của nó là do sự hoạt hóa các thụ thể bắt cặp với G-protein gây ra (Brock, và các đồng tác giả, J Cell Biol., 2003, 160(1):89-99). PI3Kα và PI3Kβ được biểu hiện ở khắp nơi. Ngược lại, PI3Kγ and PI3Kδ chủ yếu được biểu hiện ở các bạch cầu (Vanhaesebroeck, và các đồng tác giả, Trends Biochem Sci., 2005, 30(4):194-204).

Sự biểu hiện của PI3Kγ chủ yếu bị hạn chế ở hệ tạo huyết, mặc dù nó cũng có thể được phát hiện ở mức độ thấp hơn ở nội mô, tim và não. Khử PI3Kγ hoặc khử kinaza ở

chuột là bình thường và có khả năng sinh sản và không có bất kỳ kiểu hình bất lợi nào. Phân tích ở mức độ tế bào chỉ ra rằng PI3Kγ là cần thiết để tạo ra các PtdIN (3,4,5)P3 được kích thích bởi phối tử GPCR, hóa ứng động và sự bùng nổ hô hấp trong bạch cầu trung tính. Các đại thực bào không biểu hiện PI3Kγ và các tế bào đuôi gai thể hiện sự giảm di chuyển về phía các chất hóa ứng động khác nhau. Các tế bào T thiếu PI3Kγ cho thấy sự sản xuất xytokin bị suy giảm để đáp ứng với kích thích chống CD3 hoặc Con A. PI3Kγ hoạt động xuôi dòng thụ thể A3A của adenosin là rất quan trọng đối với sự mất hạt liên tục của các tế bào mast gây ra bởi sự liên kết chéo FCεRI với IgE. PI3Kγ cũng rất cần thiết đối với sự sống sót của bạch cầu ái toan (Ruckle và các đồng tác giả, *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2006, *5*, 903-918).

Do mẫu hình biểu hiện độc đáo và các chức năng tế bào của nó, vai trò tiềm năng của PI3Kγ trong các mô hình bệnh tự miễn và viêm khác nhau đã được nghiên cứu với các công cụ di truyền và dược lý. Trong các mô hình bệnh hen suyễn và dị ứng, những con chuột PI3Kγ$^{-/-}$ hoặc chuột được điều trị bằng chất ức chế PI3Kγ cho thấy thiếu khả năng để tạo ra các phản ứng quá mẫn cảm tiếp xúc và quá mẫn cảm trì hoãn. Trong các mô hình này, PI3Kγ được chứng minh là rất quan trọng trong việc tuyển chọn bạch cầu trung tính và bạch cầu ái toan vào đường thở và sự mất hạt của các tế bào mast (ví dụ xem Laffargue và các đồng tác giả, *Immunity*, 2002, *16*, 441-451; Prete và các đồng tác giả, *The EMBO Journal,* 2004, *23*, 3505-3515; Pinho và các đồng tác giả, *L. Leukocyte Biology*, 2005, *77*, 800-810; Thomas và các đồng tác giả, *Eur. J. Immunol*. 2005, *35*, 1283-1291; Doukas và các đồng tác giả, *J. Pharmacol. Exp Ther*. 2009, *328*, 758-765).

Trong hai mô hình viêm tụy cấp tính khác nhau, sự cắt bỏ di truyền PI3Kγ làm giảm đáng kể mức độ tổn thương/hoại tử tế bào chùm nang và mức thâm nhiễm bạch cầu trung tính mà không có bất kỳ tác động nào đến chức năng tiết của tiểu thể tụy được phân lập (Lupia và các đồng tác giả, *Am. J. Pathology*, 2004, *165*, 2003-2011). Chuột PI3Kγ$^{-/-}$ phần lớn được bảo vệ trong bốn mô hình viêm khớp dạng thấp khác nhau (CIA, α-CII-IA, chuyển huyết thanh K/BxN và chuyển gen TNF) và sự ức chế PI3Kγ đã ngăn chặn sự tiến triển của viêm khớp và tổn thương ở các mô hình CIA và α-CII-IA ((ví dụ xem, Camps và các đồng tác giả, *Nat. Medicine*, 2005, *11*, 939-943; Randis và các đồng tác giả, *Eur. J. Immunol*, 2008, *38*, 1215-1224; Hayer và các đồng tác giả, *FASB J.*, 2009, 4288-4298). Trong mô hình chuột MRL-*lpr* của bệnh luput ban đỏ hệ thống ở người, sự ức chế PI3Kγ

làm giảm viêm cầu thận và kéo dài tuổi thọ (Barber và các đồng tác giả, *Nat. Medicine*, 2005, *9*, 933-935).

Có bằng chứng gợi ý rằng tình trạng viêm mạn tính do xâm nhiễm các tế bào tủy xương là thành phần then chốt trong quá trình tiến triển các bệnh thoái hóa thần kinh, như bệnh Alzheimer (AD) Giri và các đồng tác giả, Am. J. Physiol. Cell Physiol., 2005, 289, C264-C276; El Khoury và các đồng tác giả, Nat. Med., 2007, 13, 432-438). Tương tự với gợi ý này, việc ức chế PI3Kγ đã được chứng minh là làm giảm sự tích lũy các tế bào hình sao hoạt hóa và tiểu thần kinh đệm do Aβ(1-40) gây ra ở vùng đồi thị và ngăn chặn sự thiếu hụt bẩm sinh do peptit gây ra và rối loạn chức năng khớp thần kinh ở mô hình chuột mắc chứng AD (Passos và các đồng tác giả, Brain Behav. Immun. 2010, 24, 493-501). Việc ức chế hoặc sự thiếu hụt PI3Kγ cũng được chứng minh là trì hoãn sự khởi phát và làm giảm nhẹ các chứng trong bệnh viêm não tủy tự miễn thực nghiệm ở chuột, mô hình chuột của bệnh đa xơ cứng ở người, là một dạng khác của bệnh thoái hóa thần kinh (ví dụ xem, Rodrigues và các đồng tác giả, *J. Neuroimmunol.* 2010, *222*, 90-94; Berod và các đồng tác giả, *Euro. J. Immunol.* 2011, *41*, 833-844; Comerford và các đồng tác giả, *PLOS one*, 2012, *7*, e45095; Li và các đồng tác giả, *Neuroscience*, 2013, *253*, 89-99).

Viêm mãn tính đã được chính thức công nhận là một trong những dấu hiệu đặc trưng cho nhiều loại bệnh ung thư khác nhau. Theo đó, các thuốc kháng viêm chọn lọc đại diện cho một nhóm liệu pháp chống ung thư mới (Hanahan và Weinberg, *Cell*, 2011, *144*, 646-674). Vì PI3Kγ được báo cáo là trung gian cho các quá trình viêm khác nhau, vai trò của PI3Kγ là một đích ung thư miễn dịch cũng đã được nghiên cứu. Một nghiên cứu gần đây đã báo cáo rằng sự thiếu hụt PI3Kγ đã ngăn chặn sự phát triển khối u trong các mô hình cùng gen về ung thư phổi, ung thư tuyến tụy và u hắc sắc tố (LLC, PAN02 và B16). Việc ức chế và sự thiếu hụt PI3Kγ cũng ngăn chặn sự phát triển khối u trong mô hình ung thư vú tự phát Schmid và các đồng tác giả, *Cancer Cell*, 2011, *19*, 715-727). Một nghiên cứu khác đã báo cáo rằng sự thiếu hụt PI3Kγ có thể làm giảm nhẹ viêm và phát triển khối u ở các con chuột bị ung thư ruột kết liên quan đến viêm ruột kết (Gonzalez-Garcia và các đồng tác giả, *Gastroenterology*, 2010, *138*, 1373-1384). Kết quả phân tích cơ chế chi tiết chỉ ra rằng sự xâm nhiễm của khối u bởi các tế bào tủy $CD11b^+$ có thể gây viêm tiền tạo u tại các vị trí khối u và PI3Kγ trong các tế bào tủy là rất quan trọng trong việc làm trung gian truyền tín hiệu của các chất hóa ứng động khác nhau để mang các tế bào đến khối u

(Schmid và các đồng tác giả, *Cancer Cell*, 2011, *19*, 715-727). Các nghiên cứu khác gợi ý rằng PI3Kγ cũng cần thiết cho quá trình biệt hóa các tế bào tủy nguyên sơ thành các đại thực bào M2 tại các vị trí khối u. Các đại thực bào M2 thúc đẩy sinh trưởng và tiến triển khối u bằng cách tiết ra các yếu tố ức chế miễn dịch như arginaza 1, làm suy giảm vi môi trường khối u của arginin, do đó thúc đẩy sự chết của tế bào T và ức chế tế bào NK (Schmidt và các đồng tác giả, *Cancer Res.* 2012, *72 (Suppl 1: Abstract, 411*; Kaneda và các đồng tác giả, *Cancer Res., 74 (Suppl 19: Abstact 3650)*).

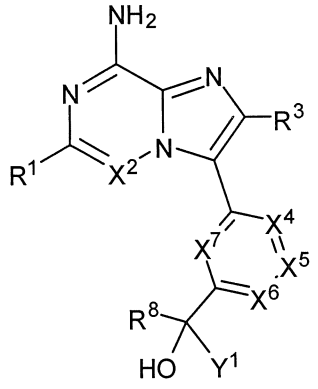
Ngoài vai trò tiềm năng trong việc thúc đẩy vi môi trường tiền tạo khối u, PI3Kγ có thể đóng vai trò trực tiếp trong các tế bào ung thư. PI3Kγ được báo cáo là cần thiết cho sự truyền tín hiệu từ gen gây ung thư *vGPCR* được mã hóa bởi herpevirut liên quan đến sacôm Kaposi và sự phát triển khối u trong mô hình chuột bị sacôm (Martin và các đồng tác giả, *Cancer Cell*, 2011, *19,* 805-813). PI3Kγ cũng được gợi ý là cần thiết cho sự tăng trưởng của T-ALL (Subramanjam và các đồng tác giả, *Cancer Cell,* 2012, *21*, 459-472), các tế bào PDAC và HCC (Falasca và Maffucci, *Frontiers in Physiology*, 2014, *5*, 1-10). Hơn nữa, trong một khảo sát về các đột biến điều khiển ở bệnh ung thư tuyến tụy, gen PI3Kγ đã được phát hiện là có chứa đột biến điều khiển được dự đoán có điểm số cao thứ hai (R839C) trong số nhóm các gen trước đây không được xác định là gen điều khiển trong ung thư tuyến tụy (Carter và các đồng tác giả, *Cancer Biol. Ther.* 2010, *10*, 582-587).

Cuối cùng, sự thiếu hụt PI3Kγ cũng đã được báo cáo là mang lại sự bảo vệ cho các động vật thí nghiệm trong các mô hình bệnh tim mạch khác nhau. Ví dụ, việc thiếu hụt PI3Kγ sẽ làm giảm sự co cơ trơn do sự tiết angiotensin gây ra và do đó, bảo vệ chuột khỏi bị tăng huyết áp do sự tiết angiotensin gây ra (Vecchione và các đồng tác giả, *J. Exp. Med.* 2005, 201, 1217-1228). Trong các mô hình bệnh nhồi máu cơ tim ở động vật, việc ức chế PI3Kγ cung cấp sự bảo vệ tim hiệu nghiệm, làm giảm sự phát triển của bệnh nhồi máu và bảo tồn chức năng cơ tim (Doukas và các đồng tác giả, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103, 19866-19871).

Vì những lý do này, cần phải phát triển các chất ức chế PI3Kγ mới mà có thể được sử dụng để điều trị các bệnh như ung thư, rối loạn tự miễn, và các bệnh viêm và tim. Đơn sáng chế này được nhắm mục đích đến nhu cầu này và các nhu cầu khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến, không kể các đối tượng khác, các hợp chất có Công thức (I):



(I)

hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, trong đó các thành phần cấu tạo được định nghĩa như sau.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm dược bao gồm hợp chất có Công thức (I), hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, và chất mang dược dụng.

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp ức chế hoạt tính của kinaza PI3Kγ bao gồm bước cho kinaza này tiếp xúc với hợp chất có Công thức (I), hoặc muối dược dụng của các hợp chất này.

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính bất thường của kinaza PI3Kγ ở bệnh nhân bằng cách cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu trị bệnh hợp chất có Công thức (I), hoặc muối dược dụng của các hợp chất này.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có Công thức (I), hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, để sử dụng trong phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này.

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng hợp chất có Công thức (I), hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, để điều chế dược phẩm để sử dụng trong phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện mẫu XRPD của Dạng tinh thể I của Ví dụ P1.

Fig. 2 thể hiện các kết quả của thí nghiệm DSC của Dạng tinh thể I của Ví dụ P1.

Fig. 3 thể hiện các kết quả của thí nghiệm TGA của Dạng tinh thể I của Ví dụ P1.

Fig. 4 thể hiện mẫu XRPD của Dạng tinh thể II của Ví dụ P2.

Fig. 5 thể hiện các kết quả của thí nghiệm DSC của Dạng tinh thể II của Ví dụ P2.

Fig. 6 thể hiện các kết quả của thí nghiệm TGA của Dạng tinh thể II của Ví dụ P2.

Fig. 7 thể hiện mẫu XRPD của Dạng tinh thể III trong Ví dụ P3.

Fig. 8 thể hiện các kết quả của thí nghiệm DSC của Dạng tinh thể III của Ví dụ P3.

Fig. 9 thể hiện các kết quả của thí nghiệm TGA của Dạng tinh thể III của Ví dụ P3.

Fig. 10 thể hiện mẫu XRPD của Dạng tinh thể I của Ví dụ P4.

Fig. 11 thể hiện các kết quả của thí nghiệm DSC của Dạng tinh thể I của Ví dụ P4.

Fig. 12 thể hiện mẫu XRPD của Dạng tinh thể I của Ví dụ P5.

Fig. 13 thể hiện các kết quả của thí nghiệm DSC của Dạng tinh thể I của Ví dụ P5.

Fig. 14 thể hiện mẫu XRPD của Dạng tinh thể II của Ví dụ P6.

Fig. 15 thể hiện các kết quả của thí nghiệm DSC của Dạng tinh thể II của Ví dụ P6.

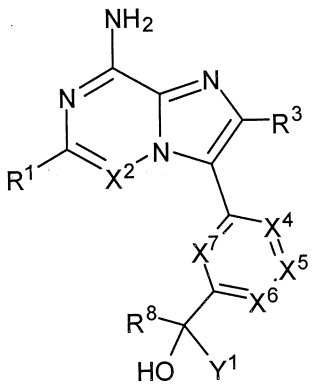
Fig. 16A thể hiện đơn vị tinh thể bất đối xứng của muối của axit bromhydric, dạng trong dung môi metanol của Ví dụ P7, với các elipxoit nhiệt được vẽ đối với mức xác suất là 30%.

Fig. 16B thể hiện đơn vị tinh thể của muối của axit bromhydric của Ví dụ P7, với các elipxoit nhiệt được vẽ đối với mức xác suất là 30%.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các hợp chất

Sáng chế đề xuất, không kể các đối tượng khác, các hợp chất có Công thức (I):



hoặc muối dược dụng của các hợp chất này; trong đó:

X^2 là N hoặc CR^2;

X^4 là N hoặc CR^4;

X^5 là N hoặc CR^5;

X^6 là N hoặc CR^6;

X^7 là N hoặc CR^7;

với điều kiện là X^4, X^5, và X^6 không phải tất cả là N;

Y^1 là C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi halogen được chọn từ F hoặc Cl, trong đó haloalkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế Y^2 được chọn một cách độc lập;

R^1 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a, $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, $OS(O)(=NR^i)R^a$, SF_5, $P(O)R^aR^a$, $P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^1 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl có 4 đến 10 cạnh, OH, NO_2, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6}alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6}alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6}alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6}alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-}

$_{6}$ alkyl)aminocarbonylamino, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập;

R^8 được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10}xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, NO_2, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, SF_5, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^8 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập;

hoặc hai nhóm thế bất kỳ trong số R^4, R^5, R^6 và R^7, cùng với các nguyên tử trên vòng mà chúng gắn vào tạo thành nhóm aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

hoặc Y^1 và R^8, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl hoặc xycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập;

mỗi R^i độc lập được chọn từ H, CN, OH, C_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkoxy;

mỗi Y^2 độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6}alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6}alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6}alkyl) aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6}alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6}alkyl)

aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6}alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino;

mỗi R^a độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^a mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

mỗi R^b độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^c, SR^c, $NHOR^c$, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^i)R^c$, $C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, SF_5, $-P(O)R^cR^c$, $-P(O)(OR^c)(OR^c)$, $B(OR^c)_2$, và $S(O)_2NR^cR^c$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^b mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^k, SR^k, $NHOR^k$, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k, $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $C(=NR^i)R^k$, $C(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$, $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$,

$NR^kS(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, SF_5, $-P(O)R^kR^k$, $-P(O)(OR^k)(OR^k)$, $B(OR^k)_2$, và $S(O)_2NR^kR^k$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^9 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập;

mỗi R^c độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^c mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^c, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi R^d độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^e, SR^e, $NHOR^e$, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e, $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $C(=NR^i)R^e$, $C(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $NR^eS(O)R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, SF_5, $-P(O)R^eR^e$, $-P(O)(OR^e)(OR^e)$, $B(OR^e)_2$, và $S(O)_2NR^eR^e$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10

cạnh của R^d mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^f được chọn một cách độc lập;

mỗi R^e độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^e mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^f được chọn một cách độc lập;

mỗi R^f độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, CN, NO_2, OR^g, SR^g, $NHOR^g$, $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NR^gR^g, $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $C(=NR^i)R^g$, $C(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$, $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$, $NR^gS(O)R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, SF_5, $-P(O)R^gR^g$, $-P(O)(OR^g)(OR^g)$, $B(OR^g)_2$, và $S(O)_2NR^gR^g$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^f mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập;

mỗi R^g độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^g mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập;

mỗi R^h độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6}alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6}alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6}alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6}alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino;

mỗi R^k độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^k mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập;

mỗi R^q độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^m, SR^m, $NHOR^m$, $C(O)R^m$, $C(O)NR^mR^m$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^mR^m$, NHR^m, NR^mR^m, $NR^mC(O)R^m$, $NR^mC(O)OR^m$, $NR^mC(O)NR^mR^m$, $C(=NR^i)R^m$, $C(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NOH)NR^mR^m$, $NR^mC(=NCN)NR^mR^m$, $NR^mS(O)R^m$, $NR^mS(O)_2R^m$, $NR^mS(O)_2NR^mR^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^mR^m$, $S(O)_2R^m$, SF_5, $-P(O)R^mR^m$, $-P(O)(OR^m)(OR^m)$, $B(OR^m)_2$, và $S(O)_2NR^mR^m$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^q mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^n được chọn một cách độc lập;

mỗi R^m độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^m mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^n được chọn một cách độc lập;

mỗi R^n độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, CN, NO_2, OR^o, SR^o, $NHOR^o$, $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, NR^oR^o, $NR^oC(O)R^o$, $NR^oC(O)OR^o$, $NR^oC(O)NR^oR^o$, $C(=NR^i)R^o$, $C(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NOH)NR^oR^o$, $NR^oC(=NCN)NR^oR^o$, $NR^oS(O)R^o$, $NR^oS(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2NR^oR^o$, $S(O)R^o$, $S(O)NR^oR^o$, $S(O)_2R^o$, và $S(O)_2NR^oR^o$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^n mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập; và

mỗi R^o độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^o mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án:

X^2 là N hoặc CR^2;

X^4 là N hoặc CR^4;

X^5 là N hoặc CR^5;

X^6 là N hoặc CR^6;

X^7 là N hoặc CR^7;

với điều kiện là X^4, X^5, và X^6 không phải tất cả là N;

Y^1 là C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi halogen được chọn từ F hoặc Cl, trong đó haloalkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế Y^2 được chọn một cách độc lập;

R^1 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a, $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, $OS(O)(=NR^i)R^a$, SF_5, $P(O)R^aR^a$, $P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^1 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, CD_3, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl có 4 đến 10 cạnh, OH, NO_2, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh,

aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập;

R^8 được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10}xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, NO_2, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, SF_5, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^8 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập;

hoặc hai nhóm thế bất kỳ trong số R^4, R^5, R^6 và R^7, cùng với các nguyên tử trên vòng mà chúng gắn vào tạo thành nhóm aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

hoặc Y^1 và R^8, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl hoặc xycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập;

mỗi R^i độc lập được chọn từ H, CN, OH, C_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkoxy;

mỗi Y^2 độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino;

mỗi R^a độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^a mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

mỗi R^b độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^c, SR^c, $NHOR^c$, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^i)R^c$, $C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, SF_5, $-P(O)R^cR^c$, $-P(O)(OR^c)(OR^c)$, $B(OR^c)_2$, và $S(O)_2NR^cR^c$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^b mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^k, SR^k, $NHOR^k$, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k, $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $C(=NR^i)R^k$, $C(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$, $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$, $NR^kS(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, SF_5, $-P(O)R^kR^k$, $-P(O)(OR^k)(OR^k)$, $B(OR^k)_2$, và $S(O)_2NR^kR^k$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6}

alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^9 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập;

mỗi R^c độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^c mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^c, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi R^d độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^e, SR^e, $NHOR^e$, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e, $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $C(=NR^i)R^e$, $C(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $NR^eS(O)R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, SF_5, $-P(O)R^eR^e$, $-P(O)(OR^e)(OR^e)$, $B(OR^e)_2$, và $S(O)_2NR^eR^e$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^d mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^f được chọn một cách độc lập;

mỗi R^e độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^e mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^f được chọn một cách độc lập;

mỗi R^f độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, CN, NO_2, OR^g, SR^g, $NHOR^g$, $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NR^gR^g, $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $C(=NR^i)R^g$, $C(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$, $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$, $NR^gS(O)R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, SF_5, $-P(O)R^gR^g$, $-P(O)(OR^g)(OR^g)$, $B(OR^g)_2$, và $S(O)_2NR^gR^g$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^f mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập;

mỗi R^g độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^g mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập;

mỗi R^h độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio,

C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino;

mỗi R^k độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^k mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập;

mỗi R^q độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^m, SR^m, $NHOR^m$, $C(O)R^m$, $C(O)NR^mR^m$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^mR^m$, NHR^m, NR^mR^m, $NR^mC(O)R^m$, $NR^mC(O)OR^m$, $NR^mC(O)NR^mR^m$, $C(=NR^i)R^m$, $C(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NOH)NR^mR^m$, $NR^mC(=NCN)NR^mR^m$, $NR^mS(O)R^m$, $NR^mS(O)_2R^m$, $NR^mS(O)_2NR^mR^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^mR^m$, $S(O)_2R^m$, SF_5, $-P(O)R^mR^m$, $-P(O)(OR^m)(OR^m)$, $B(OR^m)_2$, và $S(O)_2NR^mR^m$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^q mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^n được chọn một cách độc lập;

mỗi R^m độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh,

và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^m mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^n được chọn một cách độc lập;

mỗi R^n độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, CN, NO_2, OR^o, SR^o, $NHOR^o$, $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, NR^oR^o, $NR^oC(O)R^o$, $NR^oC(O)OR^o$, $NR^oC(O)NR^oR^o$, $C(=NR^i)R^o$, $C(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NOH)NR^oR^o$, $NR^oC(=NCN)NR^oR^o$, $NR^oS(O)R^o$, $NR^oS(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2NR^oR^o$, $S(O)R^o$, $S(O)NR^oR^o$, $S(O)_2R^o$, và $S(O)_2NR^oR^o$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^n mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập; và

mỗi R^o độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^o mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án:

X^2 là N hoặc CR^2;

X^4 là N hoặc CR^4;

X^5 là N hoặc CR^5;

X^6 là N hoặc CR^6;

X^7 là N hoặc CR^7;

với điều kiện là X^4, X^5, và X^6 không phải tất cả là N;

Y^1 là C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi halogen được chọn từ F hoặc Cl, trong đó haloalkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế Y^2 được chọn một cách độc lập;

R^1 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a, $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, $OS(O)(=NR^i)R^a$, SF_5, $P(O)R^aR^a$, $P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^1 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, CD_3, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl có 4 đến 10 cạnh, OH, NO_2, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7

mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập;

R^8 được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10}xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, NO_2, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, SF_5, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^8 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập;

hoặc hai nhóm thế bất kỳ trong số R^4, R^5, R^6 và R^7, cùng với các nguyên tử trên vòng mà chúng gắn vào tạo thành nhóm aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

hoặc Y^1 và R^8, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl hoặc xycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập;

mỗi R^i độc lập được chọn từ H, CN, OH, C_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkoxy;

mỗi Y^2 độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino;

mỗi R^a độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh,

heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^a mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

mỗi R^b độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^c, SR^c, $NHOR^c$, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^i)R^c$, $C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, SF_5, $-P(O)R^cR^c$, $-P(O)(OR^c)(OR^c)$, $B(OR^c)_2$, và $S(O)_2NR^cR^c$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^b mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^k, SR^k, $NHOR^k$, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k, $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $C(=NR^i)R^k$, $C(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$, $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$, $NR^kS(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, SF_5, $-P(O)R^kR^k$, $-P(O)(OR^k)(OR^k)$, $B(OR^k)_2$, và $S(O)_2NR^kR^k$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10}

xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^9 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập;

mỗi R^c độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^c mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi R^d độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^e, SR^e, $NHOR^e$, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e, $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $C(=NR^i)R^e$, $C(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $NR^eS(O)R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, SF_5, $-P(O)R^eR^e$, $-P(O)(OR^e)(OR^e)$, $B(OR^e)_2$, và $S(O)_2NR^eR^e$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^d mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^f được chọn một cách độc lập;

mỗi R^e độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-

C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^e mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^f được chọn một cách độc lập;

mỗi R^f độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, CN, NO_2, OR^g, SR^g, $NHOR^g$, $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NR^gR^g, $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $C(=NR^i)R^g$, $C(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$, $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$, $NR^gS(O)R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, SF_5, $-P(O)R^gR^g$, $-P(O)(OR^g)(OR^g)$, $B(OR^g)_2$, và $S(O)_2NR^gR^g$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^f mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập;

mỗi R^g độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^g mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập;

mỗi R^h độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino;

mỗi R^k độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^k mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập;

mỗi R^q độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^m, SR^m, $NHOR^m$, $C(O)R^m$, $C(O)NR^mR^m$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^mR^m$, NHR^m, NR^mR^m, $NR^mC(O)R^m$, $NR^mC(O)OR^m$, $NR^mC(O)NR^mR^m$, $C(=NR^i)R^m$, $C(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NOH)NR^mR^m$, $NR^mC(=NCN)NR^mR^m$, $NR^mS(O)R^m$, $NR^mS(O)_2R^m$, $NR^mS(O)_2NR^mR^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^mR^m$, $S(O)_2R^m$, SF_5, $-P(O)R^mR^m$, $-P(O)(OR^m)(OR^m)$, $B(OR^m)_2$, và $S(O)_2NR^mR^m$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^q mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^n được chọn một cách độc lập;

mỗi R^m độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^m mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^n được chọn một cách độc lập;

mỗi R^n độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, CN, NO_2, OR^o, SR^o, $NHOR^o$, $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, NR^oR^o, $NR^oC(O)R^o$, $NR^oC(O)OR^o$, $NR^oC(O)NR^oR^o$, $C(=NR^i)R^o$, $C(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NOH)NR^oR^o$, $NR^oC(=NCN)NR^oR^o$, $NR^oS(O)R^o$, $NR^oS(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2NR^oR^o$, $S(O)R^o$, $S(O)NR^oR^o$, $S(O)_2R^o$, và $S(O)_2NR^oR^o$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^n mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập; và

mỗi R^o độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^o mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án:

X^2 là N hoặc CR^2;

X^4 là N hoặc CR^4;

X^5 là N hoặc CR^5;

X^6 là N hoặc CR^6;

X^7 là N hoặc CR^7;

với điều kiện là X^4, X^5, và X^6 không phải tất cả là N;

Y^1 là C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi halogen được chọn từ F hoặc Cl, trong đó haloalkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế Y^2 được chọn một cách độc lập;

R^1 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6}

alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a, $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, $OS(O)(=NR^i)R^a$, SF_5, $P(O)R^aR^a$, $P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^1 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl có 4 đến 10 cạnh, OH, NO_2, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập;

R^8 được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10}xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, NO_2, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, SF_5, -

$P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^8 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập;

hoặc hai nhóm thế bất kỳ trong số R^4, R^5, R^6 và R^7, cùng với các nguyên tử trên vòng mà chúng gắn vào tạo thành nhóm aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

hoặc Y^1 và R^8, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl hoặc xycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập;

mỗi R^i độc lập được chọn từ H, CN, OH, C_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkoxy;

mỗi Y^2 độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino;

mỗi R^a độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^a mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

mỗi R^b độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^c, SR^c, $NHOR^c$, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^i)R^c$, $C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, SF_5, $-P(O)R^cR^c$, $-P(O)(OR^c)(OR^c)$, $B(OR^c)_2$, và $S(O)_2NR^cR^c$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^b mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^k, SR^k, $NHOR^k$, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k, $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $C(=NR^i)R^k$, $C(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$, $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$, $NR^kS(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, SF_5, $-P(O)R^kR^k$, $-P(O)(OR^k)(OR^k)$, $B(OR^k)_2$, và $S(O)_2NR^kR^k$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^9 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập;

mỗi R^c độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10

cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^c mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi R^d độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^e, SR^e, $NHOR^e$, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e, $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $C(=NR^i)R^e$, $C(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $NR^eS(O)R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, SF_5, $-P(O)R^eR^e$, $-P(O)(OR^e)(OR^e)$, $B(OR^e)_2$, và $S(O)_2NR^eR^e$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^d mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^f được chọn một cách độc lập;

mỗi R^e độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^e mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^f được chọn một cách độc lập;

mỗi R^f độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, CN, NO_2, OR^g, SR^g, $NHOR^g$, $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NR^gR^g, $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)OR^g$,

$NR^gC(O)NR^gR^g$, $C(=NR^i)R^g$, $C(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$, $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$, $NR^gS(O)R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, SF_5, $-P(O)R^gR^g$, $-P(O)(OR^g)(OR^g)$, $B(OR^g)_2$, và $S(O)_2NR^gR^g$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^f mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập;

mỗi R^g độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^g mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập;

mỗi R^h độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino;

mỗi R^k độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5

đến 10 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^k mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập;

mỗi R^q độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^m, SR^m, $NHOR^m$, $C(O)R^m$, $C(O)NR^mR^m$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^mR^m$, NHR^m, NR^mR^m, $NR^mC(O)R^m$, $NR^mC(O)OR^m$, $NR^mC(O)NR^mR^m$, $C(=NR^i)R^m$, $C(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NOH)NR^mR^m$, $NR^mC(=NCN)NR^mR^m$, $NR^mS(O)R^m$, $NR^mS(O)_2R^m$, $NR^mS(O)_2NR^mR^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^mR^m$, $S(O)_2R^m$, SF_5, $-P(O)R^mR^m$, $-P(O)(OR^m)(OR^m)$, $B(OR^m)_2$, và $S(O)_2NR^mR^m$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^q mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^n được chọn một cách độc lập;

mỗi R^m độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^m mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^n được chọn một cách độc lập;

mỗi R^n độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, CN, NO_2, OR^o, SR^o, $NHOR^o$, $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, NR^oR^o, $NR^oC(O)R^o$, $NR^oC(O)OR^o$, $NR^oC(O)NR^oR^o$, $C(=NR^i)R^o$, $C(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NOH)NR^oR^o$, $NR^oC(=NCN)NR^oR^o$, $NR^oS(O)R^o$, $NR^oS(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2NR^oR^o$, $S(O)R^o$, $S(O)NR^oR^o$, $S(O)_2R^o$, và $S(O)_2NR^oR^o$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6}

haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^n mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập; và

mỗi R^o độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^o mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án:

X^2 là N hoặc CR^2;

X^4 là N hoặc CR^4;

X^5 là N hoặc CR^5;

X^6 là N hoặc CR^6;

X^7 là N hoặc CR^7;

với điều kiện là X^4, X^5, và X^6 không phải tất cả là N;

Y^1 là C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi halogen được chọn từ F hoặc Cl, trong đó haloalkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế Y^2 được chọn một cách độc lập;

R^1 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a, $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, $OS(O)(=NR^i)R^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl-

có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^1 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl có 4 đến 10 cạnh, OH, NO_2, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập;

R^8 được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10}xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, NO_2, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^8 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập;

hoặc hai nhóm thế bất kỳ trong số R^4, R^5, R^6 và R^7, cùng với các nguyên tử trên vòng mà chúng gắn vào tạo thành nhóm aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl

có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

hoặc Y^1 và R^8, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl hoặc xycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập;

mỗi R^i độc lập được chọn từ H, CN, OH, C_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkoxy;

mỗi Y^2 độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino;

mỗi R^a độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^a mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

mỗi R^b độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^c, SR^c, $NHOR^c$, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^i)R^c$, $C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, và $S(O)_2NR^cR^c$,

trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^b mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^k, SR^k, $NHOR^k$, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k, $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $C(=NR^i)R^k$, $C(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$, $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$, $NR^kS(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, và $S(O)_2NR^kR^k$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^9 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập;

mỗi R^c độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^c mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^c, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi R^d độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh,

heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^e, SR^e, $NHOR^e$, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e, $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $C(=NR^i)R^e$, $C(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $NR^eS(O)R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, và $S(O)_2NR^eR^e$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^d mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^f được chọn một cách độc lập;

mỗi R^e độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^e mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^f được chọn một cách độc lập;

mỗi R^f độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-74} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, CN, NO_2, OR^g, SR^g, $NHOR^g$, $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NR^gR^g, $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $C(=NR^i)R^g$, $C(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$, $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$, $NR^gS(O)R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, và $S(O)_2NR^gR^g$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^f mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập;

mỗi R^g độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^g mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập;

mỗi R^h độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino;

mỗi R^k độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^k mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập;

mỗi R^q độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^m, SR^m, $NHOR^m$, $C(O)R^m$, $C(O)NR^mR^m$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^mR^m$, NHR^m, NR^mR^m, $NR^mC(O)R^m$, $NR^mC(O)OR^m$, $NR^mC(O)NR^mR^m$,

$C(=NR^i)R^m$, $C(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NOH)NR^mR^m$, $NR^mC(=NCN)NR^mR^m$, $NR^mS(O)R^m$, $NR^mS(O)_2R^m$, $NR^mS(O)_2NR^mR^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^mR^m$, $S(O)_2R^m$, và $S(O)_2NR^mR^m$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^q mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^n được chọn một cách độc lập;

mỗi R^m độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^m mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^n được chọn một cách độc lập;

mỗi R^n độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, CN, NO_2, OR^o, SR^o, $NHOR^o$, $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, NR^oR^o, $NR^oC(O)R^o$, $NR^oC(O)OR^o$, $NR^oC(O)NR^oR^o$, $C(=NR^i)R^o$, $C(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NOH)NR^oR^o$, $NR^oC(=NCN)NR^oR^o$, $NR^oS(O)R^o$, $NR^oS(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2NR^oR^o$, $S(O)R^o$, $S(O)NR^oR^o$, $S(O)_2R^o$, và $S(O)_2NR^oR^o$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^n mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập; và

mỗi R^o độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-}

$_6$ alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^o mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án:

X^2 là N hoặc CR^2;

X^4 là N hoặc CR^4;

X^5 là N hoặc CR^5;

X^6 là N hoặc CR^6;

X^7 là N hoặc CR^7;

với điều kiện là X^4, X^5, và X^6 không phải tất cả là N;

Y^1 là C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi halogen được chọn từ F hoặc Cl;

R^1 độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a, $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^1 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl có 4 đến 10 cạnh, OH, NO_2, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6}

alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập;

R^8 được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10}xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, NO_2, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^8 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập;

hoặc Y^1 và R^8, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl hoặc xycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập;

mỗi R^i độc lập được chọn từ H, CN, OH, C_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkoxy;

mỗi R^a độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5

đến 10 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^a mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

mỗi R^b độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^c, SR^c, $NHOR^c$, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^i)R^c$, $C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, và $S(O)_2NR^cR^c$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^b mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^k, SR^k, $NHOR^k$, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k, $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $C(=NR^i)R^k$, $C(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$, $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$, $NR^kS(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, và $S(O)_2NR^kR^k$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^9 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập;

mỗi R^c độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10

cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^c mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^c, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi R^d độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^e, SR^e, $NHOR^e$, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e, $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $C(=NR^i)R^e$, $C(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $NR^eS(O)R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, và $S(O)_2NR^eR^e$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^d mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^f được chọn một cách độc lập;

mỗi R^e độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh;

mỗi R^h độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6}

alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino; và

mỗi R^k độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh.

Theo một số phương án:

X^2 là N hoặc CR^2;

X^4 là N hoặc CR^4;

X^5 là N hoặc CR^5;

X^6 là N hoặc CR^6;

X^7 là N hoặc CR^7;

với điều kiện là X^4, X^5, và X^6 không phải tất cả là N;

Y^1 là C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi halogen được chọn từ F hoặc Cl, trong đó haloalkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế Y^2 được chọn một cách độc lập;

R^1 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a, $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, $OS(O)(=NR^i)R^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^1 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6}

alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl có 4 đến 10 cạnh, OH, NO_2, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập;

R^8 được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10}xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, NO_2, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^8 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập;

hoặc hai nhóm thế bất kỳ trong số R^4, R^5, R^6 và R^7, cùng với các nguyên tử trên vòng mà chúng gắn vào tạo thành nhóm aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

hoặc Y^1 và R^8, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl hoặc xycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập;

mỗi R^i độc lập được chọn từ H, CN, OH, C_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkoxy;

mỗi Y^2 độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino;

mỗi R^a độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^a mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

mỗi R^b độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^c, SR^c, $NHOR^c$, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^i)R^c$, $C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, và $S(O)_2NR^cR^c$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^b mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^k, SR^k, $NHOR^k$, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k, $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $C(=NR^i)R^k$, $C(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$, $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$, $NR^kS(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, và $S(O)_2NR^kR^k$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^9 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập;

mỗi R^c độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^c mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi R^d độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^e, SR^e, $NHOR^e$, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e, $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $C(=NR^i)R^e$, $C(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $NR^eS(O)R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, và $S(O)_2NR^eR^e$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6}

alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^d mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^f được chọn một cách độc lập;

mỗi R^e độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^e mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^f được chọn một cách độc lập;

mỗi R^f độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, CN, NO_2, OR^g, SR^g, $NHOR^g$, $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NR^gR^g, $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $C(=NR^i)R^g$, $C(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$, $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$, $NR^gS(O)R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, và $S(O)_2NR^gR^g$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^f mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập;

mỗi R^g độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^g mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập;

mỗi R^h độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino;

mỗi R^k độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^k mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập;

mỗi R^q độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^m, SR^m, $NHOR^m$, $C(O)R^m$, $C(O)NR^mR^m$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^mR^m$, NHR^m, NR^mR^m, $NR^mC(O)R^m$, $NR^mC(O)OR^m$, $NR^mC(O)NR^mR^m$, $C(=NR^i)R^m$, $C(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NOH)NR^mR^m$, $NR^mC(=NCN)NR^mR^m$, $NR^mS(O)R^m$, $NR^mS(O)_2R^m$, $NR^mS(O)_2NR^mR^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^mR^m$, $S(O)_2R^m$, và $S(O)_2NR^mR^m$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^q mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^n được chọn một cách độc lập;

mỗi R^m độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^m mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^n được chọn một cách độc lập;

mỗi R^n độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, CN, NO_2, OR^o, SR^o, $NHOR^o$, $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, NR^oR^o, $NR^oC(O)R^o$, $NR^oC(O)OR^o$, $NR^oC(O)NR^oR^o$, $C(=NR^i)R^o$, $C(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NOH)NR^oR^o$, $NR^oC(=NCN)NR^oR^o$, $NR^oS(O)R^o$, $NR^oS(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2NR^oR^o$, $S(O)R^o$, $S(O)NR^oR^o$, $S(O)_2R^o$, và $S(O)_2NR^oR^o$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^n mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập; và

mỗi R^o độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^o mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án:

X^2 là N hoặc CR^2;

X^4 là N hoặc CR^4;

X^5 là N hoặc CR^5;

X^6 là N hoặc CR^6;

X^7 là N hoặc CR^7;

với điều kiện là X^4, X^5, và X^6 không phải tất cả là N;

Y^1 là C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi halogen được chọn từ F hoặc Cl;

R^1 độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a, $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^1 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl có 4 đến 10 cạnh, OH, NO_2, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl- có 4 đến 10

cạnh của R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập;

R^8 được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10}xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, NO_2, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^8 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập;

hoặc Y^1 và R^8, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl hoặc xycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập;

mỗi R^i độc lập được chọn từ H, CN, OH, C_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkoxy;

mỗi R^a độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^a mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

mỗi R^b độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^c, SR^c, $NHOR^c$, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^i)R^c$, $C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$,

$NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, và $S(O)_2NR^cR^c$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^b mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^k, SR^k, $NHOR^k$, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k, $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $C(=NR^i)R^k$, $C(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$, $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$, $NR^kS(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, và $S(O)_2NR^kR^k$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^9 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập;

mỗi R^c độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^c mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi R^d độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10

cạnh, CN, NO_2, OR^e, SR^e, $NHOR^e$, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e, $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $C(=NR^i)R^e$, $C(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $NR^eS(O)R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, và $S(O)_2NR^eR^e$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^d mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^f được chọn một cách độc lập;

mỗi R^e độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh;

mỗi R^h độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino; và

mỗi R^k độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh.

Theo một số phương án, X^2 là N

Theo một số phương án, X^2 là CR^2.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ H, D, và C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, R^2 là H.

Theo một số phương án, X^2 là N hoặc CH.

Theo một số phương án, R^3 là H hoặc D.

Theo một số phương án, R^3 là H.

Theo một số phương án, X^4 là CR^4.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ H, D, halo và C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ H, D, flo, metyl, và CD_3.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ H, flo, metyl, và CD_3.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ H, flo, và metyl.

Theo một số phương án, X^4 là N.

Theo một số phương án, X^5 là CR^5.

Theo một số phương án, R^5 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án, R^5 được chọn từ H, D, và C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, R^5 là H.

Theo một số phương án, X^5 là N.

Theo một số phương án, X^5 là N hoặc CH.

Theo một số phương án, X^6 là CR^6.

Theo một số phương án, R^6 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án, R^6 được chọn từ H, D, và halo.

Theo một số phương án, R^6 được chọn từ H và halo.

Theo một số phương án, R^6 được chọn từ H và flo.

Theo một số phương án, X^6 là N.

Theo một số phương án, X^7 là CR^7.

Theo một số phương án, R^7 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án, R^7 được chọn từ H, D, và C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, R^7 là H.

Theo một số phương án, X^7 là N.

Theo một số phương án, X^7 là N hoặc CH.

Theo một số phương án, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, CN, OR^a, và SR^a, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl và C_{1-6} haloalkoxy của R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án, R^4, R^5, R^6, và R^7 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án, R^2, R^3, R^5, và R^7 mỗi nhóm là H.

Theo một số phương án, R^3, R^5, và R^7 mỗi nhóm là H.

Theo một số phương án, hai nhóm thế bất kỳ trong số R^4, R^5, và R^6, cùng với các nguyên tử trên vòng mà chúng gắn vào tạo thành nhóm aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^1 là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, OR^a, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, NR^aR^a, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $S(O)_2R^a$, và

$S(O)_2NR^aR^a$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, OR^a, $C(O)NR^aR^a$, và $C(O)OR^a$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, xycloalkyl có 3-6 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh, $C(O)NR^aR^a$, và $C(O)OR^a$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, phenyl, xycloalkyl có 3-6 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $C(O)NR^aR^a$, và $C(O)OR^a$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ H, metyl, CF_3, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, phenyl, xyclopropyl, thiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, pyrimidinyl, pyridinyl, isoxazolyl, 1,2,4-triazolyl, và piperidinyl, trong đó nhóm phenyl, xyclopropyl, thiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, pyrimidinyl, pyridinyl, isoxazolyl, 1,2,4-triazolyl, và piperidinyl mỗi nhóm này tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ H, metyl, CF_3, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, phenyl, thiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, pyrimidinyl, pyridinyl, isoxazolyl, và 1,2,4-triazolyl, trong đó nhóm phenyl, thiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, pyrimidinyl, pyridinyl, isoxazolyl, và 1,2,4-triazolyl mỗi nhóm này tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ H, metyl, CF_3, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, phenyl, xyclopropyl, thiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, pyrimidinyl, pyridinyl, isoxazolyl, 1,2,4-triazolyl, và piperidinyl, trong đó nhóm phenyl, xyclopropyl, thiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, pyrimidinyl, pyridinyl, isoxazolyl, 1,2,4-triazolyl, và piperidinyl mỗi nhóm này

tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập; và mỗi R^a được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, isoxazol-5-ylmetyl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydro-2H-pyran-4-yl, 5,6-dihydro-4H-pyrrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl, trong đó isoxazol-5-ylmetyl, tetrahydrofuran-3-yl, và tetrahydro-2H-pyran-4-yl mỗi nhóm này tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ metyl, triflometyl, và xyclopropyl, và trong đó C_{1-6} alkyl này tùy ý được thế bởi OH.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ H, metyl, CF_3, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, phenyl, xyclopropyl, thiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, pyrimidinyl, pyridinyl, isoxazolyl, 1,2,4-triazolyl, và piperidinyl, trong đó nhóm phenyl, xyclopropyl, thiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, pyrimidinyl, pyridinyl, isoxazolyl, 1,2,4-triazolyl, và piperidinyl mỗi nhóm này tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập; và mỗi R^a được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và isoxazol-5-ylmetyl; trong đó isoxazol-5-ylmetyl này được thế bởi metyl và C_{1-6} alkyl này tùy ý được thế bởi OH.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ H, metyl, CF_3, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, phenyl, thiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, pyrimidinyl, pyridinyl, isoxazolyl, và 1,2,4-triazolyl, trong đó nhóm phenyl, thiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, pyrimidinyl, pyridinyl, isoxazolyl, và 1,2,4-triazolyl mỗi nhóm này tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập; và mỗi R^a được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và isoxazol-5-ylmetyl; trong đó isoxazol-5-ylmetyl này được thế bởi metyl và C_{1-6} alkyl này tùy ý được thế bởi OH.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ H, metyl, CF_3, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, phenyl, thiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, pyrimidinyl, pyridinyl, isoxazolyl, và 1,2,4-triazolyl, trong đó nhóm phenyl, thiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, pyrimidinyl, pyridinyl, isoxazolyl, và 1,2,4-triazolyl mỗi nhóm này tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập; và mỗi R^a được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, isoxazol-5-ylmetyl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydro-2H-pyran-4-yl, 5,6-dihydro-4H-pyrrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl, trong đó isoxazol-5-ylmetyl, tetrahydrofuran-3-yl, và tetrahydro-2H-pyran-4-yl mỗi nhóm này tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ metyl, triflometyl, và xyclopropyl, và trong đó C_{1-6} alkyl này tùy ý được thế bởi OH.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ H, metyl, CF_3, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, phenyl, xyclopropyl, thiazol-5-yl, thiazol-2-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, pyrazol-5-yl, oxazol-5-yl, pyrimidin-5-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, isoxazol-5-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, và

piperidin-1-yl, trong đó nhóm phenyl, thiazol-5-yl, thiazol-2-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, pyrazol-5-yl, oxazol-5-yl, pyrimidin-5-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, isoxazol-5-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, và piperidin-1-yl mỗi nhóm này tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập; và mỗi R^a được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và isoxazol-5-ylmetyl; trong đó isoxazol-5-ylmetyl này được thế bởi metyl và C_{1-6} alkyl này tùy ý được thế bởi OH.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ H, metyl, CF_3, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, phenyl, thiazol-5-yl, thiazol-2-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, pyrazol-5-yl, oxazol-5-yl, pyrimidin-5-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, isoxazol-5-yl, và 1,2,4-triazol-1-yl, trong đó nhóm phenyl, thiazol-5-yl, thiazol-2-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, pyrazol-5-yl, oxazol-5-yl, pyrimidin-5-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, isoxazol-5-yl, và 1,2,4-triazol-1-yl mỗi nhóm này tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập; và mỗi R^a được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và isoxazol-5-ylmetyl; trong đó isoxazol-5-ylmetyl này được thế bởi metyl và C_{1-6} alkyl này tùy ý được thế bởi OH.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ H, metyl, CF_3, $C(O)OCH_3$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2$-(3-metylisoxazol-5-yl), $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$, 4-flobenzamit-3-yl, 2-xyclopropylthiazol-5-yl, 5-metoxythiazol-2-yl, 2-(hydroxymetyl)pyridin-4-yl, 1-(metyl-d_3)-1H-pyrazol-5-yl, 2-metyloxazol-5-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-5-yl, pyrimidin-3-yl, 2-metoxypyridin-3-yl, 2-metylthiazol-5-yl, 3-flo-2-metylpyridin-4-yl, 1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl, 1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl, 3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl, 1H-pyrazol-4-yl, 1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl, 1,4-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl, 3-metyl-1H-pyrazol-4-yl, 3-metylisoxazol-5-yl, 1H-1,2,4-triazol-1-yl, 4-xyanopiperidin-1-yl, 4-hydroxypiperidin-1-yl, 1-(metyl-d_3)-1H-pyrazol-5-yl, oxazol-5-yl, 1-(hydroxymetyl)xycloprop-2-yl, 1-(etoxycarbonyl)xycloprop-2-yl, 1-(N-metylaminocarbonyl)xycloprop-2-yl, 1-(4-metylpiperazin-1-yl)xycloprop-2-yl, và 1-(N-(2-hydroxy-1,1-dimetyletyl)aminocarbonyl) xycloprop-2-yl.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ H, metyl, CF_3, $C(O)OCH_3$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2$-(3-metylisoxazol-5-yl), $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$, 4-flobenzamit-3-yl, 2-xyclopropylthiazol-5-yl, 5-metoxythiazol-2-yl, 2-(hydroxymetyl)pyridin-4-yl, 1-(metyl-d_3)-1H-pyrazol-5-yl, 2-metyloxazol-5-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-5-yl, pyrimidin-3-yl, 2-metoxypyridin-3-yl, 2-metylthiazol-5-yl, 3-flo-2-metylpyridin-4-yl, 1,5-dimetyl-1H-

pyrazol-4-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl, 1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl, 3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl, 1H-pyrazol-4-yl, 1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl, 1,4-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl, 3-metyl-1H-pyrazol-4-yl, 3-metylisoxazol-5-yl, 1H-1,2,4-triazol-1-yl, 3-xyclopropyltetrahydrofuran-3-yl, 2,3-dimetyltetrahydrofuran-3-yl, 4-(triflometyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl, và 5,6-dihydro-4H-pyrrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ H, metyl, CF_3, $C(O)OCH_3$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2$-(3-metylisoxazol-5-yl), $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$, 4-flobenzamit-3-yl, 2-xyclopropylthiazol-5-yl, 5-metoxythiazol-2-yl, 2-(hydroxymetyl)pyridin-4-yl, 1-(metyl-d_3)-1H-pyrazol-5-yl, 2-metyloxazol-5-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-5-yl, pyrimidin-3-yl, 2-metoxypyridin-3-yl, 2-metylthiazol-5-yl, 3-flo-2-metylpyridin-4-yl, 1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl, 1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl, 3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl, 1H-pyrazol-4-yl, 1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl, 1,4-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl, 3-metyl-1H-pyrazol-4-yl, 3-metylisoxazol-5-yl, và 1H-1,2,4-triazol-1-yl.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ H, metyl, CF_3, và $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$.

Theo một số phương án, R^1 là CF_3.

Theo một số phương án, R^1 là $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$.

Theo một số phương án, Y^1 là C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi halogen là F, trong đó haloalkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế Y^2 được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, Y^1 được chọn từ CF_3, CCl_3, CF_2H, CCl_2H, CF_2Y^2, CCl_2Y^2, CFH_2, $CClH_2$, $CFHY^2$, $CClHY^2$, $CF(Y^2)_2$ và $CCl(Y^2)_2$.

Theo một số phương án, Y^1 được chọn từ CF_3, CF_2H, CF_2Y^2, CFH_2, $CFHY^2$, và $CF(Y^2)_2$.

Theo một số phương án, Y^1 là C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi halogen là F.

Theo một số phương án, Y^1 là C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi halogen là Cl.

Theo một số phương án, Y^1 được chọn từ CH_2F, CHF_2, CF_3, và CF_2CF_3.

Theo một số phương án, Y^1 là CF_3.

Theo một số phương án, Y^1 là CH_2F.

Theo một số phương án, Y^1 là CHF_2.

Theo một số phương án, Y^1 là CF_2CF_3.

Theo một số phương án, Y^2 được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án, Y^2 được chọn từ halo và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án, ít nhất một trong số R^1 và Y^1 là CF_3.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ H, metyl, CF_3, và $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$, và Y^1 được chọn từ CH_2F, CHF_2, CF_3, và CF_2CF_3.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ H, metyl, và CF_3, và Y^1 được chọn từ CH_2F, CHF_2, CF_3, và CF_2CF_3.

Theo một số phương án, R^1 là CF_3 và Y^1 được chọn từ CH_2F, CHF_2, CF_3, và CF_2CF_3.

Theo một số phương án, R^1 là $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$ và Y^1 được chọn từ CH_2F, CHF_2, CF_3, và CF_2CF_3.

Theo một số phương án, R^8 được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, và $C(O)NR^aR^a$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^8 được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^8 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, và $C(O)NR^aR^a$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10

cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^8 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^8 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh , và $C(O)NH_2$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^8 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh , trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^8 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và $C(O)NH_2$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^8 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^8 được chọn từ H, metyl, hydroxymetyl, etyl, 1-hydroxyetyl, 2-hydroxyetyl, 2-aminoetyl, 2-(N-metylamino)etyl, 2-(N-{tetrahydro-2H-pyran-4-yl}amino)etyl, 1-hydroxypropyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxpropyl, xyclopropyl, 1-metyl-1H-tetrazol-5-yl, và aminocarbonyl.

Theo một số phương án, R^8 được chọn từ H, metyl, hydroxymetyl, etyl, 1-hydroxyetyl, 2-hydroxyetyl, 2-aminoetyl, 2-(N-metylamino)etyl, 2-(N-{tetrahydro-2H-

pyran-4-yl}amino)etyl, 1-hydroxypropyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxpropyl, xyclopropyl, và 1-metyl-1H-tetrazol-5-yl.

Theo một số phương án, R^8 được chọn từ H, metyl, etyl, 2-hydroxyetyl, 2-aminoetyl, 2-(N-metylamino)etyl, 2-(N-{tetrahydro-2H-pyran-4-yl}amino)etyl, xyclopropyl, 1-metyl-1H-tetrazol-5-yl, và aminocarbonyl.

Theo một số phương án, R^8 được chọn từ H, metyl, etyl, 2-hydroxyetyl, 2-aminoetyl, 2-(N-metylamino)etyl, 2-(N-{tetrahydro-2H-pyran-4-yl}amino)etyl, xyclopropyl, và 1-metyl-1H-tetrazol-5-yl.

Theo một số phương án, R^8 được chọn từ H, metyl, hydroxymetyl, etyl, 2-hydroxyetyl, 2-(N-metylamino)etyl, 2-(N-{tetrahydro-2H-pyran-4-yl}amino)etyl, xyclopropyl, 1-metyl-1H-tetrazol-5-yl, và aminocarbonyl.

Theo một số phương án, R^8 được chọn từ H, metyl, hydroxymetyl, etyl, 2-hydroxyetyl, 2-(N-metylamino)etyl, 2-(N-{tetrahydro-2H-pyran-4-yl}amino)etyl, xyclopropyl, và 1-metyl-1H-tetrazol-5-yl.

Theo một số phương án, R^8 được chọn từ H, metyl, etyl, 2-hydroxyetyl, 2-(N-metylamino)etyl, 2-(N-{tetrahydro-2H-pyran-4-yl}amino)etyl, xyclopropyl, 1-metyl-1H-tetrazol-5-yl, và aminocarbonyl.

Theo một số phương án, R^8 được chọn từ H, metyl, etyl, 2-hydroxyetyl, 2-(N-metylamino)etyl, 2-(N-{tetrahydro-2H-pyran-4-yl}amino)etyl, xyclopropyl, và 1-metyl-1H-tetrazol-5-yl.

Theo một số phương án, Y^1 và R^8, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl hoặc xycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế halo được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, Y^1 và R^8, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl hoặc xycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ Cl và F.

Theo một số phương án, Y^1 và R^8, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm xycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ Cl và F.

Theo một số phương án, Y^1 và R^8, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm 2-floxyclopentyl.

Theo một số phương án, mỗi R^9 độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh , phenyl-C_{1-3} alkyl-, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl-, heteroaryl-C_{1-3} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-3} alkyl- có 4 đến 6 cạnh , CN, OR^k, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, NR^kR^k, $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, và $S(O)_2NR^kR^k$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh , phenyl-C_{1-3} alkyl-, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl-, heteroaryl-C_{1-3} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-3} alkyl- có 4 đến 6 cạnh của R^9 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, mỗi R^9 độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh , OR^k, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, và NR^kR^k, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh của R^9 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, mỗi R^9 độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, OR^k, và NR^kR^k; trong đó nhóm C_{1-6} alkyl của R^9 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, mỗi R^9 độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, OR^k, và NR^kR^k; trong đó nhóm C_{1-6} alkyl của R^9 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, hoặc 2 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, mỗi R^9 độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, OR^k, và NR^kR^k.

Theo một số phương án, mỗi R^9 độc lập được chọn từ metyl, OH, N-metylamino, và N-(tetrahydropyran-4-yl)amino.

Theo một số phương án, mỗi R^a độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và

heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^a mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, mỗi R^a độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^a mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, mỗi R^a độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^a mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, mỗi R^a được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và isoxazol-5-ylmetyl; trong đó isoxazol-5-ylmetyl này được thế bởi metyl.

Theo một số phương án, mỗi R^a là H.

Theo một số phương án, mỗi R^b độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, OR^c, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, và $S(O)_2NR^cR^c$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, mỗi R^b độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh , OR^c, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, và NR^cR^c, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, mỗi R^b độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, OR^c, và $C(O)NR^cR^c$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập được chọn từ D, C_{1-6} alkyl và OH; và mỗi mỗi nhóm R^c độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, mỗi R^b độc lập được chọn từ flo, metyl, CD_3, hydroxymetyl, metoxy, $C(O)NH_2$, xyclopropyl, và 3-metylisoxazol-5-yl.

Theo một số phương án:

mỗi R^c độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-4} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl-, heteroaryl-C_{1-4} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-4} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl-, heteroaryl-C_{1-4} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^c mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi R^d độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^d mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^f được chọn một cách độc lập; và

mỗi R^f độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino.

Theo một số phương án, mỗi R^c độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl của R^c mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập; và mỗi R^d độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, OH, CN, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, và di(C_{1-6} alkyl)amino.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^c độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl; và mỗi R^d độc lập được chọn từ được chọn từ D, C_{1-6} alkyl và OH.

Theo một số phương án, hai nhóm thế R^c, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, hai nhóm thế R^c, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, hai nhóm thế R^c, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, hai nhóm thế R^c, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập được chọn từ D và C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, hai nhóm thế R^c, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng metyl.

Theo một số phương án:

mỗi R^k độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-4} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl-, heteroaryl-C_{1-4} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-4} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl-, heteroaryl-C_{1-4} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^k mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập;

mỗi R^q độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^q mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^n được chọn một cách độc lập; và

mỗi R^n độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6}

alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino.

Theo một số phương án:

mỗi R^k độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-4} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl-, heteroaryl-C_{1-4} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-4} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl-, heteroaryl-C_{1-4} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^k mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập; và

mỗi R^q độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, OH, CN, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, và di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl.

Theo một số phương án, mỗi R^k độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh của R^k mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm C_{1-6} alkyl được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án:

X^2 là N hoặc CR^2;

X^4 là N hoặc CR^4;

X^5 là N hoặc CR^5;

X^6 là N hoặc CR^6;

X^7 là N hoặc CR^7;

Y^1 là C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi halogen là F;

R^1 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến

10 cạnh, OR^a, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, NR^aR^a, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)_2R^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, OR^a, và SR^a, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl của R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập;

R^8 được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập;

hoặc Y^1 và R^8, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm xycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm R^9 được chọn một cách độc lập;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, OR^k, và NR^kR^k; trong đó nhóm C_{1-6} alkyl của R^9 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập;

mỗi R^b độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, OR^c, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, và $S(O)_2NR^cR^c$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi R^c độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl của R^c mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi R^d độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino;

mỗi R^e độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl có 4 đến 10 cạnh;

mỗi R^k độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-4} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl-, heteroaryl-C_{1-4} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl- có 4 đến 7 cạnh;

mỗi R^q độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl,

aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino.

Theo một số phương án:

X^2 là N hoặc CR^2;

X^4 là CR^4;

X^5 là CR^5 hoặc N;

X^6 là N hoặc CR^6;

X^7 là CR^7;

Y^1 là C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi halogen được chọn từ F, trong đó haloalkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế Y^2 được chọn một cách độc lập;

R^1 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, heteroaryl có 5-10 nguyên tử C trên vòng, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5-10 nguyên tử C trên vòng, $C(O)NR^aR^a$, và $C(O)OR^a$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, heteroaryl có 5-10 nguyên tử C trên vòng, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5-10 nguyên tử C trên vòng của R^1 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập,

R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl của R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập;

hoặc Y^1 và R^8 tạo thành nhóm heteroxycloalkyl hoặc xycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập; và

R^8 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 nguyên tử C trên vòng, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5-10 nguyên tử C trên vòng, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 nguyên tử C trên vòng, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5-10 nguyên tử C trên vòng của R^8 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án:

X^2 là N hoặc CR^2;

X^4 là CR^4;

X^5 là CH hoặc N;

X^6 là N hoặc CR^6;

X^7 là CH;

Y^1 là CF_3, CF_2H, CFH_2, CF_2CF_3, $CFHY^2$ hoặc $CF(Y^2)_2$;

Y^2 là D hoặc C_{1-6} alkyl;

R^1 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, $C(O)NR^aR^a$, và $C(O)OR^a$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

hoặc Y^1 và R^8 tạo thành nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập;

R^2 là H;

R^3 là H;

R^4 là H hoặc halo;

R^6 là H hoặc halo; và

R^8 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh của R^8 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án:

X^2 là N hoặc CR^2;

X^4 là CR^4;

X^5 là N hoặc CR^5;

X^6 là N hoặc CR^6;

X^7 là CR^7;

trong đó 0 hoặc 1 nhóm trong số X^5 và X^6 là N;

R^2 là H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} haloalkyl;

R^3 là H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} haloalkyl;

R^4 là H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} haloalkyl;

R^5 là H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} haloalkyl;

R^6 là H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} haloalkyl;

R^7 là H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} haloalkyl;

R^1 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, OR^a, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, NR^aR^a, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $S(O)_2R^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

Y^1 là C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi halo độc lập được chọn từ Cl và F;

R^8 được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập; hoặc

Y^1 và R^8, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm xycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ Cl và F;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh , phenyl-C_{1-3} alkyl-, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl-, heteroaryl-C_{1-3} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-3} alkyl- có 4 đến 6 cạnh , CN, OR^k, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, NR^kR^k, $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, và $S(O)_2NR^kR^k$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh , phenyl-C_{1-3} alkyl-, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl-, heteroaryl-C_{1-3} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-3} alkyl- có 4 đến 6 cạnh của R^9 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập;

mỗi R^a độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6}

alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^a mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

mỗi R^b độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, OR^c, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, và $S(O)_2NR^cR^c$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi R^d độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^d mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^f được chọn một cách độc lập;

mỗi R^f độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino,

C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino;

mỗi R^k độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-4} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl-, heteroaryl-C_{1-4} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-4} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl-, heteroaryl-C_{1-4} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^k mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập;

mỗi R^q độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^q mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^n được chọn một cách độc lập; và

mỗi R^n độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino,

C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino.

Theo một số phương án:

X^2 là N hoặc CR^2;

X^4 là CR^4;

X^5 là N hoặc CR^5;

X^6 là N hoặc CR^6;

X^7 là CR^7;

trong đó 0 hoặc 1 nhóm trong số X^5 và X^6 là N;

R^2 là H;

R^3 là H;

R^4 là H, halo, hoặc C_{1-6} alkyl;

R^5 là H;

R^6 là H hoặc halo;

R^7 là H;

R^1 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $C(O)NR^aR^a$, và $C(O)OR^a$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

Y^1 là C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi halo là F;

R^8 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập; hoặc

Y^1 và R^8, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm xycloalkyl có 4, 5, hoặc 6 cạnh, nhóm này tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 F;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, OR^k, và NR^kR^k; trong đó nhóm C_{1-6} alkyl của R^9 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập;

mỗi R^a độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^a mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

mỗi R^b độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, OR^c, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, và $S(O)_2NR^cR^c$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi R^c độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl của R^c mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi R^d độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, OH, CN, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, và di(C_{1-6} alkyl)amino;

mỗi R^k độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-4} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl-, heteroaryl-C_{1-4} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-4} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl-, heteroaryl-C_{1-4} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^k mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập; và

mỗi R^q độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, OH, CN, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, và di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl.

Theo một số phương án:

X^2 là N hoặc CR^2;

X^4 là CR^4;

X^5 là N hoặc CR^5;

X^6 là N hoặc CR^6;

X^7 là CR^7;

trong đó 0 hoặc 1 nhóm trong số X^5 và X^6 là N;

R^2 là H;

R^3 là H;

R^4 là H, halo, hoặc C_{1-6} alkyl;

R^5 là H;

R^6 là H hoặc halo;

R^7 là H;

R^1 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, phenyl, thiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, pyrimidinyl, pyridinyl, isoxazolyl, và 1,2,4-triazolyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, thiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, pyrimidinyl, pyridinyl, isoxazolyl, và 1,2,4-triazolyl mỗi nhóm này tùy ý được thế bởi 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

Y^1 là C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi halo là F;

R^8 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập; hoặc

Y^1 và R^8, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm xycloalkyl có 4, 5, hoặc 6 cạnh, nhóm này tùy ý được thế bởi một F;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, OR^k, và NR^kR^k;

mỗi R^a được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và isoxazol-5-ylmetyl; trong đó isoxazol-5-ylmetyl này được thế bởi metyl và C_{1-6} alkyl này tùy ý được thế bởi OH;

mỗi R^b độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, OR^c, và $C(O)NR^cR^c$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi nhóm R^c độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

mỗi R^d độc lập được chọn từ D, C_{1-6} alkyl và OH; và

mỗi R^k độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh của R^k mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm C_{1-6} alkyl được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án:

X^2 là N hoặc CR^2;

X^4 là CR^4;

X^5 là N hoặc CR^5;

X^6 là N hoặc CR^6;

X^7 là CR^7;

trong đó 0 hoặc 1 nhóm trong số X^5 và X^6 là N;

R^2 là H;

R^3 là H;

R^4 là H, F, hoặc metyl;

R^5 là H;

R^6 là H hoặc F;

R^7 là H;

Y^1 là CF_3, CHF_2, CH_2F, hoặc CF_2CF_3;

R^1 được chọn từ H, metyl, CF_3, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, phenyl, thiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, pyrimidinyl, pyridinyl, isoxazolyl, và 1,2,4-triazolyl, trong đó nhóm phenyl, thiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, pyrimidinyl, pyridinyl, isoxazolyl, và 1,2,4-triazolyl mỗi nhóm này tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

R^8 được chọn từ H, metyl, etyl, 2-hydroxyetyl, 2-(N-metylamino)etyl, 2-(N-{tetrahydro-2H-pyran-4-yl}amino)etyl, xyclopropyl, và 1-metyl-1H-tetrazol-5-yl;

hoặc Y^1 và R^8, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng 2-floxyclopentyl;

mỗi R^a độc lập được chọn từ H, metyl, 2-hydroxy-2-metylpropyl, và (3-metylisoxazol-5-yl)metyl; và

mỗi R^b độc lập được chọn từ flo, metyl, CD_3, hydroxymetyl, metoxy, $C(O)NH_2$, và xyclopropyl.

Theo một số phương án:

X^2 là N hoặc CR^2;

X^4 là CR^4;

X^5 là N hoặc CR^5;

X^6 là N hoặc CR^6;

X^7 là CR^7;

trong đó 0 hoặc 1 nhóm trong số X^5 và X^6 là N;

R^2 là H;

R^3 là H;

R^4 là H, F, hoặc metyl;

R^5 là H;

R^6 là H hoặc F;

R^7 là H;

Y^1 là CF_3, CHF_2, CH_2F, hoặc CF_2CF_3;

R^1 được chọn từ H, metyl, CF_3, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, phenyl, thiazol-5-yl, thiazol-2-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, pyrazol-5-yl, oxazol-5-yl, pyrimidin-5-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, isoxazol-5-yl, và 1,2,4-triazol-1-yl, trong đó nhóm phenyl, thiazol-5-yl, thiazol-2-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, pyrazol-5-yl, oxazol-5-yl, pyrimidin-5-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, isoxazol-5-yl, và 1,2,4-triazol-1-yl mỗi nhóm này tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

R^8 được chọn từ H, metyl, etyl, 2-hydroxyetyl, 2-(N-metylamino)etyl, 2-(N-{tetrahydro-2H-pyran-4-yl}amino)etyl, xyclopropyl, và 1-metyl-1H-tetrazol-5-yl;

hoặc Y^1 và R^8, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng 2-floxyclopentyl;

mỗi R^a độc lập được chọn từ H, metyl, 2-hydroxy-2-metylpropyl, và (3-metylisoxazol-5-yl)metyl; và

mỗi R^b độc lập được chọn từ flo, metyl, CD_3, hydroxymetyl, metoxy, $C(O)NH_2$, và xyclopropyl.

Theo một số phương án:

X^2 là N hoặc CR^2;

X^4 là CR^4;

X^5 là N hoặc CR^5;

X^6 là N hoặc CR^6;

X^7 là CR^7;

trong đó 0 hoặc 1 nhóm trong số X^5 và X^6 là N;

R^2 là H;

R^3 là H;

R^4 là H, halo, hoặc C_{1-6} alkyl;

R^5 là H;

R^6 là H hoặc halo;

R^7 là H;

R^1 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, xycloalkyl có 3-6 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh, $C(O)NR^aR^a$, và $C(O)OR^a$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, phenyl, xycloalkyl có 3-6 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

Y^1 là C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi halo là F;

R^8 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập; hoặc

Y^1 và R^8, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm xycloalkyl có 4, 5, hoặc 6 cạnh, nhóm này tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 F;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, OR^k, và NR^kR^k; trong đó nhóm C_{1-6} alkyl của R^9 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập;

mỗi R^a độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^a mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

mỗi R^b độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, OR^c, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, và $S(O)_2NR^cR^c$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi R^c độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl của R^c mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi R^d độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, OH, CN, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, và di(C_{1-6} alkyl)amino;

mỗi R^k độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-4} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl-, heteroaryl-C_{1-4} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-4} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl-, heteroaryl-C_{1-4} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^k mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập; và

mỗi R^q độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, OH, CN, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, và di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl.

Theo một số phương án:

X^2 là N hoặc CR^2;

X^4 là CR^4;

X^5 là N hoặc CR^5;

X^6 là N hoặc CR^6;

X^7 là CR^7;

trong đó 0 hoặc 1 nhóm trong số X^5 và X^6 là N;

R^2 là H;

R^3 là H;

R^4 là H, halo, hoặc C_{1-6} alkyl;

R^5 là H;

R^6 là H hoặc halo;

R^7 là H;

R^1 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, phenyl, xyclopropyl, thiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, pyrimidinyl, pyridinyl, isoxazolyl, 1,2,4-triazolyl, và piperidinyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, xyclopropyl, thiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, pyrimidinyl, pyridinyl, isoxazolyl, 1,2,4-triazolyl, và piperidinyl mỗi nhóm này tùy ý được thế bởi 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

Y^1 là C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi halo là F;

R^8 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập; hoặc

Y^1 và R^8, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm xycloalkyl có 4, 5, hoặc 6 cạnh, nhóm này tùy ý được thế bởi một F;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, OR^k, và NR^kR^k;

mỗi R^a được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và isoxazol-5-ylmetyl; trong đó isoxazol-5-ylmetyl này được thế bởi metyl và C_{1-6} alkyl này tùy ý được thế bởi OH;

mỗi R^b độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, OR^c, và $C(O)NR^cR^c$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi nhóm R^c độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

mỗi R^d độc lập được chọn từ D, C_{1-6} alkyl và OH; và

mỗi R^k độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh của R^k mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm C_{1-6} alkyl được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án:

X^2 là N hoặc CR^2;

X^4 là CR^4;

X^5 là N hoặc CR^5;

X^6 là N hoặc CR^6;

X^7 là CR^7;

trong đó 0 hoặc 1 nhóm trong số X^5 và X^6 là N;

R^2 là H;

R^3 là H;

R^4 là H, F, metyl, hoặc CD_3;

R^5 là H;

R^6 là H hoặc F;

R^7 là H;

Y^1 là CF_3, CHF_2, CH_2F, hoặc CF_2CF_3;

R^1 được chọn từ H, metyl, CF_3, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, phenyl, xyclopropyl, thiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, pyrimidinyl, pyridinyl, isoxazolyl, 1,2,4-triazolyl, và piperindinyl, trong đó nhóm phenyl, xyclopropyl, thiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, pyrimidinyl, pyridinyl, isoxazolyl, 1,2,4-triazolyl, và piperidinyl mỗi nhóm này tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

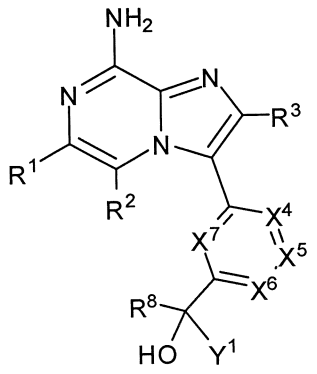
R^8 được chọn từ H, metyl, hydroxymetyl, etyl, 2-hydroxyetyl, 2-(N-metylamino)etyl, 2-(N-{tetrahydro-2H-pyran-4-yl}amino)etyl, xyclopropyl, và 1-metyl-1H-tetrazol-5-yl;

hoặc Y^1 và R^8, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng 2-floxyclopentyl;

mỗi R^a độc lập được chọn từ H, metyl, 2-hydroxy-2-metylpropyl, và (3-metylisoxazol-5-yl)metyl; và

mỗi R^b độc lập được chọn từ flo, metyl, CD_3, hydroxymetyl, metoxy, $C(O)NH_2$, và xyclopropyl.

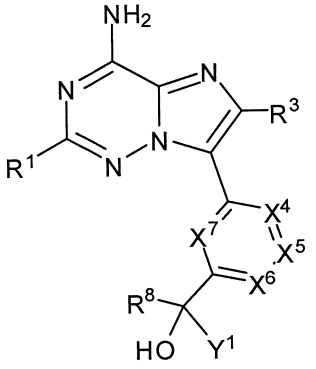
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) là hợp chất có Công thức (II):



(II)

hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, trong đó các nhóm biến đổi R^1, R^2, R^3, X^4, X^5, X^6, X^7, R^8, và Y^1 được định nghĩa theo các định nghĩa được đưa ra trong bản mô tả này cho các hợp chất có Công thức (I).

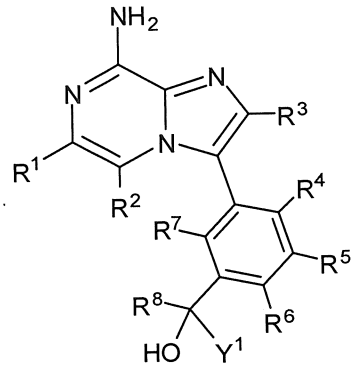
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) là hợp chất có Công thức (III):



(III)

hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, trong đó các nhóm biến đổi R^1, R^3, X^4, X^5, X^6, X^7, R^8, và Y^1 được định nghĩa theo các định nghĩa được đưa ra trong bản mô tả này cho các hợp chất có Công thức (I).

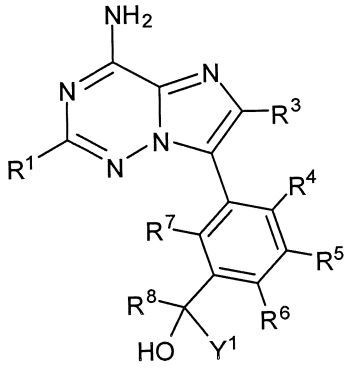
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) là hợp chất có Công thức (IV):



(IV)

hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, trong đó các nhóm biến đổi R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, và Y^1 được định nghĩa theo các định nghĩa được đưa ra trong bản mô tả này cho các hợp chất có Công thức (I).

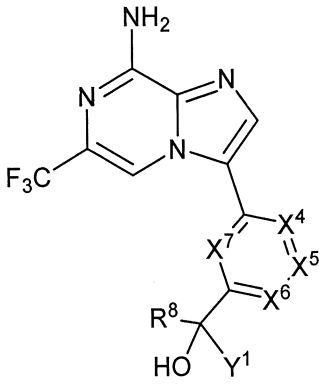
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) là hợp chất có Công thức (V):



(V)

hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, trong đó các nhóm biến đổi R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, và Y^1 được định nghĩa theo các định nghĩa được đưa ra trong bản mô tả này cho các hợp chất có Công thức (I).

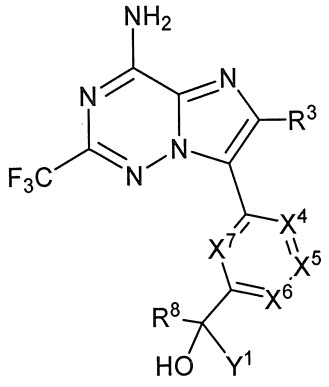
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) là hợp chất có Công thức (VI):



(VI)

hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, trong đó các nhóm biến đổi X^4, X^5, X^6, X^7, R^8, và Y^1 được định nghĩa theo các định nghĩa được đưa ra trong bản mô tả này cho các hợp chất có Công thức (I).

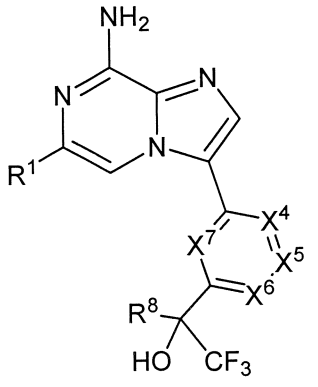
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) là hợp chất có Công thức (VII):



(VII)

hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, trong đó các nhóm biến đổi X^4, X^5, X^6, X^7, R^8, và Y^1 được định nghĩa theo các định nghĩa được đưa ra trong bản mô tả này cho các hợp chất có Công thức (I).

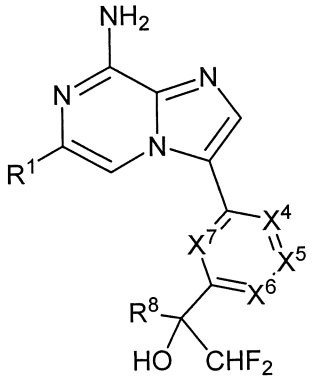
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) là hợp chất có Công thức (VIII):



(VIII)

hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, trong đó các nhóm biến đổi R^1, X^4, X^5, X^6, X^7, và R^8 được định nghĩa theo các định nghĩa được đưa ra trong bản mô tả này cho các hợp chất có Công thức (I).

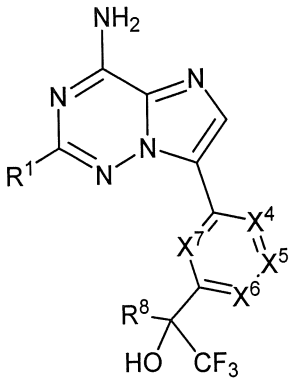
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) là hợp chất có Công thức (VIIIa):



(VIIIa)

hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, trong đó các nhóm biến đổi R^1, X^4, X^5, X^6, X^7, và R^8 được định nghĩa theo các định nghĩa được đưa ra trong bản mô tả này cho các hợp chất có Công thức (I).

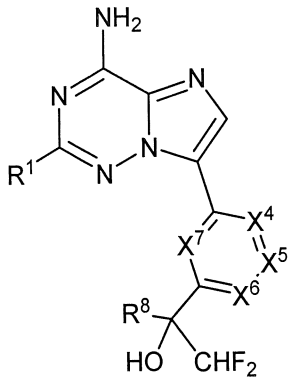
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) là hợp chất có Công thức (IX):



(IX)

hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, trong đó các nhóm biến đổi R^1, X^4, X^5, X^6, X^7, và R^8 được định nghĩa theo các định nghĩa được đưa ra trong bản mô tả này cho các hợp chất có Công thức (I).

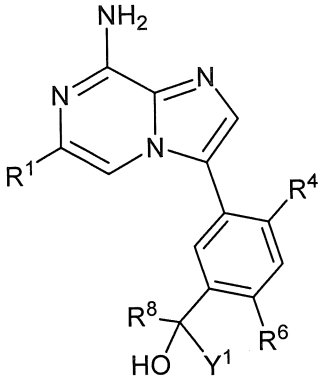
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) là hợp chất có Công thức (IXa):



(IXa)

hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, trong đó các nhóm biến đổi R^1, X^4, X^5, X^6, X^7, và R^8 được định nghĩa theo các định nghĩa được đưa ra trong bản mô tả này cho các hợp chất có Công thức (I).

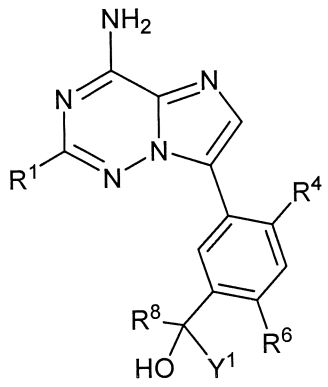
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) là hợp chất có Công thức (X):



(X)

hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, trong đó các nhóm biến đổi R^1, R^4, R^6, R^8, và Y^1 được định nghĩa theo các định nghĩa được đưa ra trong bản mô tả này cho các hợp chất có Công thức (I).

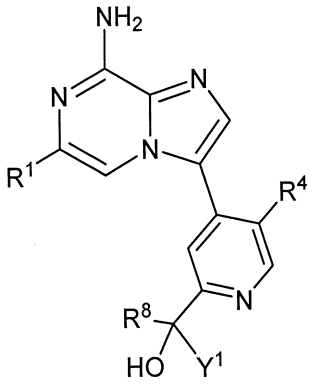
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) là hợp chất có Công thức (XI):



(XI)

hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, trong đó các nhóm biến đổi R^1, R^4, R^6, R^8, và Y^1 được định nghĩa theo các định nghĩa được đưa ra trong bản mô tả này cho các hợp chất có Công thức (I).

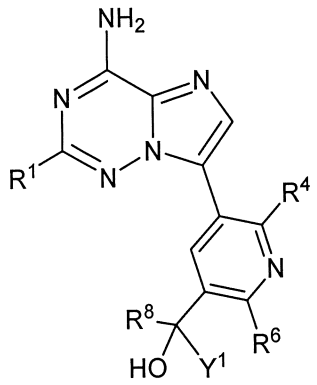
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) là hợp chất có Công thức (XII):



(XII)

hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, trong đó các nhóm biến đổi R^1, R^4, R^8, và Y^1 được định nghĩa theo các định nghĩa được đưa ra trong bản mô tả này cho các hợp chất có Công thức (I).

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) là hợp chất có Công thức (XIII):



(XIII)

hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, trong đó các nhóm biến đổi R^1, X^4, X^6, R^8, và Y^1 được định nghĩa theo các định nghĩa được đưa ra trong bản mô tả này cho các hợp chất có Công thức (I).

Cần hiểu rằng một số đặc điểm nhất định của sáng chế, để rõ ràng, được mô tả trong ngữ cảnh các phương án riêng biệt, cũng có thể được đưa ra ở dạng kết hợp trong một phương án duy nhất. Ngược lại, các đặc điểm khác nhau của sáng chế, để ngắn gọn, được mô tả trong ngữ cảnh của một phương án duy nhất, cũng có thể được đưa ra riêng rẽ hoặc trong phương án kết hợp phụ thích hợp bất kỳ.

Tại các phần khác nhau trong bản mô tả sáng chế, các nhóm thế liên kết hóa trị hai được mô tả. Mỗi nhóm thế liên kết hóa trị hai đặc biệt được dự định bao gồm cả hai dạng tiến và lùi của nhóm thế liên kết. Ví dụ, -NR(CR'R'')$_n$- bao gồm cả -NR(CR'R'')$_n$- và -(CR'R'')$_n$NR-. Khi cấu trúc rõ ràng cần phải có nhóm liên kết, các nhóm biến đổi Markush được liệt kê cho nhóm đó được hiểu là các nhóm liên kết.

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

Như được sử dụng trong bản mô tả này, cụm từ "mỗi 'nhóm biến đổi' độc lập được chọn từ" về cơ bản có nghĩa giống nhau như trong đó "với mỗi trường hợp" 'nhóm biến đổi được chọn từ."

Như được sử dụng trong bản mô tả này, cụm từ "tùy ý được thế" có nghĩa là không được thế hoặc được thế. Các nhóm thế được chọn một cách độc lập và sự thế có thể ở bất kỳ vị trí nào khả thi về mặt hóa học. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "được thế" có nghĩa là nguyên tử hydro được loại bỏ và thay thế bằng một nhóm thế. Nhóm thế hóa trị hai duy nhất, *ví dụ*, oxo, có thể thay thế hai nguyên tử hydro. Cần phải hiểu rằng sự thay thế ở một nguyên tử nhất định bị giới hạn bởi hóa trị.

Trong toàn bộ phần định nghĩa, thuật ngữ "C_{n-m}" chỉ ra khoảng bao gồm các điểm đầu cuối, trong đó n và m là các số nguyên và cho biết số lượng cacbon. Ví dụ bao gồm C_{1-4}, C_{1-6} và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "C_{n-m} alkyl", được sử dụng đơn lẻ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm hydrocacbon bão hòa có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có từ n đến m cacbon. Các ví dụ về các gốc alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm hóa học như metyl (Me), etyl (Et), *n*-propyl (*n*-Pr), isopropyl (iPr), *n*-butyl, *tert*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl; các đồng đẳng cao hơn như 2-metyl-1-butyl, *n*-pentyl, 3-pentyl, *n*-hexyl, 1,2,2-trimetylpropyl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm alkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon, hoặc 1 đến 2 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "C_{n-m} alkenyl" dùng để chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều liên tạo cặp cacbon-cacbon và có từ n đến m cacbon. Ví dụ các nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl, *n*-propenyl, isopropenyl, *n*-butenyl, *sec*-butenyl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, gốc alkenyl chứa 2 đến 6, 2 đến 4, hoặc 2 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "C_{n-m} alkynyl" dùng để chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon và có từ n đến m cacbon. Ví dụ các nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynyl, propyn-1-yl, propyn-2-yl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, gốc alkynyl chứa 2 đến 6, 2 đến 4, hoặc 2 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "C_{n-m} alkoxy", được sử dụng đơn lẻ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ nhóm có công thức -O-alkyl, trong đó nhóm alkyl có n đến m cacbon. Các nhóm alkoxy ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy (ví dụ, *n*-propoxy và isopropoxy), butoxy (ví dụ, *n*-butoxy và *tert*-butoxy), và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "amino" dùng để chỉ nhóm có công thức $–NH_2$.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "aryl," được sử dụng đơn lẻ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, đề cập đến nhóm hydrocacbon thơm, có thể là nhóm một vòng hoặc đa vòng (ví dụ có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ). Thuật ngữ "C_{n-m} aryl" dùng để chỉ nhóm aryl có từ n đến m nguyên tử cacbon tạo vòng. Các nhóm aryl bao gồm, ví dụ, phenyl, naphtyl, anthracenyl, phenanthrenyl, indanyl, indenyl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm aryl có từ 5 đến 10 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm aryl là phenyl hoặc naphtyl. Theo một số phương án, nhóm aryl là phenyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "halo" dùng để chỉ F, Cl, Br, hoặc I. Theo một số phương án, halo là F, Cl, hoặc Br. Theo một số phương án, halo là F hoặc Cl. Theo một số phương án, halo là Cl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "C_{n-m} haloalkoxy" dùng để chỉ nhóm có công thức –O-haloalkyl có n đến m nguyên tử cacbon. Các nhóm haloalkoxy ví dụ bao

gồm OCF_3 và $OCHF_2$. Theo một số phương án, nhóm haloalkoxy này chỉ được flo hóa. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "C_{n-m} haloalkyl", được sử dụng đơn lẻ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ nhóm alkyl có từ một nguyên tử halogen đến 2s+1 nguyên tử halogen mà có thể là giống hoặc khác nhau, trong đó "s" là số lượng nguyên tử cacbon trong nhóm alkyl này, trong đó nhóm alkyl có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl này chỉ được flo hóa. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Các nhóm haloalkyl ví dụ bao gồm CF_3, C_2F_5, CHF_2, CH_2F, CCl_3, $CHCl_2$, C_2Cl_5 và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "C_{n-m} alkylamino" dùng để chỉ nhóm có công thức -NH(alkyl), trong đó nhóm alkyl có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "C_{n-m} alkoxycarbonyl" dùng để chỉ nhóm có công thức -C(O)O-alkyl, trong đó nhóm alkyl có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "C_{n-m} alkylcarbonyl" dùng để chỉ nhóm có công thức -C(O)-alkyl, trong đó nhóm alkyl có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "C_{n-m} alkylcarbonylamino" dùng để chỉ nhóm có công thức -NHC(O)-alkyl, trong đó nhóm alkyl có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "C_{n-m} alkylsulfonylamino" dùng để chỉ nhóm có công thức -NHS$(O)_2$-alkyl, trong đó nhóm alkyl có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "aminosulfonyl" dùng để chỉ nhóm có công thức -S$(O)_2NH_2$.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "C_{n-m} alkylaminosulfonyl" dùng để chỉ nhóm có công thức -S$(O)_2$NH(alkyl), trong đó nhóm alkyl có n đến m nguyên tử

cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "di(C_{n-m} alkyl)aminosulfonyl" dùng để chỉ nhóm có công thức -$S(O)_2N(alkyl)_2$, trong đó mỗi nhóm alkyl độc lập có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, mỗi nhóm alkyl độc lập có, 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "aminosulfonylamino" dùng để chỉ nhóm có công thức -$NHS(O)_2NH_2$.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "C_{n-m} alkylaminosulfonylamino" dùng để chỉ nhóm có công thức -$NHS(O)_2NH(alkyl)$, trong đó nhóm alkyl có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "di(C_{n-m} alkyl)aminosulfonylamino" dùng để chỉ nhóm có công thức -$NHS(O)_2N(alkyl)_2$, trong đó mỗi nhóm alkyl độc lập có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, mỗi nhóm alkyl độc lập có, 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "aminocarbonylamino", được sử dụng đơn lẻ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ nhóm có công thức -$NHC(O)NH_2$.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "C_{n-m} alkylaminocarbonylamino" dùng để chỉ nhóm có công thức -$NHC(O)NH(alkyl)$, trong đó nhóm alkyl có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "di(C_{n-m} alkyl)aminocarbonylamino" dùng để chỉ nhóm có công thức -$NHC(O)N(alkyl)_2$, trong đó mỗi nhóm alkyl độc lập có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, mỗi nhóm alkyl độc lập có, 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "C_{n-m} alkylcarbamyl" dùng để chỉ nhóm có công thức -C(O)-NH(alkyl), trong đó nhóm alkyl có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "thio" dùng để chỉ nhóm có công thức -SH.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "C_{n-m} alkylthio" dùng để chỉ nhóm có công thức -S-alkyl, trong đó nhóm alkyl có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "C_{n-m} alkylsulfinyl" dùng để chỉ nhóm có công thức -S(O)-alkyl, trong đó nhóm alkyl có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "C_{n-m} alkylsulfonyl" dùng để chỉ nhóm có công thức -$S(O)_2$-alkyl, trong đó nhóm alkyl có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "carbamyl" dùng để chỉ nhóm có công thức –$C(O)NH_2$.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "carbonyl", được sử dụng đơn lẻ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ nhóm -C(O)-.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "xyano-C_{1-3} alkyl" dùng để chỉ nhóm có công thức -(C_{1-6} alkylen)-CN.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "HO-C_{1-6} alkyl" dùng để chỉ nhóm có công thức -(C_{1-6} alkylen)-OH.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "HO-C_{1-3} alkyl" dùng để chỉ nhóm có công thức -(C_{1-3} alkylen)-OH. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl" dùng để chỉ nhóm có công thức -(C_{1-6} alkylen)-O(C_{1-6} alkyl).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl" dùng để chỉ nhóm có công thức -(C_{1-3} alkylen)-O(C_{1-3} alkyl). Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "carboxy" dùng để chỉ nhóm có công thức -C(O)OH.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "di(C_{n-m}-alkyl)amino" dùng để chỉ nhóm có công thức -N(alkyl)$_2$, trong đó hai nhóm alkyl mỗi nhóm độc lập có, n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, mỗi nhóm alkyl độc lập có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "di(C_{n-m}-alkyl)carbamyl" chỉ nhóm có công thức –C(O)N(alkyl)$_2$, trong đó hai nhóm alkyl mỗi nhóm độc lập có, n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, mỗi nhóm alkyl độc lập có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "xycloalkyl" dùng để chỉ các hydrocacbon vòng không thơm bao gồm các nhóm alkyl và/hoặc alkenyl đóng vòng. Các nhóm xycloalkyl có thể bao gồm các nhóm một vòng hoặc đa vòng (ví dụ có 2 vòng ngưng tụ), các vòng xoắn, và các vòng có cầu nối (*ví dụ,* nhóm bixycloalkyl có cầu nối). Nguyên tử cacbon tạo vòng của nhóm xycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng oxo hoặc sulfido (ví dụ, C(O) hoặc C(S)). Định nghĩa về xycloalkyl cũng bao gồm các gốc có một hoặc nhiều vòng thơm được ngưng tụ (*tức là,* có liên kết chung với) với vòng xycloalkyl, ví dụ, các dẫn xuất benzo hoặc thienyl của xyclopentan, xyclohexan, và các nhóm tương tự. Nhóm xycloalkyl chứa vòng thơm ngưng tụ có thể được gắn qua nguyên tử tạo vòng bất kỳ bao gồm nguyên tử tạo vòng của vòng thơm ngưng tụ. Các nhóm xycloalkyl có thể có 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cacbon tạo vòng (C_{3-10}). Theo một số phương án, xycloalkyl là C_{3-10} xyclocalkyl một vòng hoặc hai vòng. Theo một số phương án, xycloalkyl là C_{3-10} xycloalkyl một vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế bởi CH_2F, CHF_2, CF_3, và CF_2CF_3. Theo một số phương án, xycloalkyl là C_{3-7} xycloalkyl một vòng. Theo một số phương án, xycloalkyl là C_{4-10} xycloalkyl vòng xoắn hoặc có cầu nối. Các nhóm xycloalkyl ví dụ bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, xycloheptatrienyl, norbornyl, norpinyl, norcarnyl, cuban, adamantan, bixyclo[1.1.1]pentyl, bixyclo[2.1.1]hexyl, bixyclo[2.2.1]heptanyl, bixyclo[3.1.1]heptanyl, bixyclo[2.2.2]octanyl, spiro[3.3]heptanyl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "heteroaryl" dùng để chỉ dị vòng thơm một vòng hoặc đa vòng có ít nhất một thành phần vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S hoặc B, trong đó N tạo vòng bất kỳ tùy ý là nhóm N-oxit. Theo một số phương án, vòng heteroaryl có 1, 2, 3, hoặc 4 thành phần vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, S và B. Theo một số phương án, N tạo vòng bất kỳ là gốc heteroaryl có thể là N-oxit. Theo một số phương án, heteroaryl là heteroaryl một vòng hoặc hai vòng có 5 đến 10 cạnh có 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, S và B. Theo một số phương án, heteroaryl là heteroaryl một vòng có 5 đến 6 cạnh

có 1 hoặc 2 thành phần vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, S và B. Theo một số phương án, heteroaryl là vòng heteroaryl một vòng có 5 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 thành phần vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O hoặc S. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl có 1 đến 4 nguyên tử khác loại tạo vòng, 1 đến 3 nguyên tử khác loại tạo vòng, 1 đến 2 nguyên tử khác loại tạo vòng hoặc 1 nguyên tử khác loại tạo vòng. Khi nhóm heteroaryl chứa nhiều hơn một thành phần vòng là nguyên tử khác loại, các nguyên tử khác loại có thể là giống hoặc khác nhau. Ví dụ các nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridin, pyrimidin, pyrazin, pyridazin, pyrol, pyrazol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, imidazol, furan, thiophen, triazol, tetrazol, thiadiazol, quinolin, isoquinolin, indol, benzothiophen, benzofuran, benzisoxazol, imidazo[1, 2-b]thiazol, purin, triazin, thieno[3,2-*b*]pyridin, imidazo[1,2-*a*]pyridin, 1,5-naphtyridin, 1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin và các nhóm tương tự.

Vòng heteroaryl có năm cạnh là nhóm heteroaryl có năm nguyên tử tạo vòng trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử trên vòng độc lập được chọn từ N, O, S và B. Các heteroaryl vòng có 5 cạnh lấy làm ví dụ là thienyl, furyl, pyrolyl, 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, 1,3,4-oxadiazolyl và 1,2-dihydro-1,2-azaborin.

Vòng heteroaryl có sáu cạnh là nhóm heteroaryl có sáu nguyên tử tạo vòng trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử trên vòng độc lập được chọn từ N, O, S và B. Các heteroaryl vòng có sáu cạnh lấy làm ví dụ là pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, triazinyl và pyridazinyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "heteroxycloalkyl" dùng để chỉ các dị vòng một vòng hoặc đa vòng có ít nhất một vòng không thơm (vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần), trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl được thay thế bằng nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và B, và trong đó nhóm nguyên tử cacbon tạo vòng và nguyên tử khác loại của nhóm heteroxycloalkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều oxo hoặc sulfido (ví dụ, C(O), S(O), C(S), hoặc $S(O)_2$, v.v.). Các nhóm heteroxycloalkyl bao gồm các hệ một vòng và đa vòng (ví dụ có 2 vòng ngưng tụ). Heteroxycloalkyl còn bao gồm các nhóm heteroxycloalkyl một vòng và đa vòng và có 3-10, 4-10, 3-7, 4-7, 5-6 cạnh. Các nhóm heteroxycloalkyl cũng có thể bao gồm các vòng xoắn và các vòng có cầu nối (*ví dụ,* vòng biheteroxycloalkyl cầu nối có 5 đến 10 cạnh

có một hoặc nhiều nguyên tử cacbon tạo vòng được thay thế bằng các nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, S và B). Nhóm heteroxycloalkyl có thể được gắn qua nguyên tử cacbon tạo vòng hoặc nguyên tử khác loại tạo vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl chứa 0 đến 3 liên tạo cặp. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl chứa 0 đến 2 liên tạo cặp.

Trong định nghĩa về heteroxycloalkyl cũng bao gồm các gốc có một hoặc nhiều vòng thơm được ngưng tụ (*tức là,* có liên kết chung với) với vòng dị vòng không thơm, ví dụ, các dẫn xuất benzo hoặc thienyl của piperidin, morpholin, azepin, v.v. Nhóm heteroxycloalkyl chứa vòng thơm ngưng tụ có thể được gắn qua nguyên tử tạo vòng bất kỳ bao gồm nguyên tử tạo vòng của vòng thơm ngưng tụ. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl chứa 3 đến 10 nguyên tử tạo vòng, 4 đến 10 nguyên tử tạo vòng, 3 đến 7 nguyên tử tạo vòng, hoặc 5 đến 6 nguyên tử tạo vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl có 1 đến 4 nguyên tử khác loại, 1 đến 3 nguyên tử khác loại, 1 đến 2 nguyên tử khác loại hoặc 1 nguyên tử khác loại. Theo một số phương án, heteroxycloalkyl này là heteroxycloalkyl một vòng có 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, S và B và có một hoặc nhiều thành phần vòng được oxy hóa.

Các nhóm heteroxycloalkyl ví dụ bao gồm pyrolidin-2-on, 1,3-isoxazolidin-2-on, pyranyl, tetrahydropyran, oxetanyl, azetidinyl, morpholino, thiomorpholino, piperazinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, piperidinyl, pyrolidinyl, isoxazolidinyl, isothiazolidinyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, imidazolidinyl, azepanyl, benzazapen, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin, azabixyclo[3.1.0]hexanyl, diazabixyclo[3.1.0]hexanyl, oxabixyclo[2.1.1]hexanyl, azabixyclo[2.2.1]heptanyl, diazabixyclo[2.2.1]heptanyl, azabixyclo[3.1.1]heptanyl, diazabixyclo[3.1.1]heptanyl, azabixyclo[3.2.1]octanyl, diazabixyclo[3.2.1]octanyl, oxabixyclo[2.2.2]octanyl, azabixyclo[2.2.2]octanyl, azaadamantanyl, diazaadamantanyl, oxa-adamantanyl, azaspiro[3.3]heptanyl, diazaspiro[3.3]heptanyl, oxa-azaspiro[3.3]heptanyl, azaspiro[3.4]octanyl, diazaspiro[3.4]octanyl, oxa-azaspiro[3.4]octanyl, azaspiro[2.5]octanyl, diazaspiro[2.5]octanyl, azaspiro[4.4]nonanyl, diazaspiro[4.4]nonanyl, oxa-azaspiro[4.4]nonanyl, azaspiro[4.5]decanyl, diazaspiro[4.5]decanyl, diazaspiro[4.4]nonanyl, oxa-diazaspiro[4.4]nonanyl và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "C_{o-p} xycloalkyl-C_{n-m} alkyl-" dùng để chỉ nhóm có công thức xycloalkyl-alkylen-, trong đó nhóm xycloalkyl có o đến p nguyên tử cacbon và nhóm liên kết alkylen có n đến m nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả này "C_{o-p} aryl-C_{n-m} alkyl-" dùng để chỉ nhóm có công thức aryl-alkylen-, trong đó nhóm aryl có o đến p nguyên tử cacbon và nhóm liên kết alkylen có n đến m nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "heteroaryl-C_{n-m} alkyl-" dùng để chỉ nhóm có công thức heteroaryl-alkylen-, trong đó nhóm liên kết alkylen có n đến m nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả này "heteroxycloalkyl-C_{n-m} alkyl-" dùng để chỉ nhóm có công thức heteroxycloalkyl-alkylen-, trong đó nhóm liên kết alkylen có n đến m nguyên tử cacbon.

Ở một số phần nhất đinh, các định nghĩa hoặc các phương án đề cập đến các vòng cụ thể (ví dụ, vòng azetidin, vòng pyridin, v.v.). Trừ khi được quy định khác, các vòng này có thể được gắn với thành phần vòng bất kỳ với điều kiện là không vượt quá hóa trị của nguyên tử. Ví dụ, vòng azetidin có thể được gắn ở vị trí bất kỳ của vòng, trong khi vòng pyridin-3-yl được gắn ở vị trí 3.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "oxo" dùng để chỉ nguyên tử oxy (tức là, =O) là nhóm thế hóa trị hai, tạo ra nhóm carbonyl khi được gắn với cacbon (ví dụ, C=O hoặc C(O)), hoặc được gắn với nguyên tử khác loại nitơ hoặc lưu huỳnh tạo thành nhóm nitroso, sulfinyl hoặc sulfonyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "độc lập được chọn từ" có nghĩa là mỗi lần xuất hiện của nhóm biến đổi hoặc nhóm thế độc lập được chọn ngẫu nhiên từ danh sách áp dụng.

Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể là 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 ảnh và các chất đồng phân không đối quang, được dự tính trừ khi được quy định khác. Các hợp chất theo sáng chế chứa các 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 trong lĩnh vực này, như bằng phương pháp phân giải các hỗn hợp raxemic hoặc bằng phương pháp tổng hợp lập thể chọn lọc. Nhiều chất đồng phân hình học của các olefin, liên tạo cặp C=N, và các chất tương tự cũng có thể có mặt trong các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, và toàn bộ các chất đồng phân bền như vậy được dự tính thuộc phạm vi 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 dưới dạng đồng phân tách biệt. Theo một số phương án, hợp chất này có cấu hình *(R)*. Theo một số phương án, hợp chất này có cấu hình *(S)*. Các Công thức (*ví dụ,* Công thức (I), (II), v.v.) được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm các chất đồng phân lập thể của các hợp chất này.

Các Công thức (I)-(XIII) trong bản mô tả này bao gồm các chất đồng phân lập thể của các hợp chất này. Theo một số phương án, nguyên tử cacbon mà R^8 và Y^1 gắn vào có cấu hình *(R)*. Theo một số phương án, nguyên tử cacbon mà R^8 và Y^1 gắn vào có cấu hình *(S)*.

Kỹ thuật phân giải các hỗn hợp raxemic của các hợp chất có thể được thực hiện bằng phương pháp bất kỳ trong nhiều phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Một phương pháp ví dụ bao gồm phương pháp tái kết tinh phân đoạn bằng cách sử dụng axit phân giải bất đối xứng là axit hữu cơ tự tạo muối cóhoạt tính quang học. Các chất phân giải 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 diaxetyltartaric, axit dibenzoyltartaric, axit mandelic, axit malic, axit lactic hoặc các axit camphorsulfonic có hoạt tính quang học khác nhau như axit β-camphorsulfonic. Các chất phân giải khác thích hợp cho các phương pháp kết tinh phân đoạn bao gồm các dạng tinh khiết đồng phân lập thể của α-metylbenzylamin (*ví dụ,* các dạng *S* và *R*, hoặc các dạng tinh khiết đồng phân không đối quang), 2-phenylglycinol, norephedrin, ephedrin, N-metylephedrin, xyclohexyletylamin, 1,2-diaminoxyclohexan, và các chất tương tự.

Kỹ thuật phân giải các hỗn hợp raxemic cũng có thể được thực hiện bằng cách rửa giải trên cột được nhồi chất phân giải có hoạt tính quang học (ví dụ, dinitrobenzoylphenylglyxin). Thành phần dung môi rửa giải thích hợp có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này cũng bao gồm các dạng hỗ biến. Các dạng hỗ biến là kết quả của sự hoán đổi của liên kết đơn với một liên tạo cặp liền kề

cùng với sự di chuyển đồng thời của proton. Các dạng hỗ biến bao gồm các chất hỗ biến di biến proton có các trạng thái proton hóa đồng phân có cùng Công thức nghiệm và tổng điện tích giống nhau. Các chất hỗ biến di biến proton ví dụ bao gồm các cặp keton – enol, các cặp amit – axit imidic, các cặp lactam – lactim, các cặp enamin – imin, và các dạng vòng trong đó có thể chiếm hai hoặc nhiều vị trí của hệ dị vòng, ví dụ, 1H- và 3H-imidazol, 1H-, 2H- và 4H- 1,2,4-triazol, 1H- và 2H- isoindol, 2-hydroxypyridin và 2-pyridon, và 1H- và 2H-pyrazol. Các dạng hỗ biến có thể cân bằng hoặc bị chắn không gian ở một dạng bởi sự thế thích hợp.

Tất cả các hợp chất, và các muối dược dụng của các hợp chất này, có thể được phát hiện 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, việc điều chế các hợp chất có thể bao gồm việc bổ sung axit hoặc bazơ để tác động, ví dụ, xúc tác cho một phản ứng mong muốn hoặc tạo thành các dạng muối như muối cộng axit.

Ví dụ các axit có thể là các axit vô cơ hoặc hữu cơ và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các axit mạnh và yếu. Một số axit mạnh ví dụ bao gồm axit clohydric, axit brom hydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit *p*-toluensulfonic, axit 4-nitrobenzoic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit trifloaxetic, và axit nitric. Một số axit yếu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở axit axetic, axit propionic, axit butanoic, axit benzoic, axit tartaric, axit pentanoic, axit hexanoic, axit heptanoic, axit octanoic, axit nonanoic, và axit decanoic.

Các bazơ ví dụ bao gồm lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, lithi cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, và natri bicacbonat. Một số bazơ mạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydroxit, alkoxit, các amit kim loại, các hydrua kim loại, các dialkylamit và arylamin kim loại, trong đó; alkoxit bao gồm các muối lithi, natri và kali của metyl, etyl và t-butyl oxit; các amit kim loại bao gồm natri amit, kali amit và lithi amit; các hydrua kim loại bao gồm natri hydrua, kali hydrua và lithi hydrua; và dialkylamit kim loại bao gồm các muối lithi, natri, và kali của các amit được thế metyl, etyl, n-propyl, *iso*-propyl, n-butyl, *tert*-butyl, trimetylsilyl và xyclohexyl.

Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này, hoặc các muối của các hợp chất này, về cơ bản được tách. Thuật ngữ "về cơ bản được tách" có nghĩa

là hợp chất đó được tách ít nhất là một phần hoặc về cơ bản khỏi môi trường mà trong đó nó được tạo thành hoặc được phát hiện. Quá trình tách một phần có thể bao gồm, ví dụ, chế phẩm được làm giàu trong các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này. Quá trình tách về cơ bản có thể bao gồm các chế phẩm 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% theo trọng lượng của các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này, hoặc muối của các hợp chất này. Các phương pháp tách các hợp chất và các muối của các hợp chất này là thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ "hợp chất", như được sử dụng trong bản mô tả này là có nghĩa là 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 của các cấu trúc được trình bày. Các hợp chất được xác định trong bản mô tả này theo tên hoặc cấu trúc ở một dạng hỗ biến cụ thể được dự tính là bao gồm các dạng hỗ biến khác trừ khi có qui định khác.

Cụm từ "dược dụng" được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ các hợp chất, vật liệu, chế phẩm và/hoặc dạng liều dùng mà nằm, trong phạm vi của phán đoán y học hợp lý, thích hợp cho việc sử dụng tiếp xúc với mô của con người và động vật mà không có độc tính, sự kích ứng, đáp ứng dị ứng quá mức, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

Sáng chế cũng bao gồm các muối dược dụng của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Sáng chế cũng bao gồm các muối dược dụng của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Như được sử dụng trong bản mô tả này, "các muối dược dụng" dùng để chỉ các dẫn xuất của các hợp chất theo sáng chế trong đó hợp chất gốc được biến đổi bằng cách chuyển đổi gốc axit hoặc bazơ hiện tại thành dạng muối của nó. Các ví dụ về các muối dược dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối khoáng hoặc muỗi axit hữu cơ của các gốc bazơ như amin; muối kim loại kiềm hoặc muối hữu cơ của các gốc axit như axit carboxylic; và các nhóm tương tự. Các muối dược dụng theo sáng chế bao gồm các muối không độc thông thường của hợp chất gốc được tạo thành, ví dụ, từ axit hữu cơ hoặc vô cơ không độc. Các muối dược dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc chứa gốc axit hoặc bazơ theo các phương pháp hóa học thông thường. Nhìn chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho các dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng theo hệ số tỷ lượng của axit hoặc bazơ thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp gồm cả hai; nói chung, môi trường không nước

như ete, etyl axetat, rượu (ví dụ, metanol, etanol, iso-propanol, hoặc butanol) hoặc axetonitril (ACN) là được ưu tiên. Danh sách các muối thích hợp tìm được trong tài liệu *Remington's Pharmaceutical Sciences*, xuất bản lần thứ 17, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, trang 1418 và *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), mỗi tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Tổng hợp

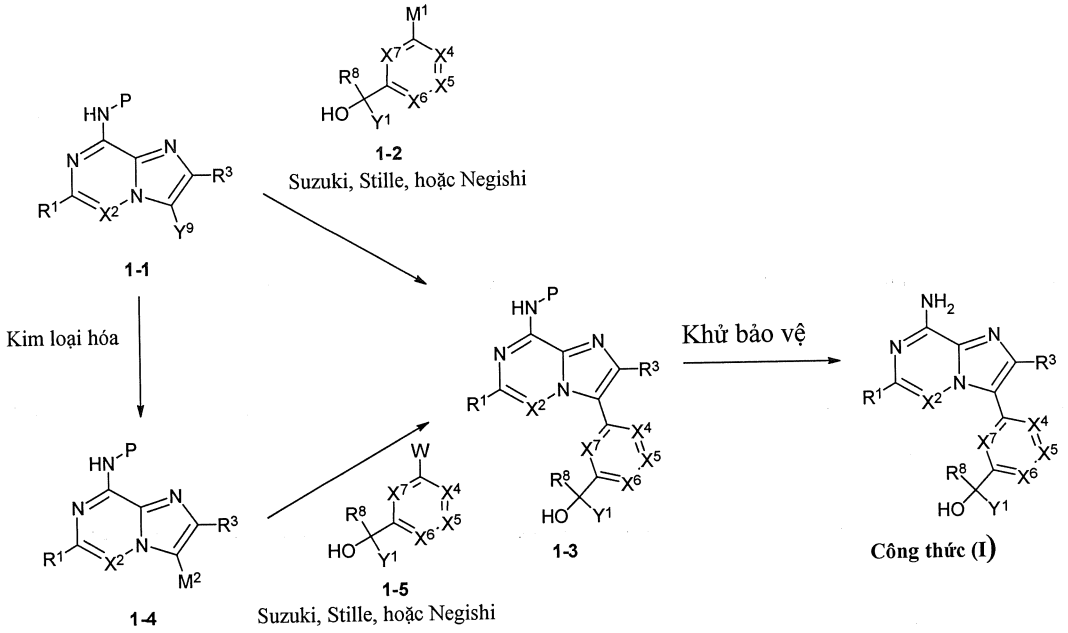
Người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này, bao gồm các muối và các chất đồng phân lập thể của chúng, có thể được điều chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật tổng hợp hữu cơ đã biết và có thể được tổng hợp theo con đường bất kỳ trong số nhiều con đường tổng hợp khả thi.

Các hợp chất có Công thức (I) có thể được điều chế từ hợp chất hai vòng **1-1** tùy ý được bảo vệ (ví dụ, P = axetyl hoặc p-metoxybenzyl) trong đó Y^9 là halogen (ví dụ, Cl, Br, hoặc I) hoặc halogen giả (ví dụ, OTf hoặc OMs) như được thể hiện trên **Sơ đồ I**. Hợp chất hai vòng **1-1** có thể được tạo cặp với hợp chất **1-2**, trong đó M^1 là axit boronic, boronat este, kali trifloborat, hoặc kim loại được thế thích hợp, như $Sn(Bu)_3$ hoặc Zn, dưới các điều kiện Suzuki chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi (II), phức với diclometan và bazơ (ví dụ, bazơ cacbonat)) hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II)), tạo ra hợp chất **1-3**. Sau khi tạo cặp, các nhóm bảo vệ được chọn một cách tùy ý có thể được loại bỏ dưới các điều kiện thích hợp cho việc loại bỏ các nhóm này mà cũng tương hợp với nhóm chức có mặt trong hợp chất **1-3** (ví dụ, tiếp xúc với HCl trong nước hoặc axit trifloaxetic) tạo ra các hợp chất có Công thức (I).

Cách khác, nhóm Y^9 có thể được chuyển hóa thành hợp chất được thế kim loại thích hợp **1-4** (ví dụ, M^2 là $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, hoặc Zn) và sau đó tạo cặp với hợp chất **1-5** trong đó W là halogen (ví dụ, Cl, Br, hoặc I) hoặc halogen giả (ví dụ, OTf hoặc OMs) dưới các điều kiện Suzuki chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]

diclopaladi (II), phức với diclometan và bazơ (ví dụ, bazơ cacbonat)) hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi (II)) tạo ra hợp chất **1-3**. Sau khi tạo cặp, các nhóm bảo vệ được chọn một cách tùy ý có thể được loại bỏ dưới các điều kiện thích hợp cho việc loại bỏ các nhóm này mà cũng tương hợp với nhóm chức có mặt trong hợp chất **1-3** (ví dụ, tiếp xúc với HCl trong nước hoặc axit trifloaxetic) tạo ra các hợp chất có Công thức (I).

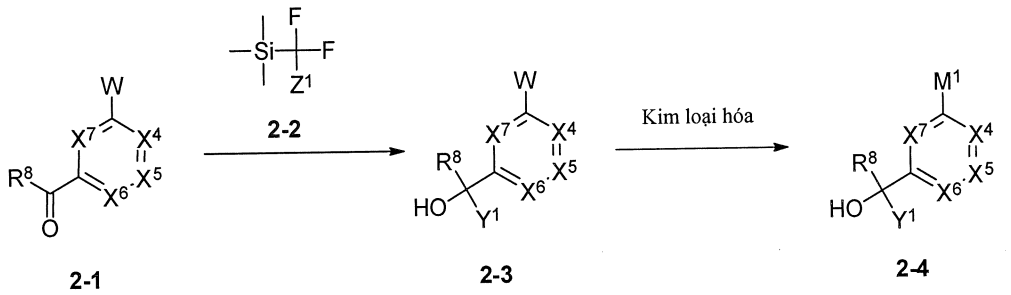
Sơ đồ I.



Các hợp chất trung gian để điều chế các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ II**. Ví dụ, keton **2-1** có thể được chuyển hóa thành rượu bậc ba **2-3** (Y^1 = ví dụ, CF_3, CF_2H) với silan **2-2** trong đó Z^1 là halogen (ví dụ, F hoặc Br hoặc H) dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của TBAF hoặc PPh_3 và DMPU). Nhóm halo W (ví dụ, Cl, Br, hoặc I) hoặc nhóm giả halo (ví dụ, OTf hoặc OMs) của rượu **2-3** có thể được chuyển hóa thành hợp chất được thế kim loại thích hợp **2-4** (ví dụ, M^1 là $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, hoặc Zn) dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất phản ứng dibo như bis(pinacolato)dibo, chất xúc tác paladi, như diclo[bis(triphenylphosphoranyl)]paladi hoặc bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II), phức với diclometan, và bazơ, như kali axetat). Các hợp chất được đề xuất

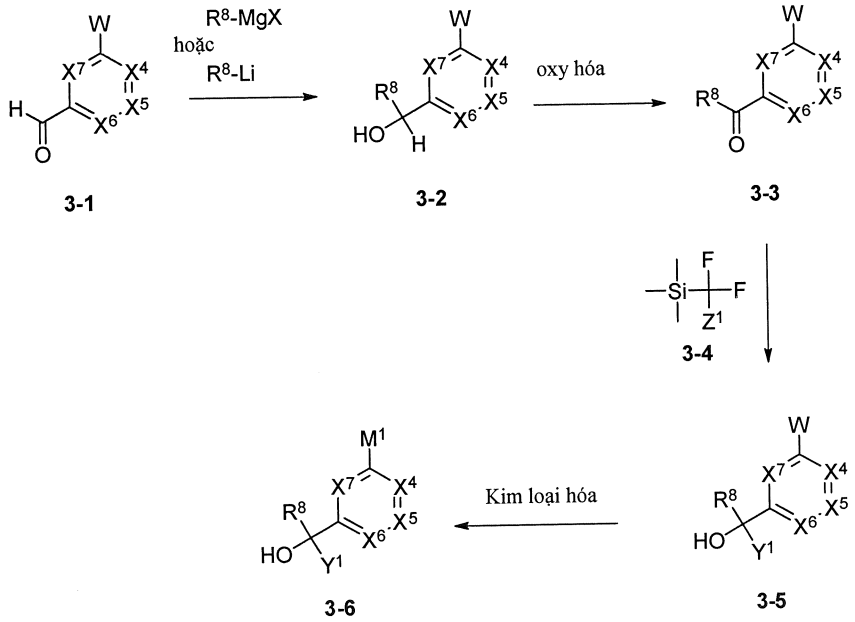
trong bản mô tả này có thể được tổng hợp từ các hợp chất trung gian **2-4** bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong **Sơ đồ I**.

Sơ đồ II.



Các hợp chất trung gian để điều chế các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ III**. Ví dụ, aldehyt **3-1** có thể được cho phản ứng với chất ái nhân (ví dụ, chất phản ứng Grignard hoặc chất phản ứng alkyllithi) thu được rượu bậc hai **3-2**. Rượu bậc hai **3-2** có thể được oxy hóa thành keton **3-3**. Keton **3-3** có thể được chuyển hóa thành rượu bậc ba **3-5** (Y^1 = ví dụ, CF_3 hoặc CF_2H) với silan **3-4** trong đó Z^1 là halogen (ví dụ, F hoặc Br hoặc H) dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của TBAF hoặc PPh_3 và DMPU). Nhóm halo Y^2 (ví dụ, Cl, Br, hoặc I) hoặc nhóm giả halo (ví dụ, OTf hoặc OMs) của rượu **3-5** có thể được chuyển hóa thành hợp chất được thế kim loại thích hợp **3-6** (ví dụ, M^1 là $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, hoặc Zn) dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất phản ứng dibo như bis(pinacolato)dibo, chất xúc tác paladi, như diclo[bis(triphenylphosphoranyl)]paladi hoặc bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), phức với diclometan, và bazơ, như kali axetat). Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được tổng hợp từ các hợp chất trung gian **3-6** bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong **Sơ đồ I**.

Sơ đồ III.

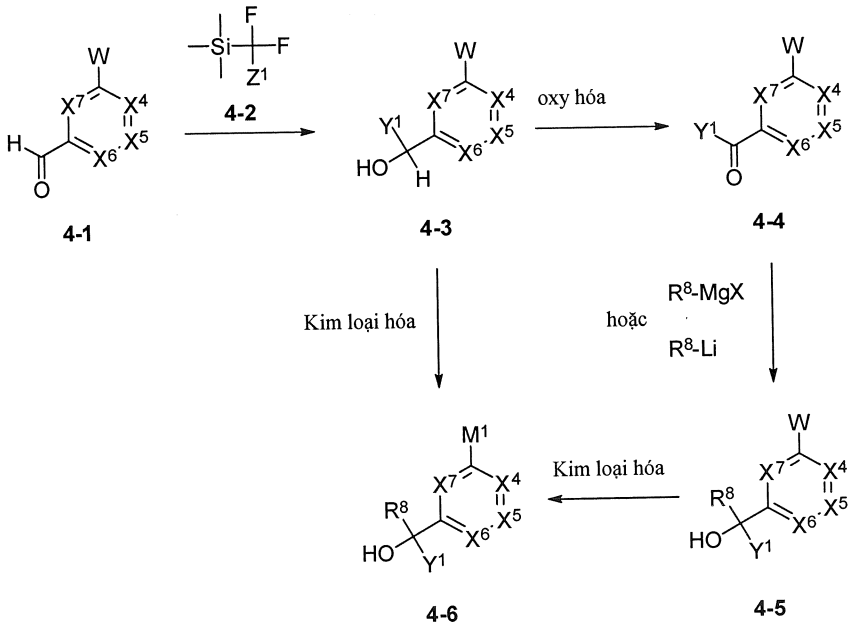


Các hợp chất trung gian để điều chế các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ IV**. Ví dụ, aldehyt **4-1** có thể được chuyển hóa thành rượu bậc hai **4-3** (Y^1 = ví dụ, CF_3 hoặc CF_2H) với silan **4-2** trong đó Z^1 là halogen (ví dụ, F hoặc Br hoặc H) dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của TBAF hoặc PPh_3 và DMPU). Rượu bậc hai **4-3** có thể được oxy hóa thành keton **4-4**. Keton **4-4** có thể được cho phản ứng với chất ái nhân (ví dụ, chất phản ứng Grignard hoặc chất phản ứng alkyllithi) thu được rượu bậc ba **4-5**. Nhóm halo W (ví dụ, Cl, Br, hoặc I) hoặc nhóm giả halo (ví dụ, OTf hoặc OMs) của rượu **4-5** có thể được chuyển hóa thành hợp chất được thế kim loại thích hợp **4-6** (ví dụ, M^1 là $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, hoặc Zn) dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất phản ứng dibo như bis(pinacolato)dibo, chất xúc tác paladi, như diclo[bis(triphenylphosphoranyl)]paladi hoặc bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), phức với diclometan, và bazơ, như kali axetat). Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được tổng hợp từ các hợp chất trung gian **4-6** bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong **Sơ đồ I**.

Cách khác nhóm halo W (ví dụ, Cl, Br, hoặc I) hoặc nhóm giả halo (ví dụ, OTf hoặc OMs) của rượu **4-3** có thể được chuyển hóa thành hợp chất được thế kim loại thích hợp **4-6** trong đó R^8 là H (ví dụ, M^1 là $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, hoặc Zn) dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất phản ứng dibo như bis(pinacolato)dibo, chất xúc tác paladi, như diclo[bis(triphenylphosphoranyl)]paladi hoặc bis(diphenylphosphino) feroxen]diclopaladi(II), phức với diclometan, và bazơ, như kali axetat). Các hợp chất được

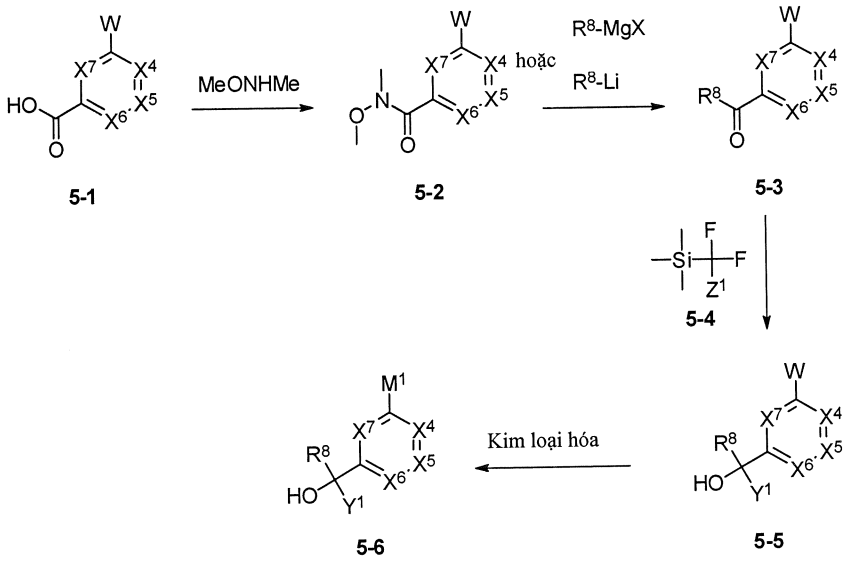
đề xuất trong bản mô tả này có thể được tổng hợp từ các hợp chất trung gian **4-6** bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong **Sơ đồ I**.

Sơ đồ IV.



Các hợp chất trung gian để điều chế các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ V**. Ví dụ, axit **5-1** có thể được chuyển hóa thành amit Weinreb **5-2**. Amit Weinreb **5-2** có thể được cho phản ứng với chất ái nhân (ví dụ, chất phản ứng Grignard hoặc chất phản ứng alkyllithi) thu được keton **5-3**. Keton **5-3** có thể được chuyển hóa thành rượu bậc ba **5-5** (Y^1 = ví dụ, CF_3 hoặc CF_2H) với silan **5-4** trong đó Z^1 là halogen (ví dụ, F hoặc Br hoặc H) dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của TBAF hoặc PPh_3 và DMPU). Nhóm halo W (ví dụ, Cl, Br, hoặc I) hoặc nhóm giả halo (ví dụ, OTf hoặc OMs) của rượu **5-5** có thể được chuyển hóa thành hợp chất được thế kim loại thích hợp **5-6** (ví dụ, M^1 là $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, hoặc Zn) dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất phản ứng dibo như bis(pinacolato)dibo, chất xúc tác paladi, như diclo[bis(triphenylphosphoranyl)]paladi hoặc bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), phức với diclometan, và bazơ, như kali axetat). Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được tổng hợp từ các hợp chất trung gian **5-6** bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong **Sơ đồ I**.

Sơ đồ V.

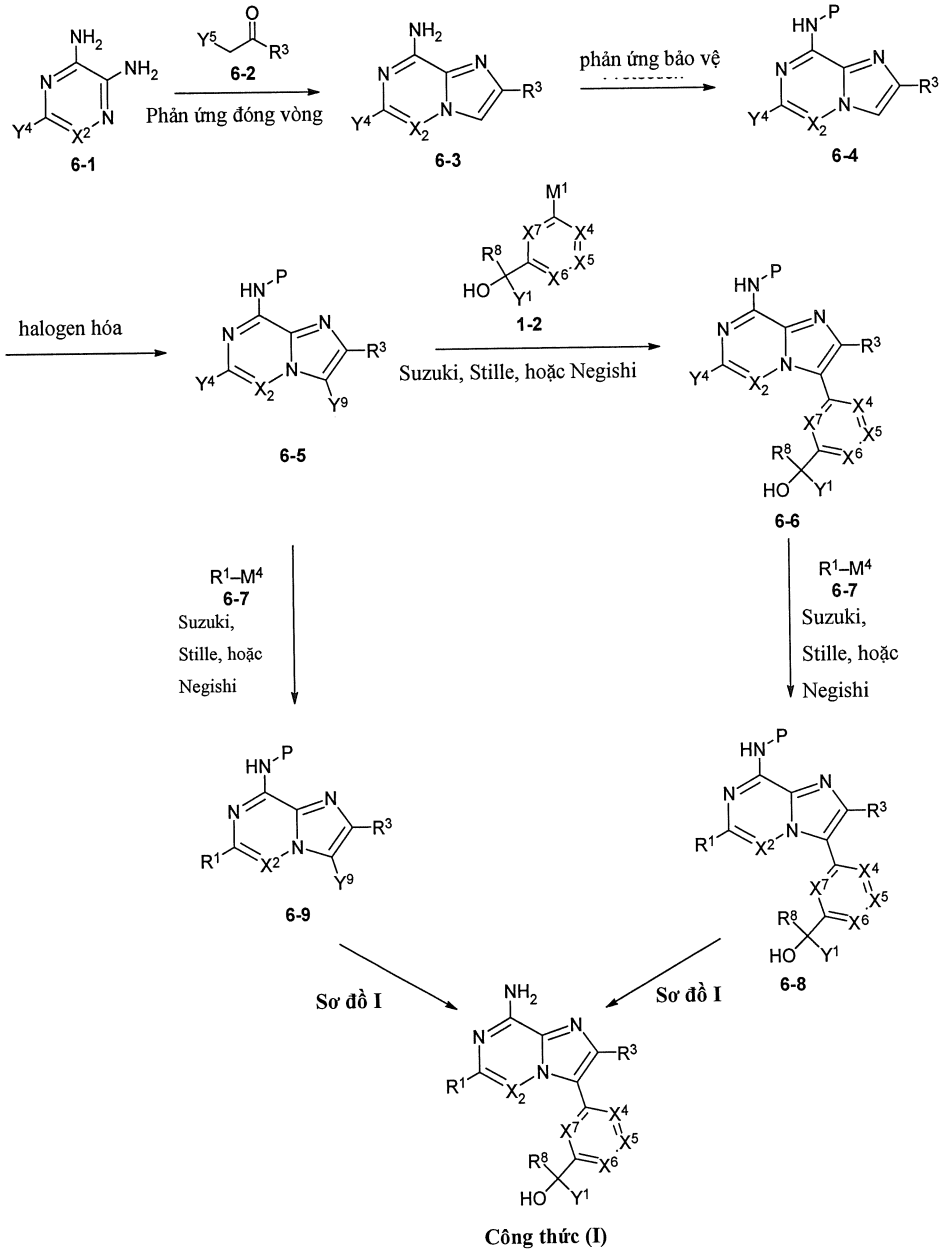


Các hợp chất có Công thức **(I)** cũng có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ VI**. Ví dụ, amin dị vòng thơm **6-1**, trong đó Y^4 là halogen (ví dụ, Cl, Br, hoặc I), có thể được cho phản ứng với dẫn xuất alpha-halo carbonyl **6-2** trong đó Y^5 là halogen (ví dụ, Cl hoặc Br), tạo ra dị vòng **6-3**. Nhóm amin của **6-3** tùy ý có thể được bảo vệ với nhóm bảo vệ thích hợp P, (ví dụ, axetyl), dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của axetyl clorua hoặc axetic anhydrua, bazơ (ví dụ, trietylamin), và tùy ý chất xúc tác (ví dụ, 4-dimetylaminopyridin)) tạo ra amin được bảo vệ **6-4**. Hợp chất **6-4** có thể được halogen hóa với các chất phản ứng thích hợp, như N-closucxinimit, N-bromosucxinimit, hoặc N-iodosucxinimit, tạo ra halogenua **6-5** trong đó Y^9 là nhóm halo (ví dụ, Cl, Br, hoặc I). Halogenua **6-5** có thể được cho tạo cặp chọn lọc với hợp chất **1-2**, trong đó M^1 là axit boronic, boronat este, kali trifloborat, hoặc kim loại được thế thích hợp như $Sn(Bu)_3$ hoặc Zn, dưới các điều kiện Suzuki chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và bazơ (ví dụ, bazơ cacbonat)) hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II)), tạo ra hợp chất **6-6**. Hợp chất **6-6** có thể được tạo cặp với **6-7**, trong đó M^4 là axit boronic, boronat este, kali trifloborat, hoặc kim loại được thế thích hợp, như $Sn(Bu)_3$ hoặc Zn, dưới các điều kiện Suzuki chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), phức với diclometan hoặc bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin)

diclopaladi(II) và bazơ (ví dụ, bazơ cacbonat hoặc xeri florua)) hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II)), tạo ra hợp chất **6-8**. Nhóm bảo vệ được chọn một cách tùy ý có thể được loại bỏ theo **Sơ đồ I** tạo ra các hợp chất có Công thức (I).

Cách khác, halogenua **6-5** có thể được cho tạo cặp chọn lọc với hợp chất **6-7**, trong đó M^4 là axit boronic, boronat este, kali trifloborat, hoặc kin loại được thế thích hợp như $Sn(Bu)_3$ hoặc Zn, dưới các điều kiện Suzuki chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), phức với diclometan hoặc bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II) và bazơ (ví dụ, bazơ cacbonat hoặc xeri florua)) hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi (II)), tạo ra hợp chất **6-9**, hợp chất này được cho tạo cặp tiếp theo **Sơ đồ I** tạo ra các hợp chất có Công thức (I).

Sơ đồ VI.



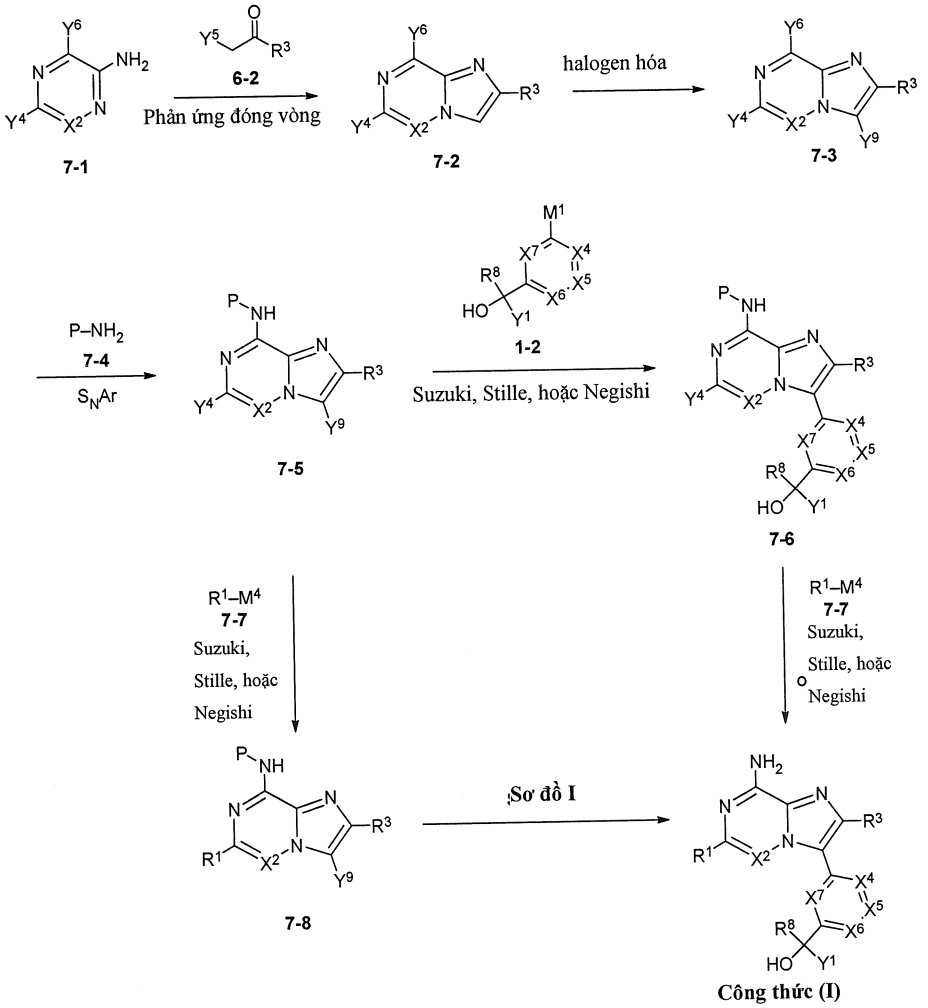
Công thức (I)

Các hợp chất có Công thức (I) cũng có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ VII**. Ví dụ, amin dị vòng thơm **7-1**, trong đó Y^4 và Y^6 là các nhóm halo, có thể được cho phản ứng với các dẫn xuất alpha-halo carbonyl **6-2** trong đó Y^5 là halogen (ví dụ, Cl hoặc Br), tạo ra dị vòng **7-2**. Phản ứng halogen hóa dị vòng **7-2** với các chất phản ứng thích hợp, như N-closucxinimit, N-bromosucxinimit, hoặc N-iodosucxinimit có thể tạo ra halogenua **7-3** trong đó Y^9 là nhóm halo (ví dụ, Cl, Br, hoặc I). Phản ứng thế vòng thơm ái nhân của halogenua **7-3** với amin **7-4** (ví dụ, NH_3 hoặc p-metoxybenzylamin) có thể tạo ra halogenua **7-5**. Halogenua **7-5** có thể được cho tạo cặp chọn lọc với hợp chất **1-2**, trong đó M^1 là axit boronic, boronat este, kali trifloborat, hoặc kim loại được thế thích hợp như $Sn(Bu)_3$ hoặc Zn, dưới các điều kiện Suzuki chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác

paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và bazơ (ví dụ, bazơ cacbonat)) hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi (II)), tạo ra hợp chất **7-6**. Hợp chất **7-6** có thể được tạo cặp với hợp chất **7-7**, trong đó M^4 là axit boronic, boronat este, kali trifloborat, hoặc kim loại được thế thích hợp như $Sn(Bu)_3$ hoặc Zn, dưới các điều kiện Suzuki chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II), phức với diclometan hoặc bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminophenyl) phosphin)diclopaladi(II) và bazơ (ví dụ, bazơ cacbonat hoặc xeri florua)) hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II)), tiếp theo là loại bỏ nhóm bảo vệ theo **Sơ đồ I** có thể thu được các hợp chất có Công thức (I).

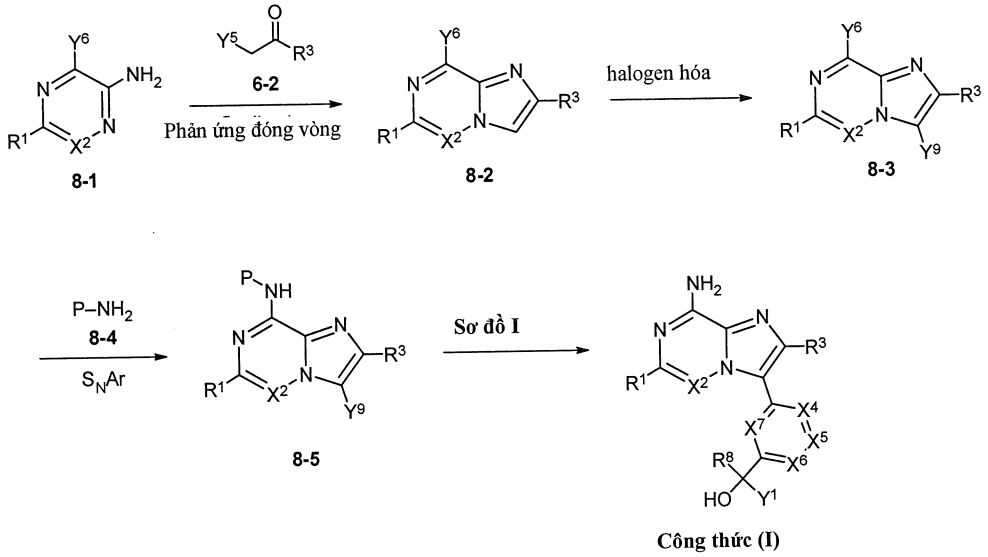
Cách khác, phản ứng tạo cặp chọn lọc của halogenua **7-5** với hợp chất **7-7**, dưới các điều kiện Suzuki chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), phức với diclometan hoặc bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II) và bazơ (ví dụ, bazơ cacbonat hoặc xeri florua)) hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi (II)), có thể thu được hợp chất **7-8**, hợp chất này được cho phản ứng tiếp theo **Sơ đồ I** tạo ra các hợp chất có Công thức (I).

Sơ đồ VII.



Các hợp chất có Công thức (I) cũng có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ VIII**. Ví dụ, amin dị vòng thơm **8-1**, trong đó Y^6 là nhóm halogen, có thể được cho phản ứng với các dẫn xuất alpha-halo carbonyl **6-2** trong đó Y^5 là halogen (ví dụ, Cl hoặc Br), tạo ra dị vòng **8-2**. Phản ứng halogen hóa dị vòng **8-2** với các chất phản ứng thích hợp, như N-closucxinimit, N-bromosucxinimit, hoặc N-iodosucxinimit, có thể tạo ra halogenua **8-3** trong đó Y^9 là nhóm halo (ví dụ, Cl, Br, hoặc I). Phản ứng thế vòng thơm ái nhân của halogenua **8-3** với amin **8-4** (ví dụ, NH_3 hoặc p-metoxybenzylamin) có thể tạo ra halogenua **8-5** với amin tùy ý được bảo vệ. Halogenua **8-5** có thể được cho phản ứng tiếp theo **Sơ đồ I** tạo ra các hợp chất có Công thức (I).

Sơ đồ VIII.

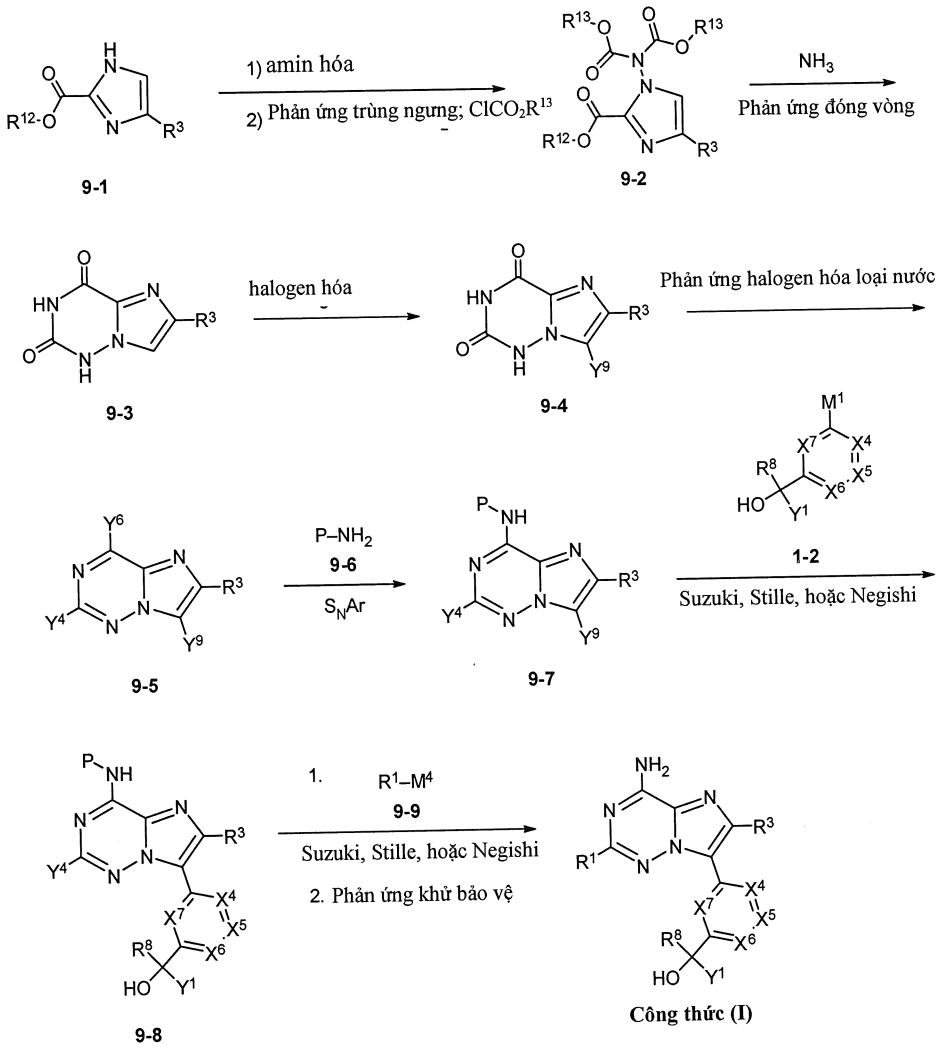


Các hợp chất có Công thức (I) cũng có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ IX**. Việc điều chế chất trung gian **9-5** từ imidazol **9-1** có thể đạt được bởi các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả trong Đơn Quốc tế số WO 2016/183094, nội dung của đơn này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Phản ứng amin hóa hợp chất **9-1** (ví dụ, R^{12} có thể là alkyl) dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất chuyển hóa nhóm NH_2- như cloramin, O-(diphenylphosphinyl)hydroxylamin, hoặc O-(4-nitrobenzoyl)hydroxylamin và bazơ như natri hydrua, lithi hexametyldisilazan, hoặc kali tert-butoxit) và sau đó trùng ngưng với alkyl cloformat $ClCO_2R^{13}$, trong đó R^{13} có thể là nhóm alkyl, dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, xử lý với bazơ thích hợp như pyridin hoặc natri bicacbonat) có thể tạo ra hợp chất **9-2**. Phản ứng đóng vòng hợp chất **9-2** với sự có mặt của nguồn amoniac thích hợp (ví dụ, NH_3 hoặc NH_4OH) có thể tạo ra hợp chất hai vòng **9-3**. Hợp chất hai vòng **9-3** có thể được halogen hóa với các chất phản ứng thích hợp, như N-closucxinimit, N-bromosucxinimit, hoặc N-iodosucxinimit, tạo ra halogenua **9-4** trong đó Y^9 là nhóm halo (ví dụ, Cl, Br, hoặc I). Phản ứng halogen hóa loại nước (ví dụ, bằng cách xử lý với chất phản ứng như $POCl_3$ hoặc $POBr_3$) có thể thu được hợp chất **9-5**, trong đó Y^4 và Y^6 mỗi nhóm là halogen (ví dụ, Cl hoặc Br). Phản ứng thế vòng thơm ái nhân của halogenua của **9-5** với amin **9-6** (ví dụ, NH_3 hoặc p-metoxybenzylamin) có thể tạo ra chất trung gian **9-7** với amin tùy ý được bảo vệ.

Chất trung gian **9-7** có thể được cho tạo cặp chọn lọc với hợp chất **1-2**, trong đó M^1 là axit boronic, boronat este, kali trifloborat, hoặc kim loại được thế thích hợp như $Sn(Bu)_3$ hoặc Zn, dưới các điều kiện Suzuki chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi,

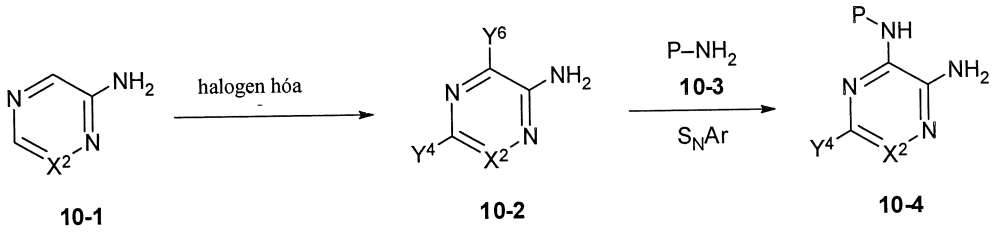
như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và bazơ (ví dụ, bazơ cacbonat)) hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi (II)), tạo ra hợp chất **9-8**. Phản ứng tạo cặp của hợp chất **9-8** với hợp chất **9-9**, trong đó M^4 là axit boronic, boronat este, kali trifloborat, hoặc kim loại được thế thích hợp như $Sn(Bu)_3$ hoặc Zn, dưới các điều kiện Suzuki chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II), phức với diclometan hoặc bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminophenyl) phosphin)diclopaladi(II) và bazơ (ví dụ, bazơ cacbonat hoặc xeri florua)) hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II)), tiếp theo đó loại bỏ nhóm bảo vệ tùy ý này theo **Sơ đồ I** có thể thu được các hợp chất có Công thức (I), trong đó X^2 là N.

Sơ đồ IX.



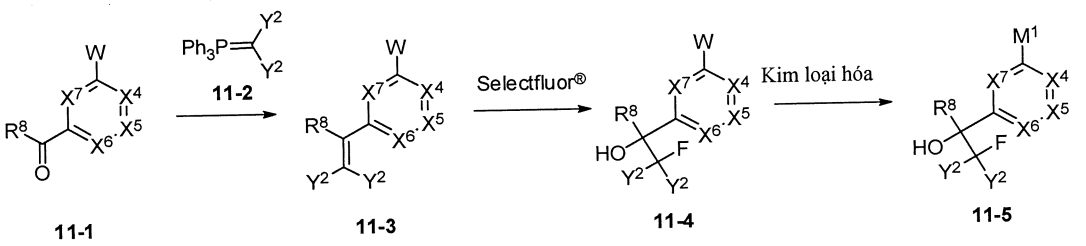
Các hợp chất trung gian để điều chế các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ X**. Phản ứng Bis-halogen hóa amin dị vòng thơm **10-1** với các chất phản ứng thích hợp, như N-closucxinimit, N-bromosucxinimit, Br_2, hoặc N-iodosucxinimit có thể tạo ra halogenua **10-2** trong đó Y^4 và Y^6 mỗi nhóm là halogen (ví dụ, Cl, Br, hoặc I). Phản ứng thế vòng thơm ái nhân của halogenua **10-2** với amin **10-3** (ví dụ, NH_3 hoặc p-metoxybenzylamin) có thể tạo ra hợp chất **10-4** với amin tùy ý được bảo vệ. Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được tổng hợp từ các hợp chất trung gian **10-2 và 10-4** bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong **Sơ đồ VII và Sơ đồ VI**, một cách tương ứng.

Sơ đồ X.



Các hợp chất trung gian để điều chế các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ XI**. Ví dụ, keton **11-1** có thể được chuyển hóa thành alken **11-3** dưới các điều kiện olefin hóa chuẩn như các phản ứng với các hợp chất ylid **11-2** (ví dụ, metylentriphenylphosphoran). Alken **11-3** có thể được chuyển hóa thành rượu được flo hóa **11-4** với chất phản ứng như Selectfluor® và nước. Nhóm halo W (ví dụ, Cl, Br, hoặc I) hoặc nhóm giả halo (ví dụ, OTf hoặc OMs) của rượu **11-4** có thể được chuyển hóa thành hợp chất được thế kim loại thích hợp **11-5** (ví dụ, M^1 là $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, hoặc Zn) dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất phản ứng dibo như bis(pinacolato)dibo, chất xúc tác paladi, như diclo[bis(triphenylphosphoranyl)]paladi hoặc bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II), phức với diclometan, và bazơ, như kali axetat). Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được tổng hợp từ các hợp chất trung gian **11-5** bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong **Sơ đồ I**.

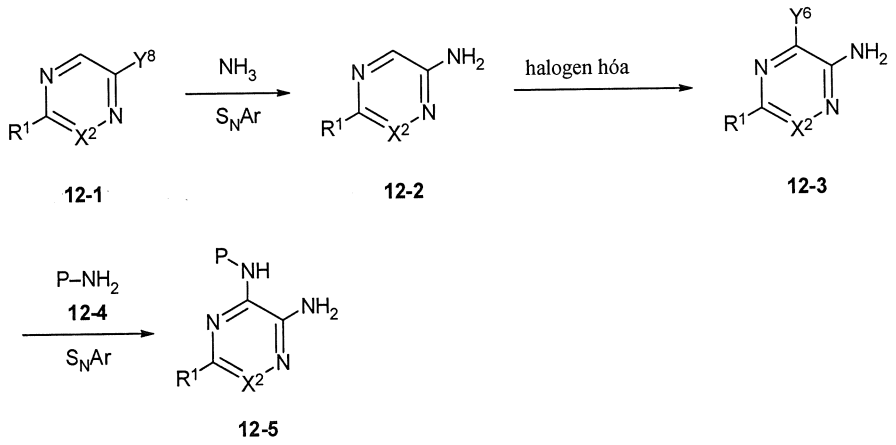
Sơ đồ XI.



Các hợp chất trung gian để điều chế các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ XII**. Phản ứng thế vòng thơm ái nhân của halogenua **12-1**, trong đó Y^8 là halogen (ví dụ, Cl hoặc Br), với amoniac có thể tạo ra amin dị vòng thơm **12-2**. Phản ứng halogen hóa amin dị vòng thơm **12-2** với các chất phản ứng thích hợp, như N-closucxinimit, N-bromosucxinimit, Br_2, hoặc N-iodosucxinimit, tùy ý với sự có mặt của bazơ, nhưnatri bicacbonat hoặc natri cacbonat, có thể tạo ra hợp chất **12-3**, trong đó Y^6 là nhóm halo (ví dụ, Cl, Br, hoặc I). Phản ứng thế vòng thơm ái nhân của hợp chất **12-3** với amin **12-4** (ví dụ, NH_3 hoặc p-metoxybenzylamin) có thể tạo ra hợp chất

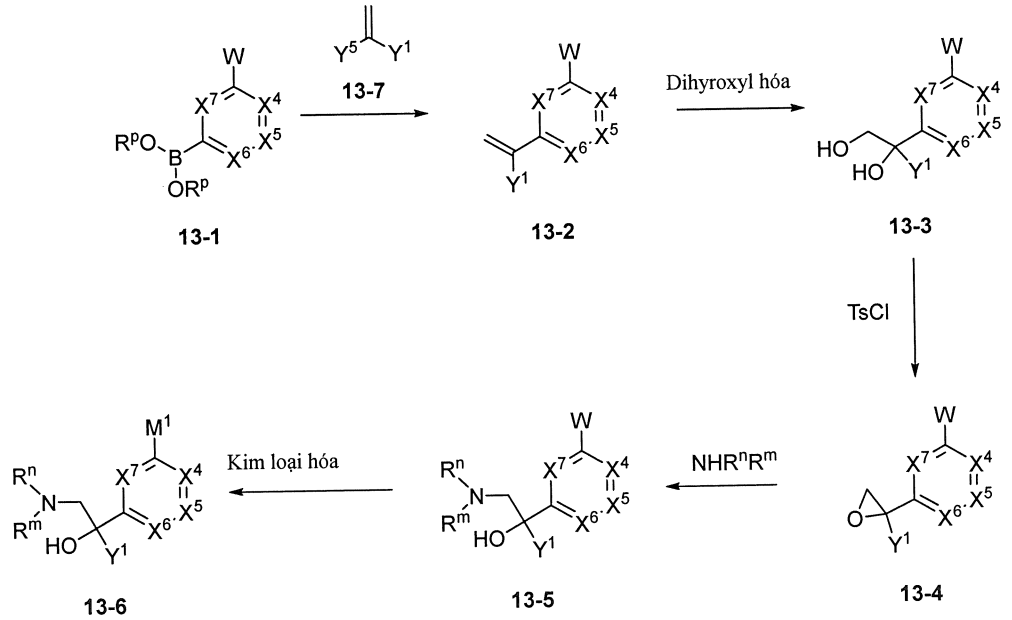
12-5 với amin tùy ý được bảo vệ. Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được tổng hợp từ các hợp chất trung gian **12-3 và 12-5** bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong **Sơ đồ VII và Sơ đồ VI**, một cách tương ứng.

Sơ đồ XII.



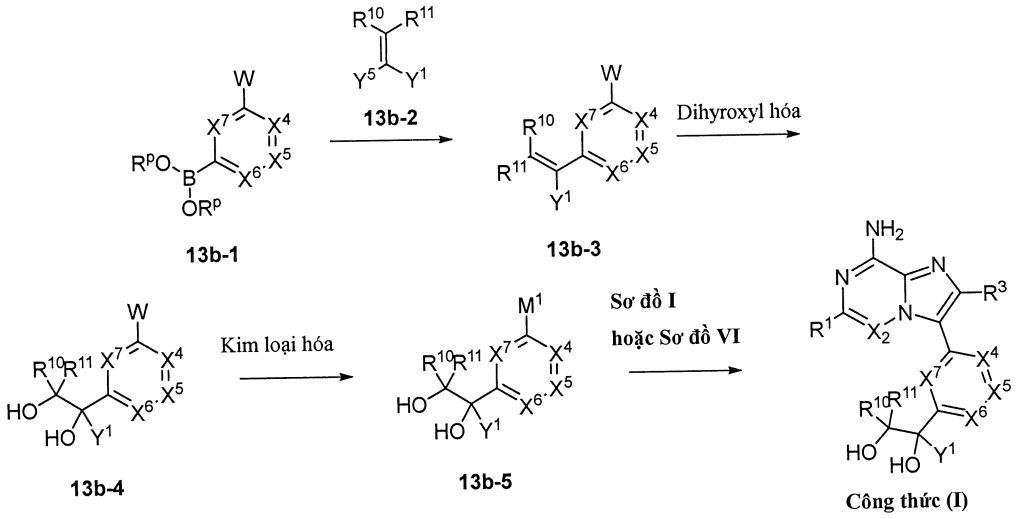
Các hợp chất trung gian để điều chế các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ XIII**. Ví dụ, chất phản ứng boron **13-1** (ví dụ, R^p có thể là alkyl) có thể được tạo cặp với haloalken **13-7** (trong đó Y^5 là halogen và Y^1 có thể là CF_3) tạo ra alken **13-2**. Phản ứng dihydroxyl hóa alken **13-2** bằng cách sử dụng các chất phản ứng thích hợp cho phản ứng dihydroxyl hóa (ví dụ, osimi tetroxit và chất tái oxy hóa như *N*-metylmorpholin-*N*-oxit, hoặc AD-mix α hoặc AD-mix-β), có thể thu được diol-chứa chất trung gian **13-3**. Diol **13-3** có thể được chuyển hóa thành epoxit **13-4** bằng cách sử dụng tosyl clorua và bazơ thích hợp (ví dụ, trietylamin). Epoxit **13-4** có thể được xử lý với nhiều loại amin khác nhau (ví dụ, R^m và R^n có thể là R^b hoặc R^c) tạo ra rượu amino **13-5**. Nhóm halo W (ví dụ, Cl, Br, hoặc I) hoặc nhóm giả halo (ví dụ, OTf hoặc OMs) của rượu **13-5** có thể được chuyển hóa thành hợp chất được thế kim loại thích hợp **13-6** (ví dụ, M^1 là $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, hoặc Zn) dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất phản ứng dibo như bis(pinacolato)dibo, chất xúc tác paladi, như diclo[bis(triphenylphosphoranyl)] paladi hoặc bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II), phức với diclometan, và bazơ, như kali axetat). Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được tổng hợp từ các hợp chất trung gian **13-6** bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong **Sơ đồ I**.

Sơ đồ XIII.



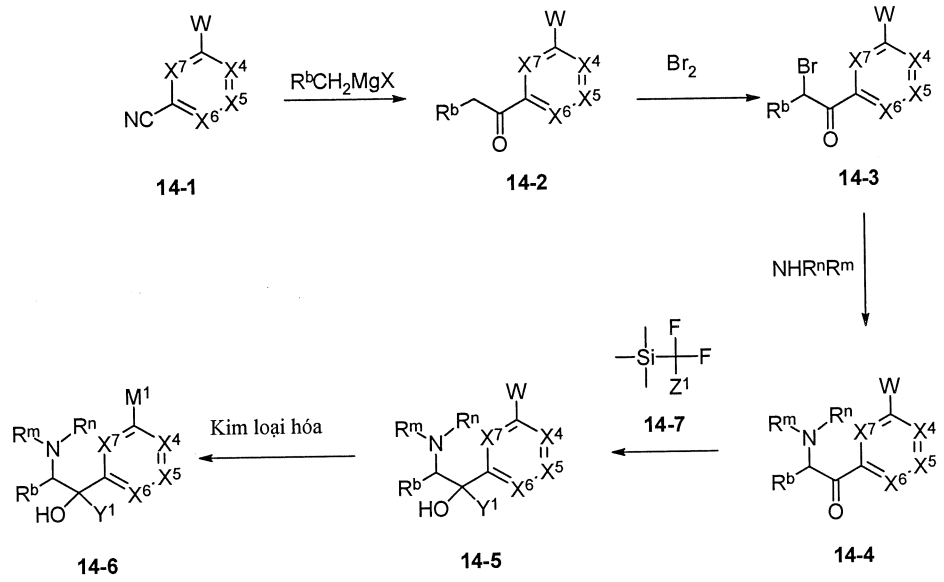
Diol-chứa các hợp chất có Công thức **(I)** có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ 13b**. Ví dụ, chất phản ứng boron **13b-1** (ví dụ, R^p có thể là alkyl) có thể được tạo cặp với haloalken **13b-2** (trong đó Y^5 là halogen và Y^1 có thể là CF_3) tạo ra alken **13b-3** (*ví dụ,* trong đó R^{10} và R^{11} mỗi nhóm có thể là R^9). Phản ứng dihydroxyl hóa với chất oxy hóa thích hợp (ví dụ, osimi tetroxit và chất tái oxy hóa như *N*-metylmorpholin-*N*-oxit, hoặc AD-mix α hoặc AD-mix β) có thể thu được diol **13b-4**. Nhóm halo W (ví dụ, Cl, Br, hoặc I) hoặc nhóm giả halo (ví dụ, OTf hoặc OMs) của diol **13b-4** có thể được chuyển hóa thành hợp chất được thế kim loại thích hợp **13b-5** (ví dụ, M^1 là $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, hoặc Zn) dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất phản ứng dibo như bis(pinacolato)dibo, chất xúc tác paladi, như diclo[bis(triphenylphosphoranyl)] paladi hoặc bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), phức với diclometan, và bazơ, như kali axetat). Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được tổng hợp từ các hợp chất trung gian **13b-5** bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong **Sơ đồ I** hoặc **Sơ đồ VI**.

Sơ đồ XIIIb.



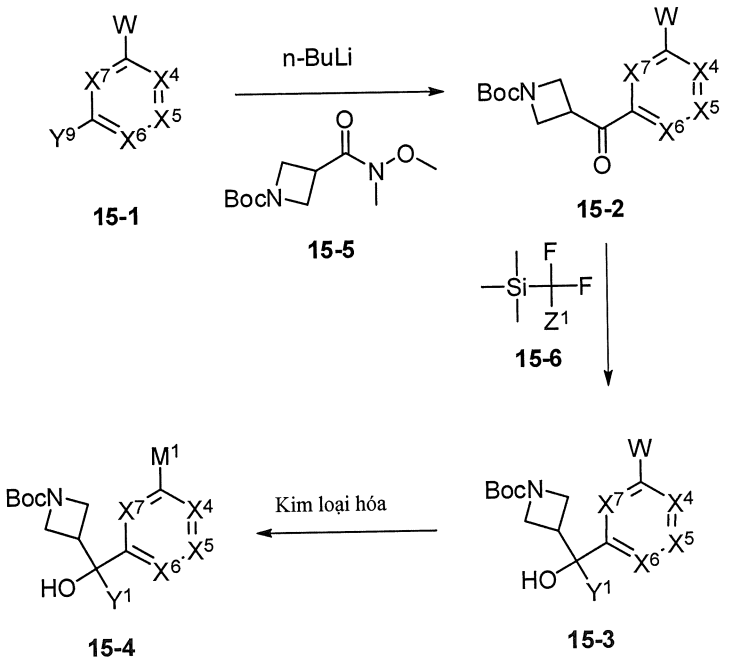
Các hợp chất trung gian để điều chế các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ XIV**. Ví dụ, nitril **14-1** có thể được chuyển hóa thành keton **14-2** (*ví dụ,* trong đó R^b có thể là R^9) bằng cách bổ sung chất phản ứng Grignard. Keton **14-2** có thể được brom hóa (ví dụ, Br_2) tạo ra bromoketon **14-3**. Brom của **14-3** có thể được thay thế bằng nhiều loại amin khác nhau tạo ra **14-4**. Keton **14-4** (*ví dụ,* trong đó R^m và R^n mỗi nhóm có thể là R^k) có thể được chuyển hóa thành rượu bậc ba **14-5** (Y^1 = ví dụ, CF_3 hoặc CF_2H) với silan **14-7** trong đó Z^1 là halogen (ví dụ, F hoặc Br hoặc H) dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của TBAF hoặc PPh_3 và DMPU). Nhóm halo W (ví dụ, Cl, Br, hoặc I) hoặc nhóm giả halo (ví dụ, OTf hoặc OMs) của rượu **14-5** có thể được chuyển hóa thành hợp chất được thế kim loại thích hợp **14-6** (ví dụ, M^1 là $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, hoặc Zn) dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất phản ứng dibo như bis(pinacolato)dibo, chất xúc tác paladi, như diclo[bis(triphenylphosphoranyl)]paladi hoặc bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II), phức với diclometan, và bazơ, như kali axetat). Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được tổng hợp từ các hợp chất trung gian **14-6** bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong **Sơ đồ I**.

Sơ đồ XIV.



Các hợp chất trung gian để điều chế các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ XV**. Ví dụ, aryl bishalogenua **15-1** trong đó Y^9 là halogen (ví dụ, Cl, Br, hoặc I) và W là halogen (ví dụ, Cl, Br, hoặc I) hoặc halogen giả (ví dụ, OTf hoặc OMs) có thể được lithi hóa chọn lọc và được xử lý với amit Weinreb **15-5** tạo ra keton **15-2**. Keton **15-2** có thể được chuyển hóa thành rượu bậc ba **15-3** (Y^1 = ví dụ, CF_3 hoặc CF_2H) với silan **15-6** trong đó Z^1 là halogen (ví dụ, F hoặc Br hoặc H) dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của TBAF hoặc PPh_3 và DMPU). Nhóm halo W (ví dụ, Cl, Br, hoặc I) hoặc nhóm giả halo (ví dụ, OTf hoặc OMs) của rượu **15-3** có thể được chuyển hóa thành hợp chất được thế kim loại thích hợp **15-4** (ví dụ, M^1 là $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, hoặc Zn) dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất phản ứng dibo như bis(pinacolato)dibo, chất xúc tác paladi, như diclo[bis(triphenylphosphoranyl)]paladi hoặc bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II), phức với diclometan, và bazơ, như kali axetat). Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được tổng hợp từ các hợp chất trung gian **15-4** bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong **Sơ đồ I**.

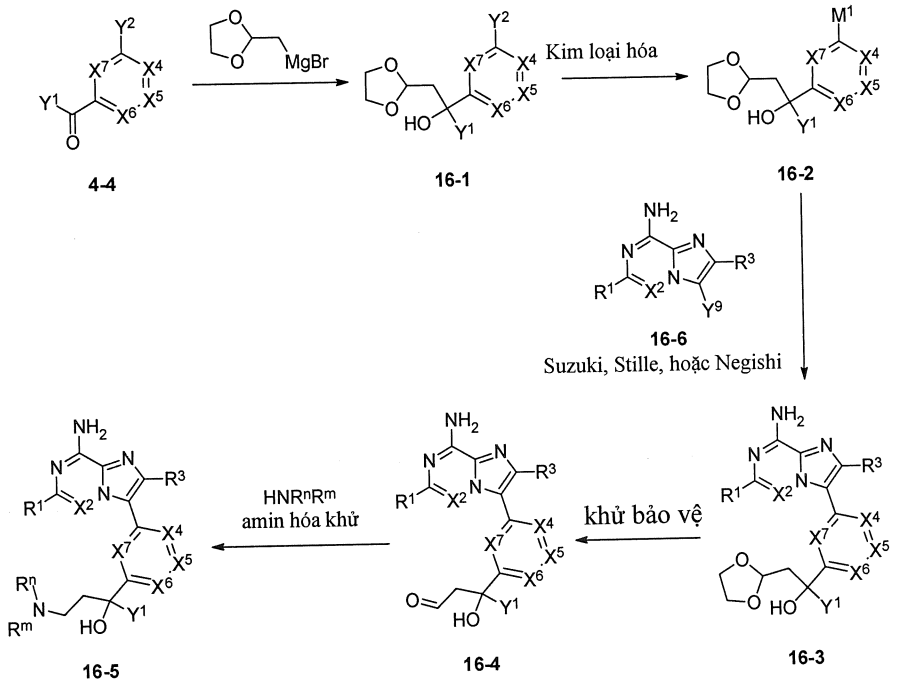
Sơ đồ XV.



Các hợp chất có Công thức (I) có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ XVI**. Ví dụ, keton **4-4** có thể được cho phản ứng với chất ái nhân (ví dụ, chất phản ứng Grignard hoặc chất phản ứng alkyllithi) thu được rượu bậc ba **16-1**. Nhóm halo W (ví dụ, Cl, Br, hoặc I) hoặc nhóm giả halo (ví dụ, OTf hoặc OMs) của rượu **16-1** có thể được chuyển hóa thành hợp chất được thế kim loại thích hợp **16-2** (ví dụ, M^1 là $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, hoặc Zn) dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất phản ứng dibo như bis(pinacolato)dibo, chất xúc tác paladi, như diclo[bis(triphenylphosphoranyl)] paladi hoặc bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II), phức với diclometan, và bazơ, như kali axetat). Hợp chất hai vòng **16-6** (trong đó Y^9 là halogen (ví dụ, Cl, Br, hoặc I) hoặc halogen giả (ví dụ, OTf hoặc OMs)) có thể được tạo cặp với **16-2** (trong đó M^1 là axit boronic, boronat este, kali trifloborat, hoặc muối được thế thích hợp, như $Sn(Bu)_3$ hoặc Zn) dưới các điều kiện Suzuki chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi (II), phức với diclometan và bazơ (ví dụ, bazơ cacbonat)) hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II)), tạo ra hợp chất **16-3**. Phản ứng khử bảo vệ axetal **16-3** dưới các điều kiện axit (ví dụ, dung dịch HCl trong nước) có thể tạo ra aldehyt **16-4**. Aldehyt **16-4** có thể được amin hóa khử với nhiều loại amin khác nhau (ví

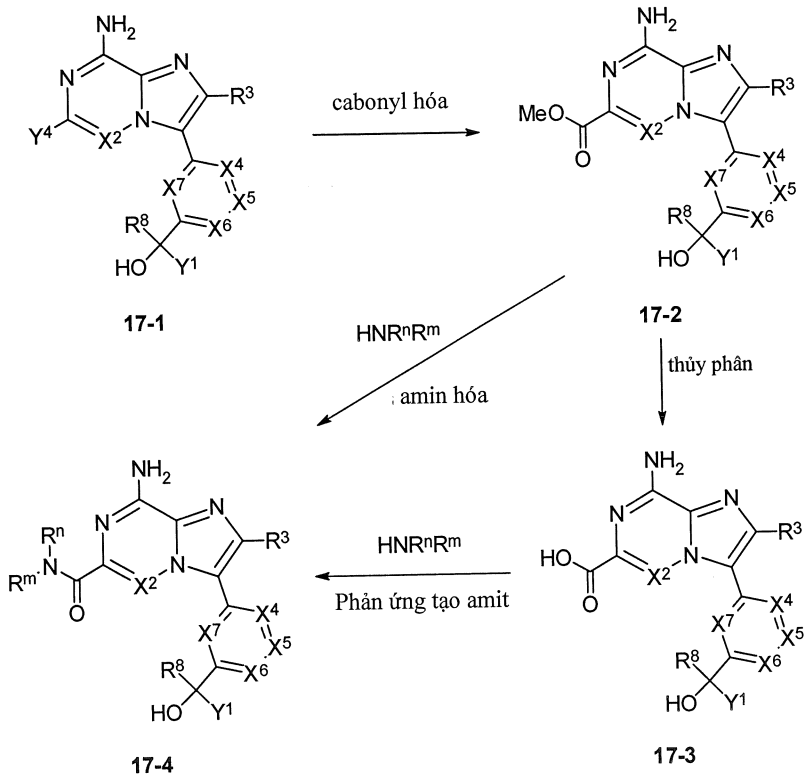
dụ, R^m và R^n mỗi nhóm có thể là R^k) dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, metylamin) tạo ra các hợp chất **16-5**.

Sơ đồ XVI.



Các hợp chất có Công thức **(I)** cũng có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ XVII**. Ví dụ, halogenua Y^4 trong **17-1** có thể được chuyển hóa thành este **17-2** thông qua các điều kiện carbonyl hóa (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi, cacbon monoxit, và rượu như metanol). Este **17-2** có thể được chuyển hóa thành các amit **17-4** (*ví dụ,* trong đó R^m và R^n mỗi nhóm có thể là R^a) bằng cách sử dụng các điều kiện amin hóa (ví dụ, $AlMe_3$) với các amin thích hợp. Cách khác, este **17-2** có thể được thủy phân thành axit **17-3** dưới các điều kiện chuẩn, (ví dụ, LiOH) và phản ứng tạo cặp của axit **17-3** với các amin (ví dụ, metylamin) bằng cách sử dụng các điều kiện tạo cặp amit chuẩn (ví dụ, HATU hoặc HOAt) có thể thu được các amit **17-4**.

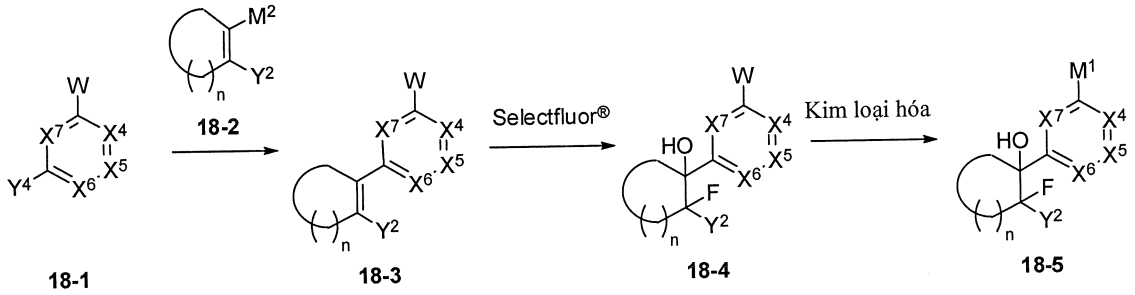
Sơ đồ XVII.



Các hợp chất trung gian để điều chế các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ XVIII**. Ví dụ, halogenua **18-1** (*ví dụ,* Y^4 là Cl, Br, hoặc I) có thể được tạo cặp với alken vòng **18-2** trong đó M^2 là axit boronic, boronat este, kali trifloborat, hoặc muối được thế thích hợp, như $Sn(Bu)_3$ hoặc Zn, dưới các điều kiện Suzuki chuẩn (*ví dụ,* với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi (II), phức với diclometan và bazơ (*ví dụ,* bazơ cacbonat)) hoặc các điều kiện Stille chuẩn (*ví dụ,* với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (*ví dụ,* với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II)), tạo ra hợp chất **18-3**. Alken vòng **18-3** có thể được chuyển hóa thành rượu được flo hóa **18-4** với chất phản ứng như Selectfluor® và nước. Nhóm halo W (*ví dụ,* Cl, Br, hoặc I) hoặc nhóm giả halo (*ví dụ,* OTf hoặc OMs) của rượu **18-4** có thể được chuyển hóa thành hợp chất được thế kim loại thích hợp **18-5** (*ví dụ,* M^1 là $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, hoặc Zn) dưới các điều kiện chuẩn (*ví dụ,* với sự có mặt của chất phản ứng dibo như bis(pinacolato)dibo, chất xúc tác paladi, như diclo[bis(triphenylphosphoranyl)] paladi hoặc bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II), phức với diclometan, và bazơ, như kali axetat). Các hợp chất được đề xuất

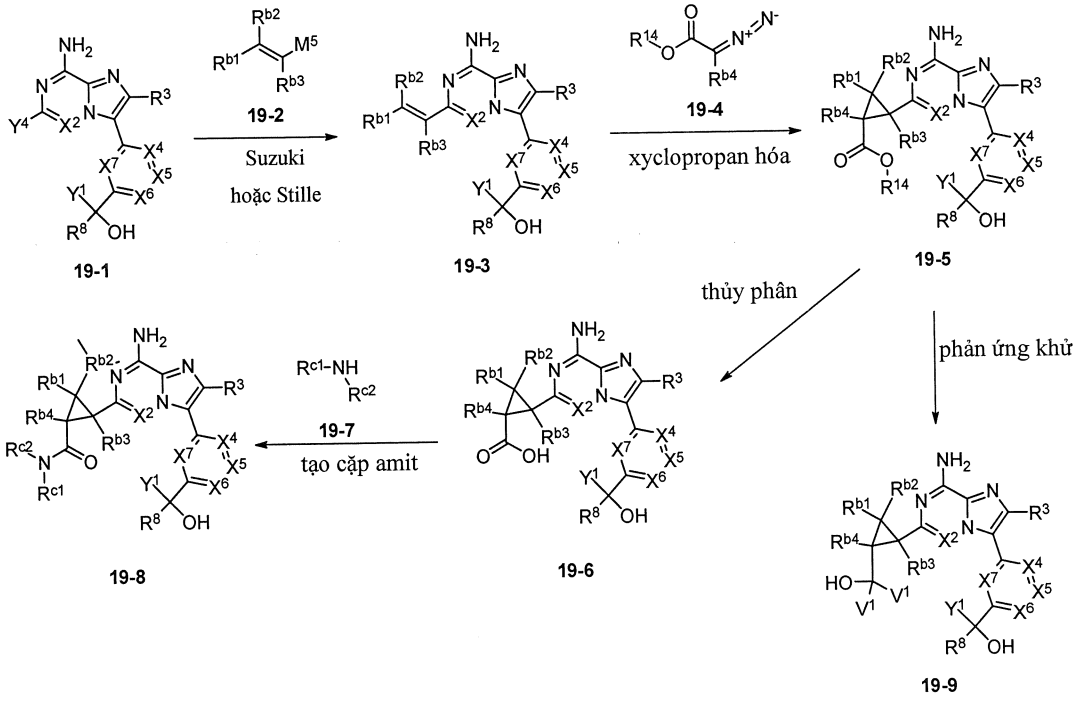
trong bản mô tả này có thể được tổng hợp từ các hợp chất trung gian **18-5** bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong **Sơ đồ I**.

Sơ đồ XVIII.



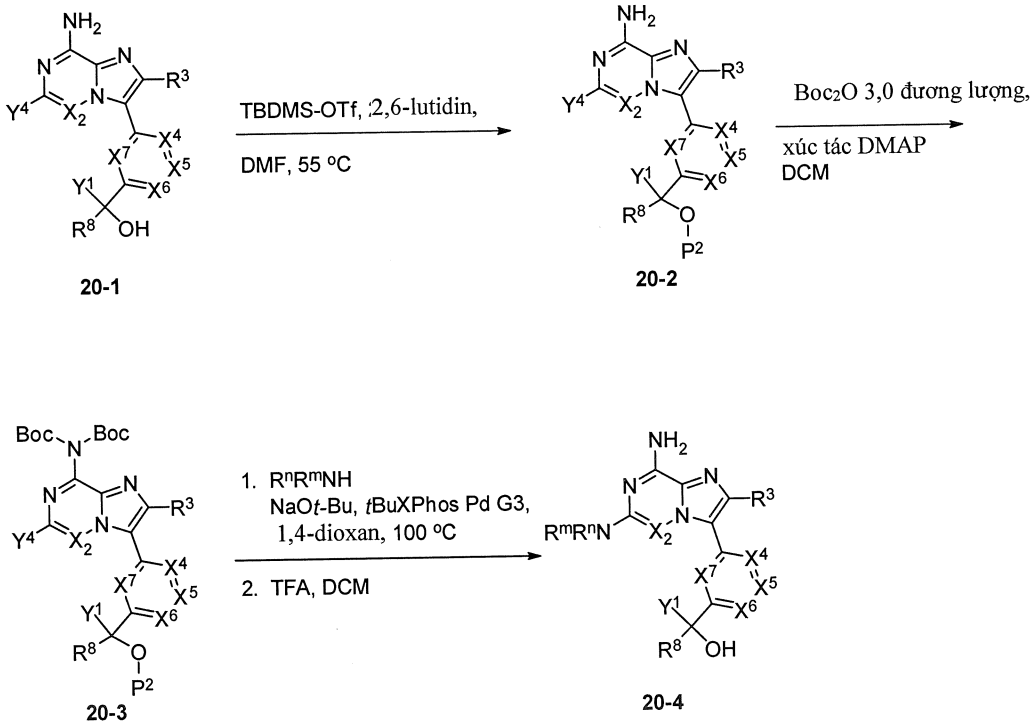
Các hợp chất có Công thức **(I)** cũng có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ XIX**. Hợp chất **19-1**, trong đó Y^4 là halogen (ví dụ, Cl, Br, hoặc I), có thể được tạo cặp với **19-2**, trong đó M^5 là axit boronic, boronat este, kali trifloborat, hoặc kim loại được thế thích hợp như $Sn(Bu)_3$, dưới các điều kiện Suzuki chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II), phức với diclometan và bazơ (ví dụ, bazơ cacbonat) hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)) tạo ra hợp chất **19-3**, trong đó R^{b1}, R^{b2}, và R^{b3} độc lập có thể là H hoặc R^b. Phản ứng đóng vòng propan với sự có mặt của hợp chất diazo **19-4**, trong đó R^{14} là nhóm alkyl (ví dụ, etyl hoặc *tert*-butyl) và R^{b4} có thể là H hoặc R^b, và tùy ý một chất xúc tác thích hợp (ví dụ, $Rh_2(OAc)_4$, Rh_2(*S*-DOSP)$_4$, $Cu(OTf)_2$, hoặc coban(II) meso-tetraphenylporphin) có thể tạo ra hợp chất **19-5**. Este **19-5** có thể được thủy phân thành axit **19-6** dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, dung dịch NaOH trong nước), và phản ứng tạo cặp của axit **19-6** với các amin **19-7**, trong đó R^{c1} và R^{c2} độc lập có thể là R^c, bằng cách sử dụng các điều kiện tạo cặp amit chuẩn (ví dụ, HATU hoặc HOAt với sự có mặt của bazơ amin như *N*,*N*-diisopropyletylamin) có thể thu được các amit **19-8**. Cách khác, phản ứng khử este **19-5** bằng chất phản ứng thích hợp (ví dụ, $LiAlH_4$ hoặc $LiAlD_4$) có thể thu được rượu **19-9**, trong đó V^1 có thể là H hoặc D.

Sơ đồ XIX.



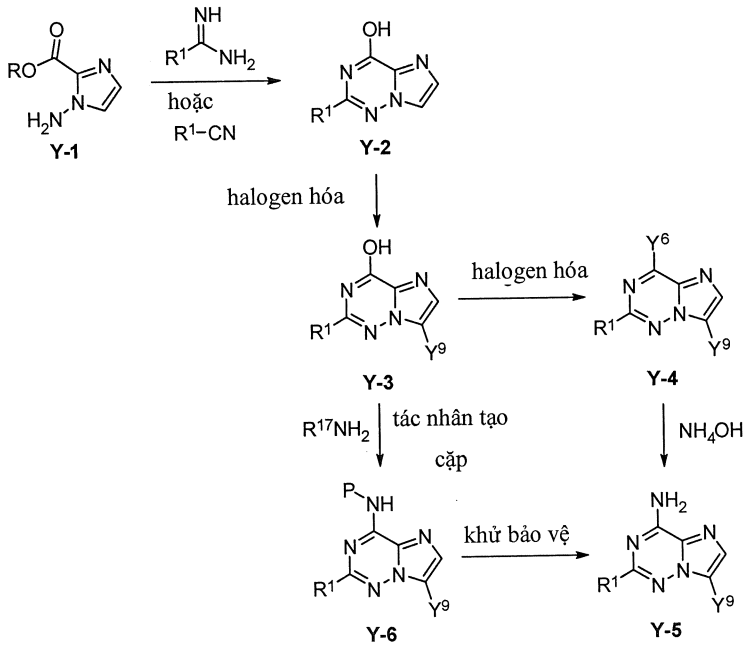
Các hợp chất có Công thức **(I)** cũng có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ XX**. Gốc rượu có cấu trúc tổng quát **20-1** có thể được bảo vệ với nhóm bảo vệ thích hợp (P^2), như nhóm bảo vệ silyl (*ví dụ tert*-butyldimetylsilyl) thu được rượu được bảo vệ **20-2**. Nitơ của nhân imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin có thể được bảo vệ với nhóm bảo vệ thích hợp, như nhóm mono- hoặc di-Boc thu được **20-3**. Liên kết C-N của **20-4** (*ví dụ,* trong đó R^m và R^n mỗi nhóm có thể là R^a) có thể được tạo cấu trúc bằng cách sử dụng các điều kiện tạo cặp chéo được xúc tác bằng kim loại, như các điều kiện tạo cặp Buchwald-Hartwig (Buchwald, S. L., Ruiz-Castillo, P. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564.; Messaoudi, S., *và các đồng tác giả ACS Catal.* **2015**, *5* (2), 1386.). Ví dụ, **20-3** có thể được tạo cặp với amin, anilin, heteroanilin, hoặc amit với sự có mặt của bazơ (Cs_2CO_3, NaO*t*-Bu, *v.v.*) và chất xúc tác, như paladi kết hợp với phối tử Buchwald hoặc việc sử dụng hệ tiền xúc tác Buchwald. Tiếp theo phản ứng tạo cặp C-N, các nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng các điều kiện chuẩn hoặc tuần tự hoặc trong một bình phản ứng, như TFA/DCM hoặc HCl 4N trong 1,4-dioxan để loại bỏ rượu được bảo vệ bằng nhóm silyl và heteroanilin được bảo vệ bằng nhóm Boc.

Sơ đồ XX.



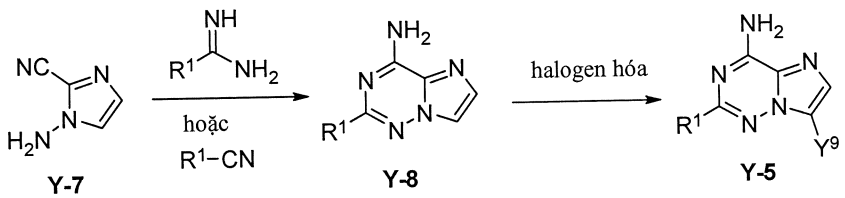
Các hợp chất trung gian **1-1** (**Sơ đồ I**) hữu dụng để điều chế các hợp chất có Công thức (I), như trong đó X^2 là N và có sự thế khác nhau tại R^1, có thể được điều chế thông qua phương pháp được thể hiện trong **Sơ đồ Y**. Phản ứng trùng ngưng **Y-1** với amidin ở nhiệt độ cao (ví dụ, 80 đến 95 °C) trong dung môi thích hợp (ví dụ, EtOH) thu được chất trung gian hai vòng **Y-2**. Cách khác, **Y-1** có thể được xử lý với nitril và axit (ví dụ, HCl) trong dung môi thích hợp (ví dụ, dioxan) ở nhiệt độ cao (ví dụ, 100 đến 110 °C) thu được **Y-2**. Trong một số trường hợp ở phản ứng đóng vòng, việc sử dụng các nitril đòi hỏi hỗn hợp phản ứng được tiến hành trong môi trường bazơ trong bước thứ hai để tạo thuận lợi cho phản ứng đóng vòng. Chất trung gian **Y-2** có thể được halogen hóa với các chất phản ứng thích hợp, như N-closucxinimit, N-bromosucxinimit, Br_2 hoặc N-iodosucxinimit thu được halogenua **Y-3** trong đó Y^9 là nhóm halo (ví dụ, Cl, Br, hoặc I). Phản ứng halogen hóa loại nước(ví dụ, bằng cách xử lý với chất phản ứng như $POCl_3$ hoặc $POBr_3$) có thể thu được hợp chất **Y-4** trong đó Y^6 là halogen (ví dụ, Cl hoặc Br). Phản ứng thế vòng thơm ái nhân của halogenua of **Y-4** với amoniac (ví dụ, sử dụng dung dịch NH_4OH trong nước) có thể tạo ra các hợp chất trung gian **Y-5**, hữu dụng để điều chế các hợp chất có Công thức **(I)**. Cách khác, chất trung gian **Y-3** có thể được trùng ngưng với amin $R^{17}NH_2$ (ví dụ, p-metoxybenzylamin) với chất phản ứng tạo cặp (ví dụ, BOP) tạo ra chất trung gian **Y-6**. Phản ứng khử bảo vệ **Y-6** (ví dụ, bằng cách sử dụng TFA) có thể tạo ra **Y-5**.

Sơ đồ Y.



Cách khác, các hợp chất trung gian **1-1** (**Sơ đồ I**) hữu dụng để điều chế các hợp chất có Công thức (I), như trong đó X^2 là N và có sự thế khác nhau tại R^1, có thể được điều chế thông qua phương pháp được thể hiện trong **Sơ đồ Y-B**. Phản ứng trùng ngưng **Y-7** với amidin ở nhiệt độ cao (ví dụ, 80 đến 95°C) trong dung môi thích hợp (ví dụ, EtOH) thu được chất trung gian hai vòng **Y-8**. Cách khác, **Y-7** có thể được xử lý với nitril và axit (ví dụ, HCl) trong dung môi thích hợp (ví dụ, dioxan) ở nhiệt độ cao (ví dụ, 100 đến 110 °C) thu được **Y-8**. Trong một số trường hợp phản ứng đóng vòng việc sử dụng các nitril đòi hỏi hỗn hợp phản ứng được tiến hành trong môi trường bazơ trong bước thứ hai để tạo thuận lợi cho phản ứng đóng vòng. Chất trung gian **Y-8** có thể được halogen hóa với các chất phản ứng thích hợp, như N-closucxinimit, N-bromosucxinimit, Br_2 hoặc N-iodosucxinimit thu được các hợp chất trung gian **Y-5**, hữu dụng để điều chế các hợp chất có Công thức (I).

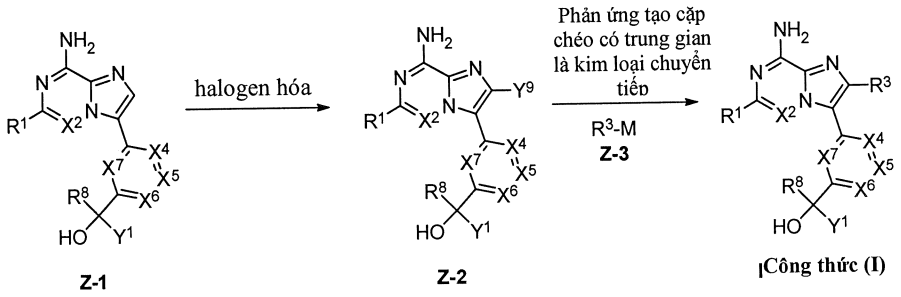
Sơ đồ Y-B.



Các nhóm thế ở R^3 có thể được đưa vào theo quy trình được thể hiện trong **Sơ đồ Z**. Chất trung gian **Z-1** có thể được halogen hóa với các chất phản ứng thích hợp, như N-

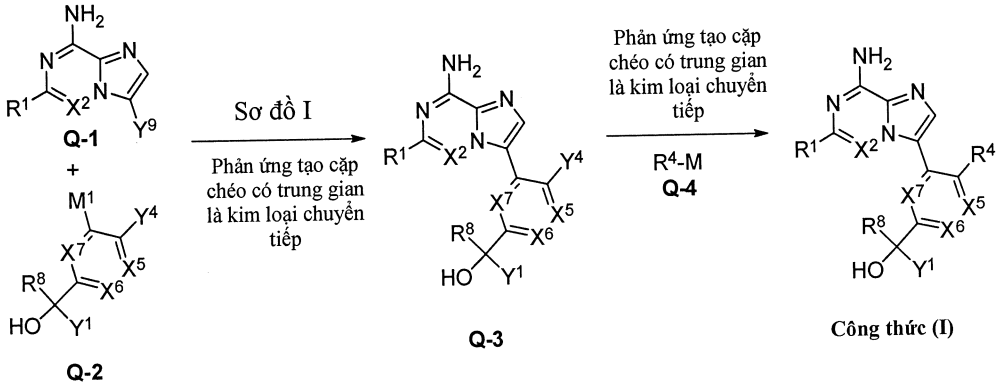
closucxinimit, N-bromosucxinimit, Br_2 hoặc N-iodosucxinimit thu được halogenua **Z-2** trong đó Y^9 là nhóm halo (ví dụ, Cl, Br, hoặc I). Nhóm halo Y^9 của **Z-2** có thể được tạo cặp với R^3-M (**Z-3**) (ví dụ, M là $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, Zn hoặc Al) dưới các điều kiện chuẩn Suzuki, Stille, Negishi và các điều kiện tương tự, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, và nếu thích hợp, bazơ, thu được các hợp chất có Công thức (I).

Sơ đồ Z.



Các nhóm thế ở R^4 có thể được đưa vào theo quy trình được đưa ra trong **Sơ đồ Q**. Chất trung gian **Q-1** có thể được cho tạo cặp chọn lọc với **Q-2** mang nhóm halogen Y^4 (ví dụ, Cl) thu được chất trung gian **Q-3**. Nhóm halo Y^4 của **Q-3** có thể được tạo cặp với R^4-M (**Q-4**) (ví dụ, M là $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, Zn hoặc Al) dưới các điều kiện chuẩn Suzuki, Stille, Negishi và các điều kiện tương tự, với sự có mặt của chất xúc tác paladi và nếu thích hợp, bazơ, thu được các hợp chất có Công thức (I), trong đó X^4 là CR^4.

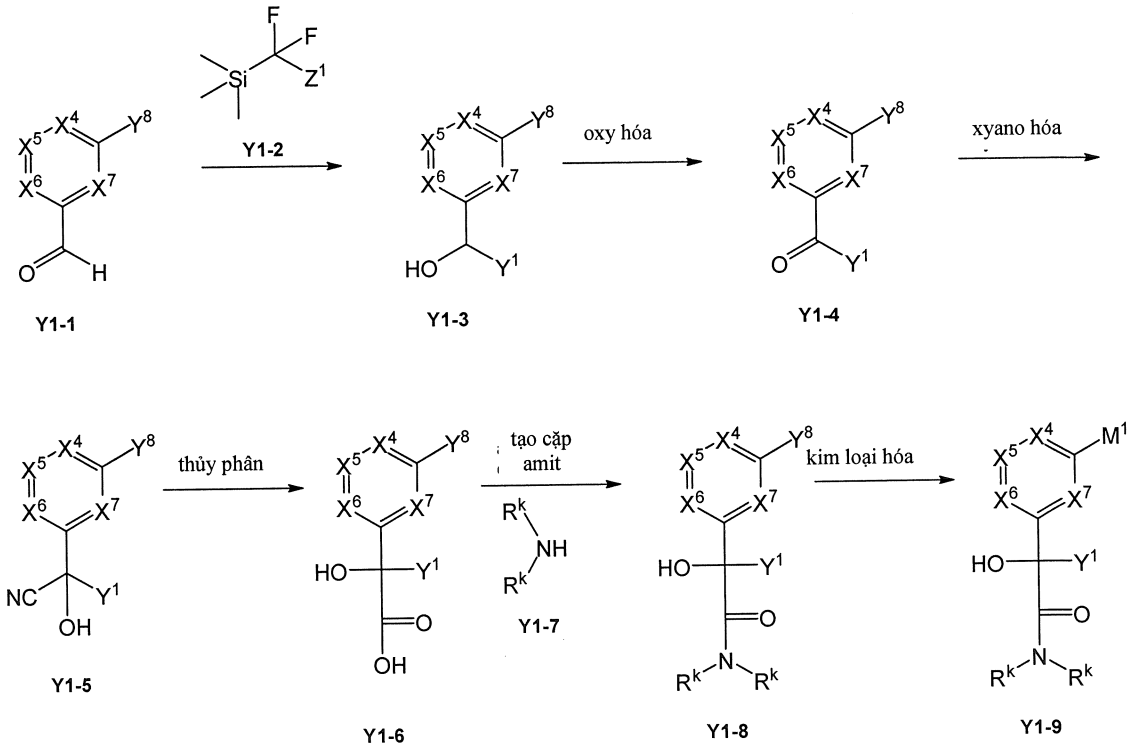
Sơ đồ Q.



Các hợp chất trung gian để điều chế các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ Y1**. Các vật liệu ban đầu thích hợp **Y1-1**, trong đó Y^8 là halogen (ví dụ, Cl, Br, hoặc I) hoặc halogen giả (ví dụ, OTf hoặc OMs), có thể được chuyển hóa cùng với silan **Y1-2** trong đó Z^1 là halogen (ví dụ, F hoặc Br hoặc H) dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của TBAF hoặc PPh_3 và DMPU) tạo ra rượu bậc hai **Y1-3** (ví dụ, Y^1 là CF_3 hoặc CHF_2). Phản ứng oxy hóa rượu bậc hai **Y1-3** dưới

các điều kiện chuẩn (ví dụ, phản ứng oxy hóa Swern hoặc phản ứng oxy hóa Dess-Martin) có thể tạo ra keton **Y1-4**. Keton **Y1-4** có thể được chuyển hóa thành xyanohydrin **Y1-5** dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của KCN, TMSCN, và 1,4,7,10,13,16-hexaoxaxyclooctadecan (18-crown-6)). Xyanohydrin **Y1-5** có thể được chuyển hóa thành axit carboxylic **Y1-6** bằng cách sử dụng các điều kiện thủy phân axit chuẩn (ví dụ, HCl hoặc HBr trong nước (*Org. Syn. Coll. Vol. 1* **1941**, 289 và 131)) hoặc các điều kiện thủy phân bazơ chuẩn (ví dụ, NaOH trong nước (*Org. Syn. Coll. Vol. 1* **1941**, 321)). Axit carboxylic **Y1-6** có thể được tạo cặp với amin **Y1-7** dưới các điều kiện tạo amit chuẩn (ví dụ, chuyển hóa axit **Y1-6** thành axit clorua (ví dụ, với oxalyl clorua) và trùng ngưng với amin **Y1-7**) tạo ra amit **Y1-8**. Cách khác, xyanohydrin **Y1-5** có thể được chuyển hóa trực tiếp thành amit bậc một **Y1-8** (trong đó R^k là H) với HCl đậm đặc và khí HCl (*J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2494-2501). Nhóm Y^8 của **Y1-8** có thể được chuyển hóa thành kim loại được thế thích hợp **Y1-9** (ví dụ, M^1 là $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, hoặc Zn) dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất phản ứng dibo như bis(pinacolato)dibo, chất xúc tác paladi, như diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) phức với diclometan, và bazơ, như kali axetat). Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được tổng hợp từ các hợp chất trung gian **Y3-6** bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong các sơ đồ trong bản mô tả này (ví dụ, **Sơ đồ I**).

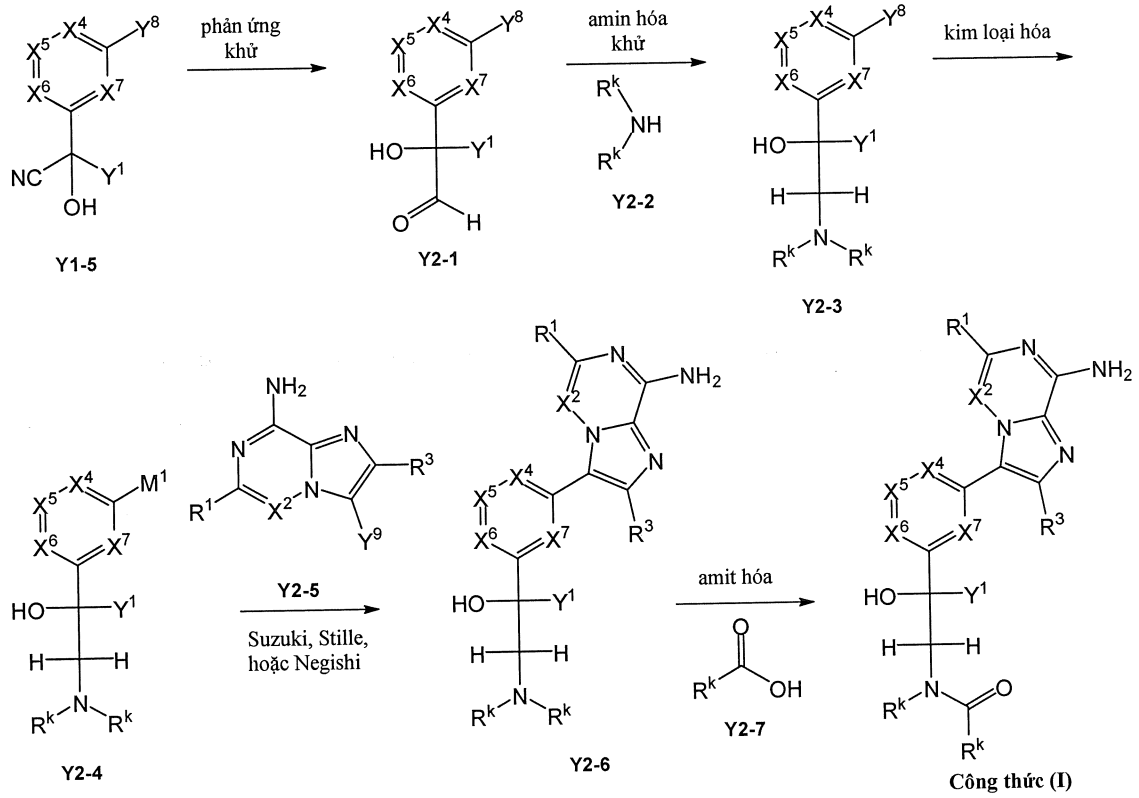
Sơ đồ Y1.



Các hợp chất có Công thức **(I)** cũng có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ Y2**. Xyanohydrin **Y1-5** (từ Sơ đồ Y1) có thể được chuyển hóa thành aldehyt **Y2-1** theo phản ứng khử (ví dụ, với sự có mặt của chất khử như DIBAL-H (để xem lại xem tài liệu: *Synthesis* **1975**, *10*, 617-630)). Aldehyt **Y2-1** có thể được chuyển hóa thành amin **Y2-3** dưới các điều kiện amin hóa khử chuẩn với amin **Y2-2** và chất khử thích hợp (ví dụ, natri borohydrua, natri triaxetoxyborohydrua, hoặc natri xyanoborohydrua). Cách khác, xyanohydrin **Y1-5** có thể được khử trực tiếp thành amin **Y2-3** trong đó R^k là hydro dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, $LiAlH_4$ trong Et_2O). Nhóm Y^8 của **Y2-3** có thể được chuyển hóa thành kim loại được thế thích hợp **Y2-4** (ví dụ, M^1 là $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, hoặc Zn) dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất phản ứng dibo như bis(pinacolato)dibo, chất xúc tác paladi, như diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) phức với diclometan, và bazơ, như kali axetat) và sau đó tạo cặp với **Y2-5** trong đó Y^9 là halogen (ví dụ, Cl, Br, hoặc I) hoặc halogen giả (ví dụ, OTf hoặc OMs) dưới các điều kiện Suzuki chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), diclobis (triphenylphosphin)paladi(II), hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) phức với diclometan, và bazơ (ví dụ, bazơ cacbonat, như natri cacbonat hoặc kali cacbonat)) hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0),

như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)), hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)) tạo ra **Y2-6**. Amin **Y2-6** có thể được tạo cặp với axit carboxylic **Y2-7** dưới các điều kiện tạo amit chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất phản ứng tạo cặp, như HATU, và amin, như diisopropyletylamin) tạo ra các hợp chất có Công thức **(I)**.

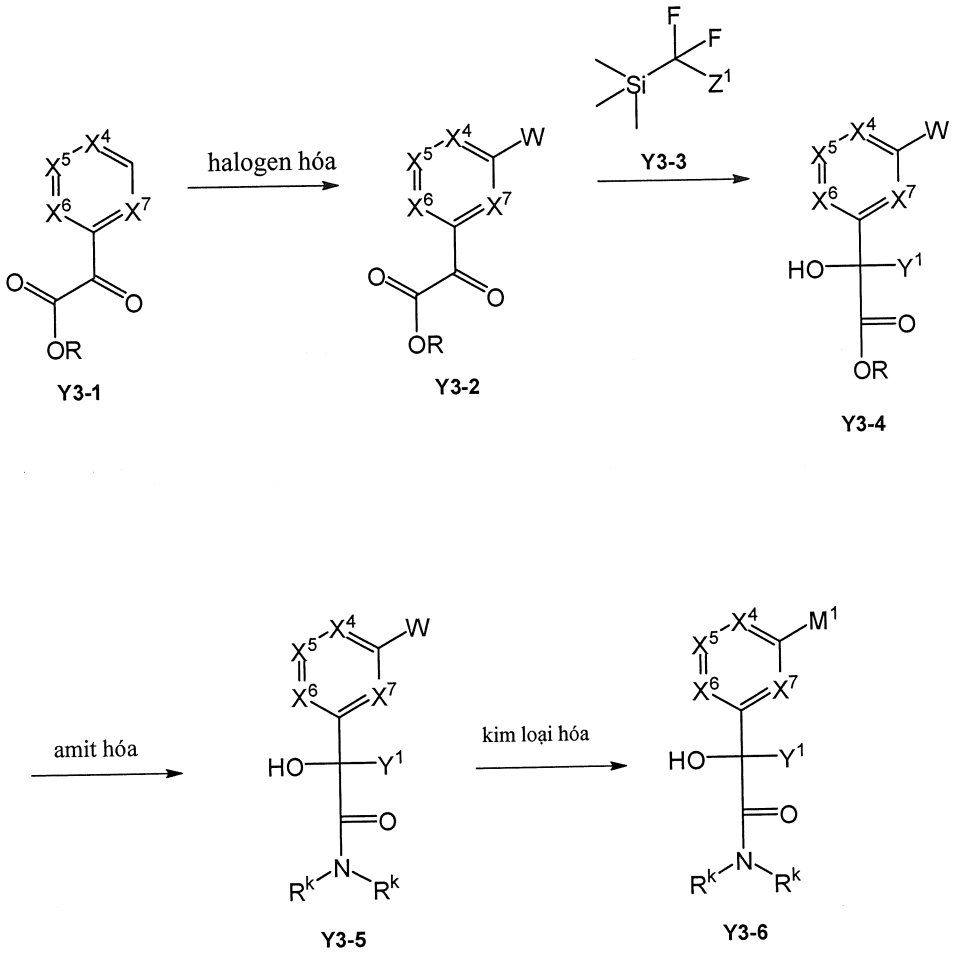
Sơ đồ Y2.



Các hợp chất trung gian để điều chế các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ Y3**. Keto-este **Y3-1** có thể được halogen hóa với các chất phản ứng thích hợp, như N-closucxinimit, N-bromosucxinimit, hoặc N-iodosucxinimit tạo ra **Y3-2** trong đó W là nhóm halo (ví dụ, Cl, Br, hoặc I). Keton **Y3-2** có thể được chuyển hóa thành rượu bậc ba **Y3-4** với silan **Y3-3** trong đó Z^1 là halogen (ví dụ, F hoặc Br hoặc H) dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của TBAF hoặc PPh_3 và DMPU). Trong một số trường hợp Z^1 có thể là H trong đó nhóm CHF_2 (Y^1) có thể được tạo ra. Este **Y3-4** có thể được chuyển hóa thành amit bậc một (**Y3-5**, R^k là hydrogen) dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, amoniac trong metanol và tùy ý bazơ, như xeri cacbonat) hoặc các amit bậc hai và bậc ba (**Y3-5**) dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, $AlMe_3$ và amin thích hợp NHR^kR^k, trong đó mỗi R^k có thể là R^a). Nhóm W của **Y3-5** có thể được chuyển hóa

thành kim loại được thế thích hợp **Y3-6** (*ví dụ,* M^1 là $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, hoặc Zn) dưới các điều kiện chuẩn (*ví dụ,* với sự có mặt của chất phản ứng dibo như bis(pinacolato)dibo; bazơ, như kali axetat; chất xúc tác paladi, như tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0); và tùy ý phối tử, như 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl). Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được tổng hợp từ các hợp chất trung gian **Y3-6** bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong các sơ đồ trong bản mô tả này (ví dụ, **Sơ đồ I**).

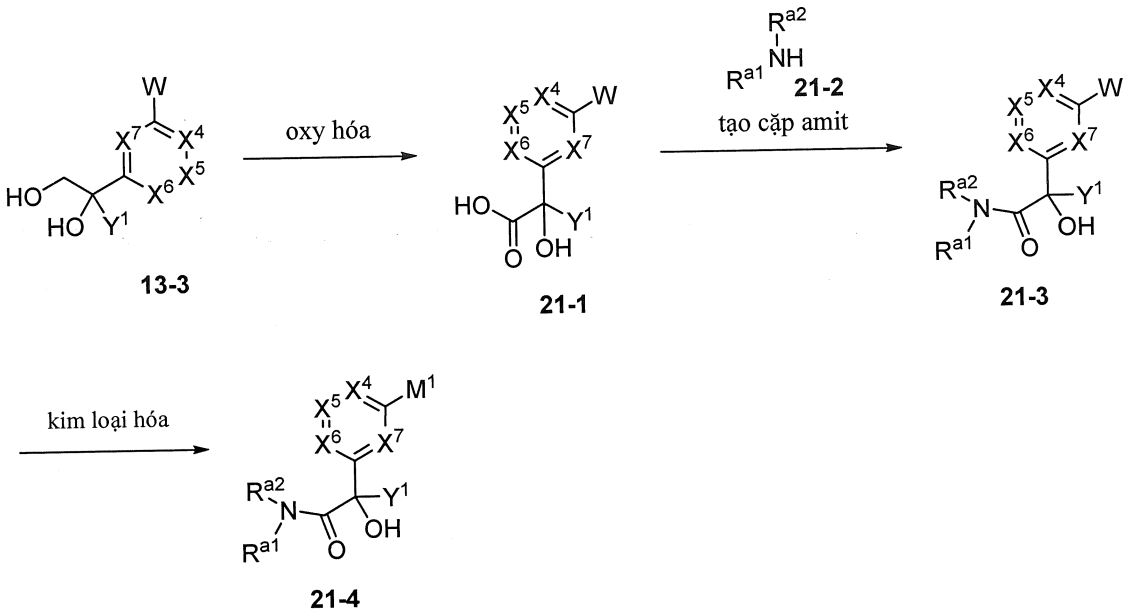
Sơ đồ Y3.



Các hợp chất trung gian để điều chế các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ XXI**. Diol **13-3** trong đó W là halogen (*ví dụ,* Cl, Br, hoặc I) hoặc halogen giả (*ví dụ,* OTf hoặc OMs) có được oxy hóa dưới các điều kiện chuẩn (*ví dụ,* với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp, như plantin trên cacbon với sự có mặt của nguồn oxy, như không khí) tạo ra axit α-hydroxy carboxylic **21-1**. Phản ứng tạo cặp của axit **21-1** với amin **21-2** trong đó R^{a1} và R^{a2} độc lập có thể là R^a bằng cách sử dụng các điều kiện tạo cặp amit chuẩn (*ví dụ,* phản ứng tạo clorua axit với

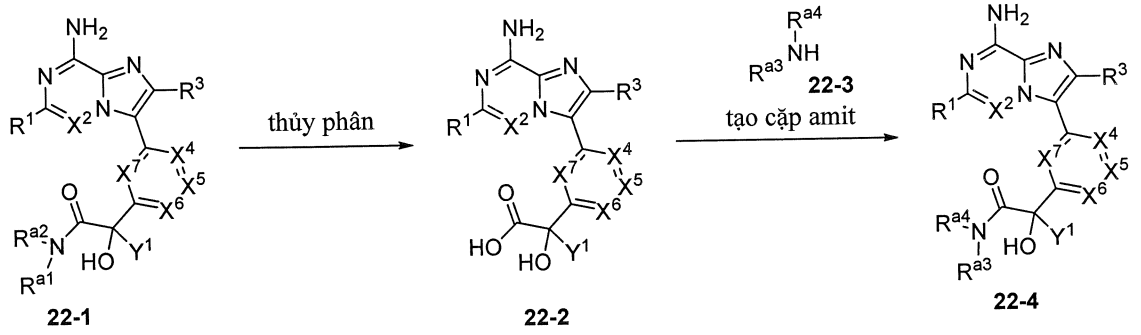
chất phản ứng thích hợp, như oxalyl clorua, và tiếp theo là dập tắt phản ứng tại chỗ với amin **21-2**) có thể thu được amit **21-3**. Nhóm W của **21-3** có thể được chuyển hóa thành kim loại được thế thích hợp **21-4** (*ví dụ,* M^1 là $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, hoặc Zn) dưới các điều kiện chuẩn (*ví dụ,* với sự có mặt của chất phản ứng dibo như bis(pinacolato)dibo; bazơ, như kali axetat; chất xúc tác paladi, như tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0); và tùy ý phối tử, như 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl). Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được tổng hợp từ các hợp chất trung gian **21-4** bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong các sơ đồ trong bản mô tả này (ví dụ, **Sơ đồ I**).

Sơ đồ XXI.



Các hợp chất có Công thức **(I)** cũng có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ XXII**. Thủy phân amit **22-1** trong đó R^{a1} và R^{a2} độc lập có thể là R^a dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, gia nhiệt với sự có mặt của dung dịch HCl trong nước) có thể tạo ra axit **22-2**. Phản ứng tạo cặp của axit **22-2** với amin **22-3** trong đó R^{a3} và R^{a4} độc lập có thể là R^a bằng cách sử dụng các điều kiện tạo cặp amit chuẩn (*ví dụ,* phản ứng tạo clorua axit với chất phản ứng thích hợp, như oxalyl clorua, và tiếp theo là dập tắt phản ứng tại chỗ với amin **22-3**) có thể thu được amit **22-4.**

Sơ đồ XXII.



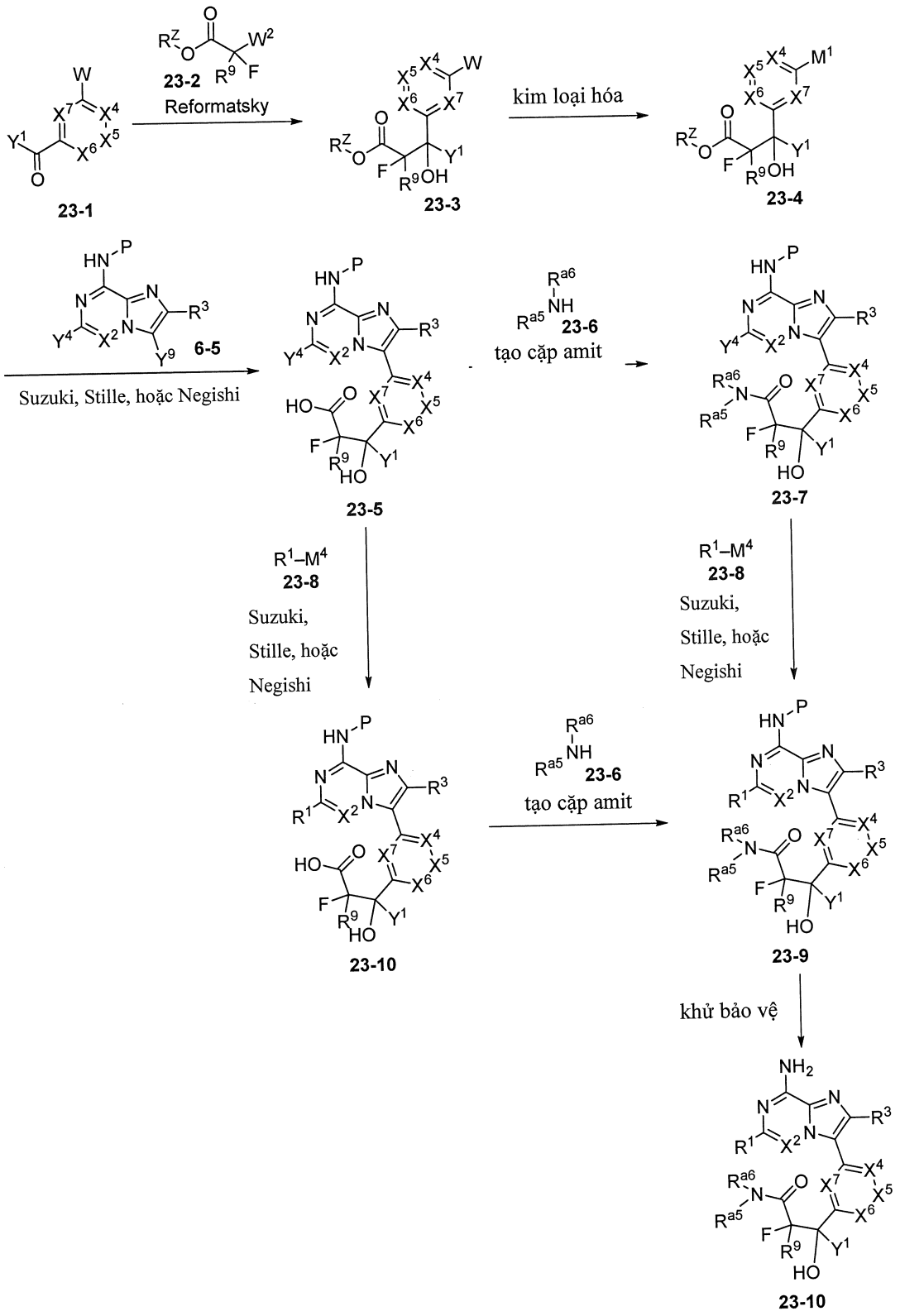
Các hợp chất có Công thức **(I)** cũng có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ XXIII**. Keton **23-1** trong đó W là halogen (ví dụ, Cl, Br, hoặc I) hoặc nhóm giả halo (ví dụ, OTf hoặc OMs) có thể được chuyển hóa thành rượu **23-3** thông qua các điều kiện Reformatsky chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của kim loại, như kẽm hoặc indi, và α–haloeste **23-2** trong đó W^2 là halogen (ví dụ, Cl, Br, hoặc I) và R^z là nhóm C_{1-6} alkyl). Nhóm halo W (ví dụ, Cl, Br, hoặc I) hoặc nhóm giả halo (ví dụ, OTf hoặc OMs) của rượu **23-3** có thể được chuyển hóa thành hợp chất được thế kim loại thích hợp **23-4** (ví dụ, M^1 là $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, hoặc Zn) dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất phản ứng dibo như bis(pinacolato)dibo, chất xúc tác paladi, như diclo[bis(triphenylphosphoranyl)]paladi hoặc bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II), phức với diclometan, và bazơ, như kali axetat). Hợp chất hai vòng tùy ý được bảo vệ (ví dụ, P = axetyl, *tert*-butoxycarbonyl, hoặc p-metoxybenzyl) **6-5** có thể được tạo cặp với hợp chất kim loại **23-4** dưới các điều kiện Suzuki chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II), phức với diclometan và bazơ (ví dụ, bazơ cacbonat)) hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II)), tạo ra hợp chất **23-5**. Trong một số trường hợp, có thể yêu cầu phản ứng thủy phân este ($-CO_2R^z$) tiếp theo dưới các điều kiện chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của bazơ như natri hydroxit hoặc axit như HCl hoặc axit trifloraxetic) để tạo ra axit **23-5**. Phản ứng tạo cặp của axit **23-5** với các amin **23-6** trong đó R^{a5} và R^{a6} độc lập có thể là R^a bằng cách sử dụng các điều kiện tạo cặp amit chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất phản ứng tạo cặp peptit, như *N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametyl-*O*-(7-azabenzotriazol-1-

yl)uroni hexaflophosphat, và bazơ amin, như *N*,*N*-diisopropyletylamin) có thể thu được amit **23-7**. Hợp chất **23-7** có thể được tạo cặp với kim loại **23-8** dưới các điều kiện Suzuki chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II), phức với diclometan và bazơ (ví dụ, bazơ cacbonat)) hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi (II)), tạo ra hợp chất **23-9**.

Cách khác, hợp chất **23-5** có thể được tạo cặp với kim loại **23-8** dưới các điều kiện Suzuki chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi (II), phức với diclometan và bazơ (ví dụ, bazơ cacbonat)) hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II)), tạo ra hợp chất **23-10**. Phản ứng tạo cặp của axit **23-10** với amin **23-6** bằng cách sử dụng các điều kiện tạo cặp amit chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất phản ứng tạo cặp peptit, như *N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametyl-*O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat, và bazơ amin, như *N*,*N*-diisopropyletylamin) có thể thu được amit **23-9**.

Sau khi tạo cặp, các nhóm bảo vệ được chọn một cách tùy ý có thể được loại bỏ dưới các điều kiện thích hợp cho việc loại bỏ các nhóm này mà cũng tương hợp với nhóm chức có mặt trong hợp chất **23-9** (ví dụ, tiếp xúc với HCl trong nước hoặc axit trifloaxetic) thu được hợp chất **23-10**.

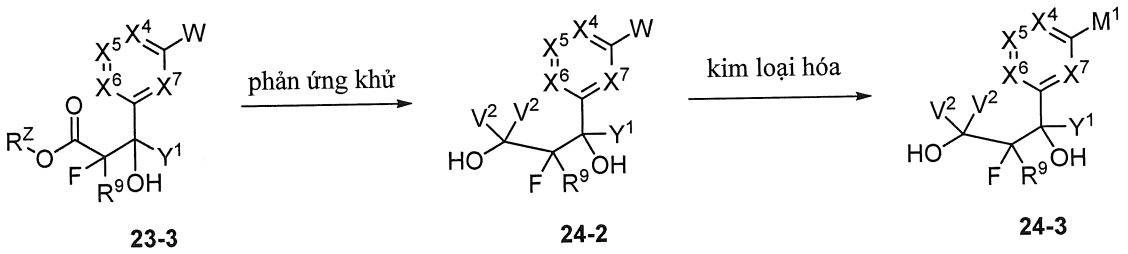
Sơ đồ XXIII.



Các hợp chất trung gian để điều chế các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ XXIV**. Este **23-3** trong đó W là halogen (*ví dụ,* Cl, Br, hoặc I) hoặc halogen giả (*ví dụ,* OTf hoặc OMs) có thể được khử bằng chất phản ứng thích hợp (ví dụ, $NaBH_4$ hoặc $NaBD_4$) thu được rượu **24-2** trong đó V^2 có thể là

H hoặc D. Nhóm W của **24-2** có thể được chuyển hóa thành kim loại được thế thích hợp **24-3** (*ví dụ,* M^1 là $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, hoặc Zn) dưới các điều kiện chuẩn (*ví dụ,* với sự có mặt của chất phản ứng dibo như bis(pinacolato)dibo; bazơ, như kali axetat; và chất xúc tác paladi, như diclo[bis(triphenylphosphoranyl)]paladi hoặc bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), phức với diclometan). Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được tổng hợp từ các hợp chất trung gian **24-3** bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong các sơ đồ trong bản mô tả này (ví dụ, **Sơ đồ I**).

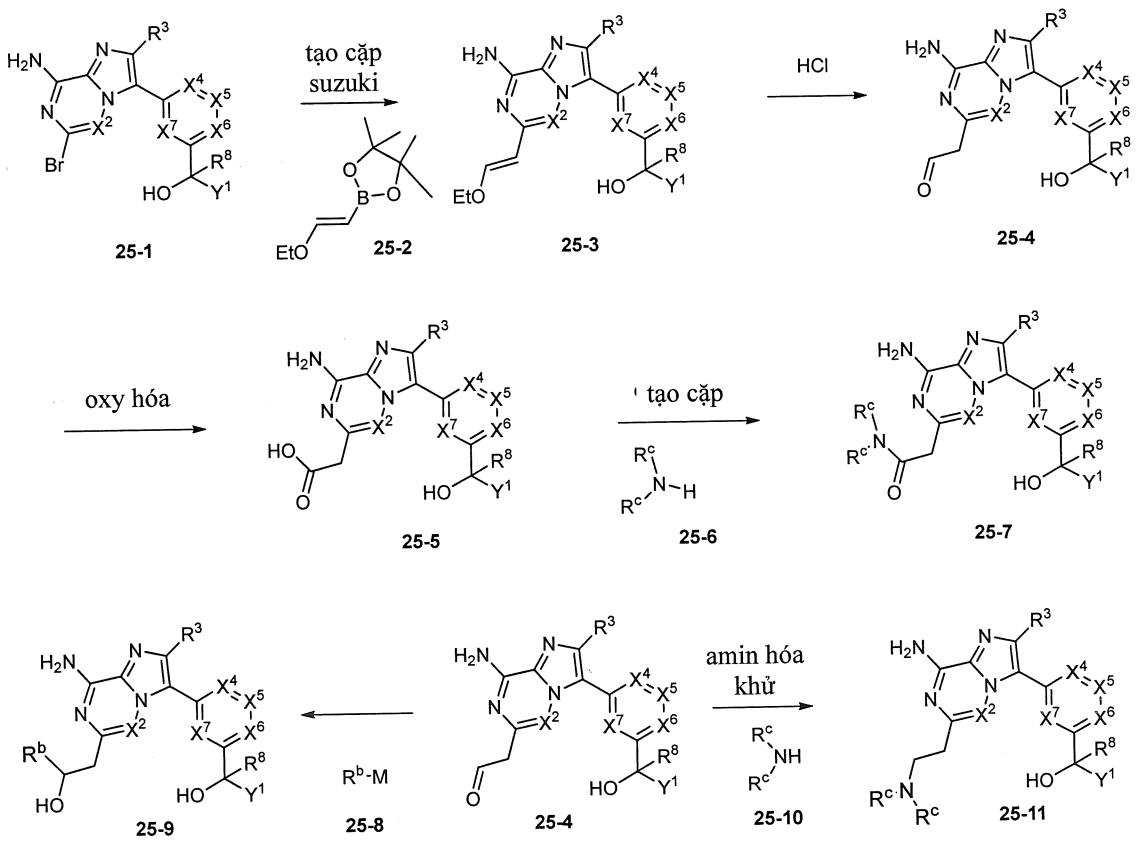
Sơ đồ XXIV.



23-3 **24-2** **24-3**

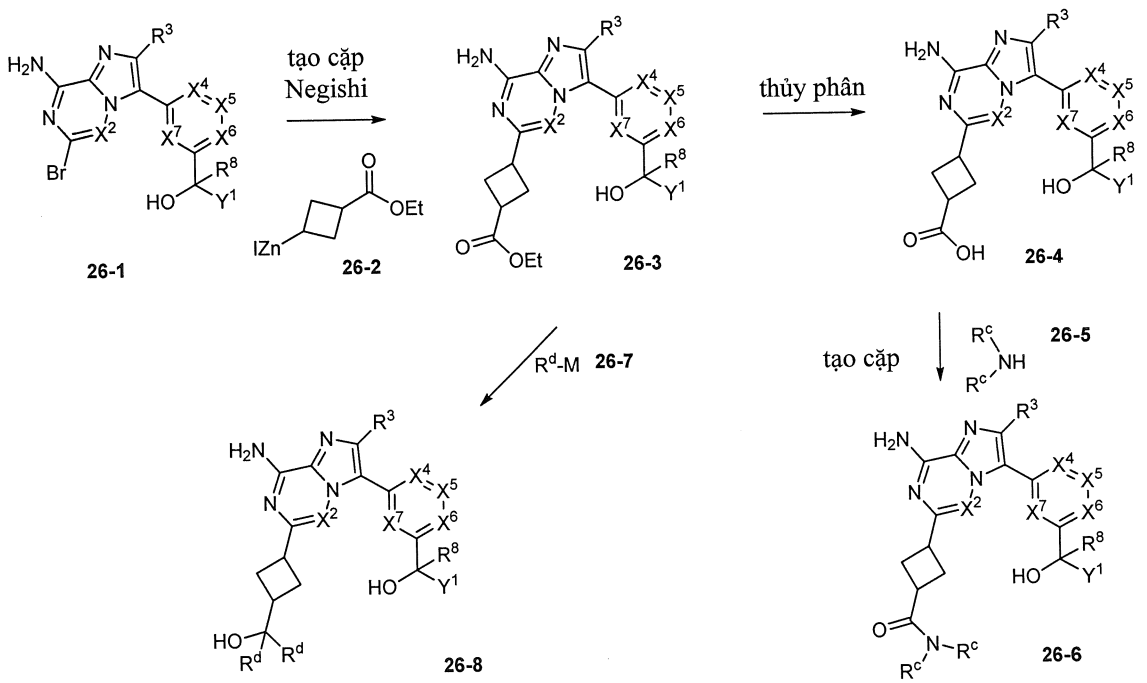
Các hợp chất trung gian để điều chế các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ XXV**. Ví dụ, bromua 25-1 có thể được chuyển hóa thành vinyl ete 25-3 dưới các điều kiện chuẩn cho phản ứng tạo cặp Suzuki hoặc Negishi (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi, và boran hữu cơ hoặc kẽm hữu cơ như 25-2). Vinyl ete 25-3 có thể được chuyển hóa thành aldehyt 25-4 dưới điều kiện xử lý bằng axit (ví dụ, với sự có mặt của HCl trong THF). Aldehyt 25-4 có thể được chuyển hóa thành axit carboxylic 25-5 dưới điều kiện oxy hóa Pinnick chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của $NaClO_2$ và 2-metyl-2-buten). Axit 25-5 có thể được chuyển hóa thành amit 25-7 bằng cách sử dụng điều kiện tổng hợp amit chuẩn (ví dụ, phản ứng tạo cặp của 25-5 với amin 25-6 sử dụng chất phản ứng tạo cặp như HATU). Aldehyt 25-4 cũng có thể được chuyển hóa thành rượu 25-9 bằng cách sử dụng phản ứng cộng ái nhân (ví dụ, với sự có mặt của magie hữu cơ hoặc lithi hữu cơ như chất phản ứng Grignard). Aldehyt 25-4 cũng có thể được chuyển hóa thành amin 25-11 dưới các điều kiện chuẩn cho phản ứng amin hóa khử (ví dụ, với sự có mặt của amin như 25-10, và chất khử như $NaBH(OAc)_3$).

Sơ đồ XXV.



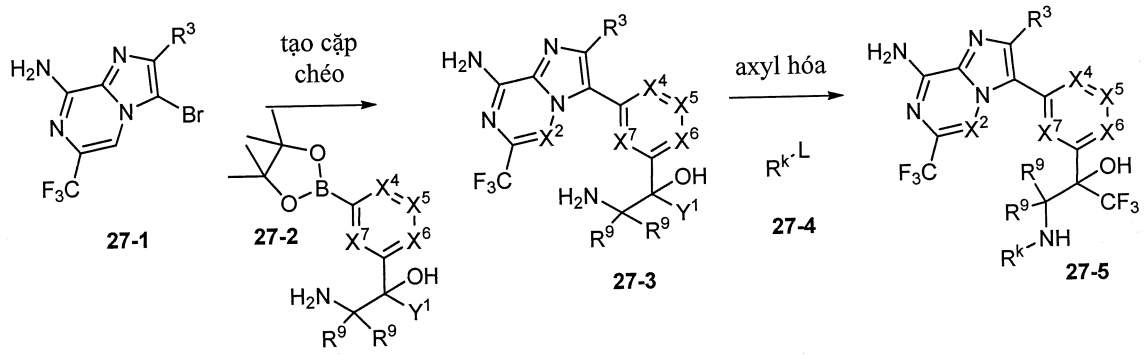
Các hợp chất trung gian để điều chế các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ XXVI**. Ví dụ, bromua **26-1** có thể được chuyển hóa thành este **26-3** dưới các điều kiện tạo cặp Negishi (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như [1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden](3-clopyridyl) paladi(II) diclorua, và kẽm hữu cơ như **26-2**). Este **26-3** có thể được chuyển hóa thành axit carboxylic **26-4** dưới các điều kiện thủy phân (ví dụ, với sự có mặt của nước và bazơ như LiOH). Axit **26-4** có thể được chuyển hóa thành amit **26-6** bằng cách sử dụng điều kiện tổng hợp amit chuẩn (ví dụ, phản ứng tạo cặp của **26-5** với amin **26-6** bằng cách sử dụng chất phản ứng tạo cặp như HATU). Este **26-3** cũng có thể được chuyển hóa thành rượu **26-8** bằng cách sử dụng phản ứng cộng ái nhân (ví dụ, với sự có mặt của magie hữu cơ hoặc lithi hữu cơ như chất phản ứng Grignard).

Sơ đồ XXVI.



Các hợp chất trung gian để điều chế các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được điều chế như được thể hiện trên Sơ đồ XXVII. Ví dụ, bromua **27-1** có thể được chuyển hóa thành amin **27-3** dưới các điều kiện chuẩn cho phản ứng bắt cặp Suzuki hoặc Negishi (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như [1,1'-bis(diphenylphosphino) feroxen]diclopaladi, và boran hữu cơ hoặc kẽm hữu cơ như **27-2**). Amin **27-3** có thể được chuyển hóa thành amit **27-5** bằng cách sử dụng các điều kiện axyl hóa chuẩn (ví dụ, phản ứng tạo cặp của amin **27-3** với axit carboxylic bằng cách sử dụng chất phản ứng tạo cặp như HATU).

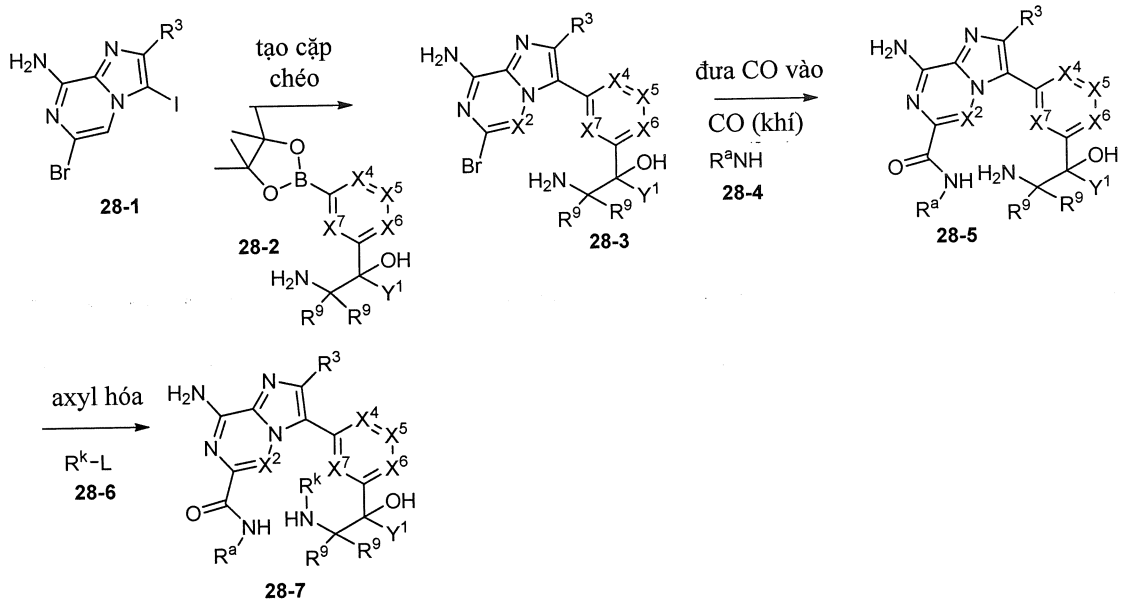
Sơ đồ XXVII.



Các hợp chất trung gian để điều chế các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ XXVIII**. Ví dụ, iodua **28-1** có thể được chuyển hóa thành amino bromua **28-3** dưới các điều kiện chuẩn cho phản ứng bắt cặp

Suzuki hoặc Negishi (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi, và boran hữu cơ hoặc kẽm hữu cơ như **28-2**). Amino bromua có thể được chuyển hóa thành amino amit **28-5** dưới các điều kiện carbonyl hóa (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như [1,1'-bis(diphenylphosphino) feroxen]diclopaladi, carbon monoxit, và amin **28-4**). Amino amit **28-5** có thể được chuyển hóa thành bis-amit **28-7** bằng cách sử dụng điều kiện tổng hợp amit chuẩn (ví dụ, phản ứng tạo cặp của **28-5** với axit carboxylic **28-6** bằng cách sử dụng chất phản ứng tạo cặp như HATU). Amino amit **28-5** có thể được chuyển hóa thành amit **28-7** bằng cách sử dụng các điều kiện axyl hóa chuẩn (ví dụ, phản ứng tạo cặp của amin **4-5** với axit carboxylic bằng cách sử dụng chất phản ứng tạo cặp như HATU).

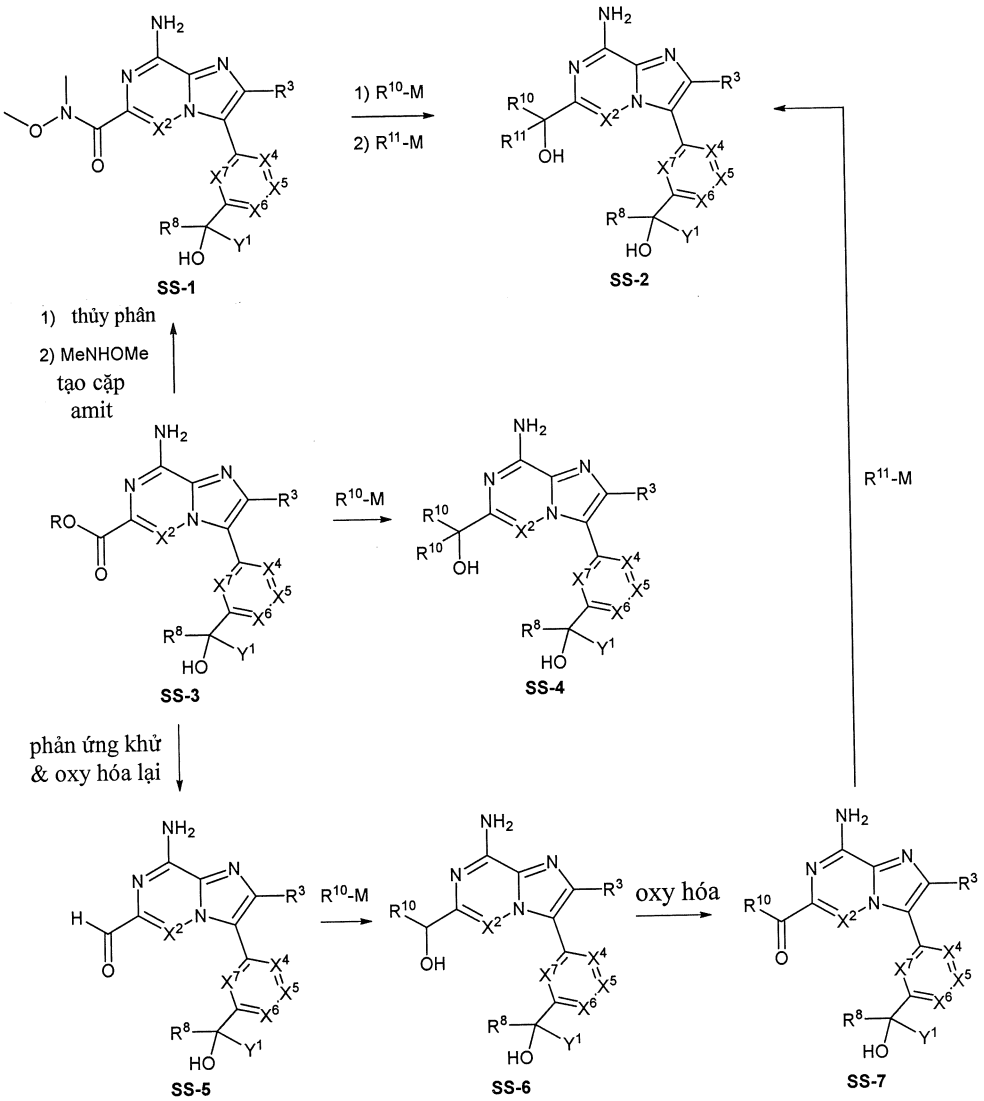
Sơ đồ XXVIII.



Các hợp chất có Công thức **(I)** trong đó R^1 là alkyl được thế hydroxyl có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ XXIX**. Este **SS-3** có thể được thủy phân dưới các điều kiện chuẩn cho phản ứng thủy phân (ví dụ, LiOH hoặc NaOH trong nước với đồng dung môi như THF hoặc MeOH) tạo ra axit carboxylic, mà có thể được tạo cặp với *N,O*-dimetyl hydroxylamin dưới các điều kiện tạo cặp amit chuẩn (ví dụ, HATU và *N,N*-diisopropyletylamin) thu được amit Weinreb **SS-1**. Amit Weinreb **SS-1** có thể được cho phản ứng lần lượt với hai chất ái nhân khác nhau (ví dụ, R^{10}-M và R^{11}-M là các chất phản ứng Grignard hoặc các chất phản ứng alkyllithi) tạo ra **SS-2**. Cách khác, phản ứng của **SS-3** với lượng dư chất phản ứng ái nhân (R^{10}-M) có thể tạo ra **SS-4** trong đó cả hai nhóm R (R^{10}) là giống nhau. Phương pháp khác để điều chế **SS-2** trong đó R^{10} và R^{11} là khác nhau

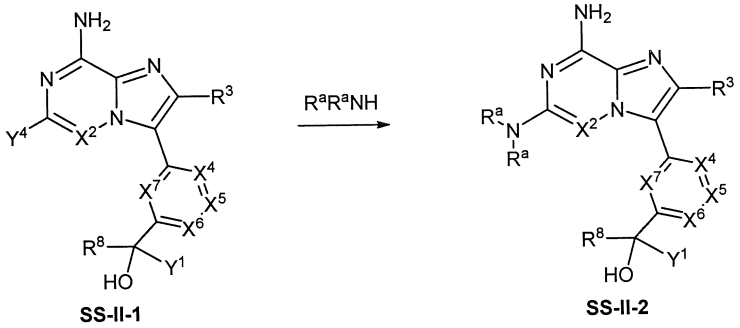
được thể hiện trên **Sơ đồ XXIX**. Este **SS-3** có thể được chuyển hóa thành aldehyt bằng cách khử thành rượu này bằng cách sử dụng bằng chất khử thích hợp (ví dụ, $LiAlH_4$), tiếp theo là phản ứng oxy hóa (ví dụ, với Dess-Martin periodinan) thành aldehyt **SS-5**. Aldehyt **SS-5** có thể được xử lý với chất ái nhân thích hợp, R^{10}-M thu được rượu bậc hai, **SS-6**. Rượu **SS-6** có thể được oxy hóa thành keton **SS-7** (ví dụ, với Dess-Martin periodinan), mà có thể được xử lý với chất ái nhân thứ hai, R^{11}-M, thu được **SS-2**. Theo một số phương án, R^{10} và/hoặc R^{11} độc lập là R^a.

Sơ đồ XXIX.



Các hợp chất có Công thức **(I)** trong đó R^1 là dị vòng được liên kết ở N có thể được điều chế như được thể hiện trên **Sơ đồ XXX**. Chất trung gian **SS-II-1**, trong đó Y^4 là nhóm dời chuyển thích hợp như halogen (ví dụ, Cl hoặc Br) có thể được cho phản ứng với amin (R^aR^aNH, trong đó mỗi R^a độc lập được chọn) dưới các điều kiện S_NAr (ví dụ, gia nhiệt với sự có mặt của bazơ, như Cs_2CO_3), thu được hợp chất **SS-II-2**.

Sơ đồ XXX.



Các phản ứng để điều chế các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được tiến hành trong các dung môi thích hợp có thể được người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ dễ dàng lựa chọn. Các dung môi thích hợp có thể về cơ bản 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 các phản ứng được tiến hành, (*ví dụ*, các nhiệt độ có thể nằm trong khoảng từ nhiệt độ kết đông của dung môi đến nhiệt độ sôi của dung môi). Phản ứng đã cho có thể được tiến hành trong một dung môi hoặc hỗn hợp gồm nhiều hơn một dung môi. Tùy thuộc vào bước phản ứng cụ thể, các dung môi thích hợp cho bước phản ứng cụ thể có thể được người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này lựa chọn.

Các thuật ngữ, "nhiệt độ môi trường xung quanh" và "nhiệt độ trong phòng" hoặc "rt", như được sử dụng trong bản mô tả này, được hiểu trong lĩnh vực kỹ thuật này, và thường được dùng để chỉ nhiệt độ, ví dụ, nhiệt độ phản ứng, đây là khoảng nhiệt độ của phòng mà trong đó phản ứng được thực hiện, ví dụ, nhiệt độ từ khoảng 20°C đến khoảng 30°C.

Việc điều chế các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể bao gồm việc bảo vệ và khử bảo vệ các nhóm hóa học khác nhau. Nhu cầu bảo vệ và khử bảo vệ, và việc lựa chọn các nhóm bảo vệ thích hợp, có thể được một chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này quyết định một cách dễ dàng. Hóa học về các nhóm bảo vệ có thể tìm thấy trong, ví dụ tài liệu: của T. W. Greene và P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, xuất bản lần thứ 3, Wiley & Sons, Inc., New York (1999).

Các phản ứng có thể được theo dõi theo phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, sự tạo thành sản phẩm có thể được theo dõi bằng các phương tiện quang phổ, như phổ cộng hưởng từ hạt nhân (*ví dụ*, ^{1}H hoặc ^{13}C), phổ hồng ngoại, quang phổ (*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 người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này tinh chế bằng các phương pháp khác nhau, bao gồm sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và sắc ký silica pha thuận.

Các phương pháp sử dụng

Các hợp chất, các muối hoặc các chất đồng phân lập thể của các chất này được mô tả trong bản mô tả này ức chế hoạt tính của PI3Kγ kinaza. Do đó, các hợp chất, các muối hoặc các chất đồng phân lập thể được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong các phương pháp ức chế PI3Kγ kinaza bằng cách cho kinaza tiếp xúc với một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất, các muối, hoặc các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, các hợp chất hoặc các muối có thể được sử dụng trong các phương pháp ức chế hoạt tính của PI3Kγ trong cá thể/bệnh nhân cần ức chế bằng cách sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc muối được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, phương pháp điều biến là phương pháp ức chế. Theo một số phương án, việc tiếp xúc là tiếp xúc *in vivo*. Theo một số phương án, việc tiếp xúc là tiếp xúc *ex vivo*. Thuận lợi là, các hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này thể hiện độ hiệu nghiệm tốt hơn và độ an toàn và các profin độc tính tốt hơn trong các nghiên cứu trên động vật.

Theo một số phương án, PI3Kγ bao gồm đột biến. Đột biến có thể là sự thay thế một axit amin bằng một axit amin khác, hoặc cắt bỏ một hoặc nhiều axit amin. Theo các phương án này, đột biến có thể có mặt trong miền kinaza của PI3Kγ.

Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối còn ức chế PI3Kδ.

Các hợp chất hoặc các muối được mô tả trong bản mô tả này có thể có tính chọn lọc. Thuật ngữ "chọn lọc" nghĩa là hợp chất liên kết hoặc ức chế PI3Kγ với ái lực hoặc hiệu lực lớn hơn, một cách tương ứng, so với ít nhất một kinaza khác. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế chọn lọn đối với PI3Kγ hơn so với PI3Kδ, PI3Kα, và PI3Kβ. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế chọn lọc đối với PI3Kγ hơn so với PI3Kα và PI3Kβ. Theo một số phương án, độ chọn lọc có thể ít nhất gấp 2 lần, 3 lần, 5 lần, 10 lần, hoặc 20 lần so với PI3Kδ như đo được trong các thử nghiệm được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, độ chọn lọc có thể được thử nghiệm ở nồng độ ATP 2 μM của mỗi enzym. Theo một số phương án, độ

chọn lọc của các hợp chất theo sáng chế có thể được xác định bằng các thử nghiệm tế bào liên quan đến hoạt tính kinaza PI3K cụ thể.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến các phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến kinaza PI3Kγ (*ví dụ,* bệnh nhân) bằng cách cho cá thể cần điều trị này sử dụng lượng hoặc liều hữu hiệu trị bệnh của một hoặc nhiều các hợp chất theo sáng chế hoặc chế phẩm dược chứa các hợp chất này. Bệnh hoặc rối loạn liên quan đến PI3Kγ có thể bao gồm bệnh, rối loạn, tình trạng bệnh bất kỳ liên quan trực tiếp hoặc gián tiếp đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PI3Kγ, bao gồm sự biểu hiện quá mức và/hoặc các mức hoạt tính bất thường.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn này là bệnh hoặc rối loạn tự miễn, ung thư, bệnh tim mạch hoặc bệnh thoái hóa thần kinh.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn này là ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ), u hắc sắc tố, ung thư tuyến tụy, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư gan, ung thư ruột kết, ung thư nội mạc tử cung, ung thư bàng quang, ung thư da, ung thư tử cung, ung thư thận, ung thư dạ dày, hoặc sacôm. Theo một số phương án, sacôm là khối u Askin, sacôm hình bồ đào, sacôm sụn, sacôm Ewing, u nội mô mạch máu ác tính, u tế bào Schwann ác tính, sacôm xương, sacôm phần mềm phế nang, sacôm mạch, sacôm nang diệp thể, sacôm bì xơ lồi, u xơ, u tế bào tròn nhỏ tạo mô sợi dính, sacôm biểu mô, sacôm sụn ngoài xương, sacôm xương ngoài xương, sacôm xơ, u mô đệm đường dạ dày ruột (GIST), u tế bào quanh mao mạch, sacôm mạch máu, sacôm Kaposi, sacôm cơ trơn, sacôm mỡ, sacôm bạch huyết, sacôm lympho, u vỏ bao thần kinh ngoại biên ác tính (MPNST), sacôm xơ thần kinh, sacôm cơ vân, sacôm bao hoạt dịch, hoặc sacôm đa dạng không biệt hóa.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn này là u trung biểu mô hoặc caxinôm tuyến. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn là u trung biểu mô. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn này là caxinôm tuyến.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn này là bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (ví dụ, bệnh bạch cầu đơn nhân to cấp tính), u lympho lympho bào nhỏ, bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính (CLL), bệnh bạch cầu nguyên bào tủy mãn tính (CML), đa u tủy xương, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho tế bào T cấp tính (T-ALL), u lympho tế bào T ở da, bệnh bạch cầu lympho bào hạt lớn, u tân sinh tế bào t (ngoại biên) ở người trưởng

thành (PTCL), u lympho tế bào lớn thoái biến (ALCL), hoặc u lympho nguyên bào lympho. Theo một số phương án, u tân sinh tế bào t (ngoại biên) ở người trưởng thành (PTCL) là bệnh bạch cầu tiền lympho bào tế bào T, bệnh bạch cầu lympho bào có hạt tế bào T, bệnh bạch cầu tế bào NK tiến triển nhanh, u sùi dạng nấm/hội chứng Sezary, u lympho tế bào lớn thoái biến (loại tế bào T), u lympho tế bào T kiểu bệnh ruột non, bệnh bạch cầu/u lympho tế bào T ở người trưởng thành, hoặc u lympho tế bào T nguyên bào máu miễn dịch. Theo một số phương án, u lympho tế bào lớn thoái biến (ALCL) là ALCL hệ thống hoặc ALCL ở da nguyên phát.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn này là u lympho Burkitt, bệnh bạch cầu nguyên bào tủy cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào mãn tính, u lympho không phải thể Hodgkin, u lympho thể Hodgkin, bệnh bạch cầu tế bào lông, u lympho tế bào vỏ, u lympho lympho bào nhỏ, u lympho nang, bệnh da sừng hóa sắc tố, u quá sản sừng, u lympho tương bào lympho, u lympho vùng rìa ngoài hạch bạch huyết, bệnh tăng globulin đại phân tử trong huyết Waldenstrom, bệnh bạch cầu tiền lympho bào, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính, xơ hóa tủy xương, u lympho mô bạch huyết liên quan đến niêm mạch (MALT), u lympho tế bào B lớn trung thất (tuyến ức), bệnh u hạt dạng u lympho, u lympho vùng rìa của lách, u lympho tràn dịch nguyên phát, u lympho tế bào B lớn nội mạch, bệnh bạch cầu tương bào, u tương bào ngoài tủy, u tủy âm ỉ (còn được gọi là u tủy không có triệu chứng), bệnh gama thể đơn dòng không xác định (MGUS), hoặc u lympho tế bào B lớn lan tỏa.

MDSC (các tế bào ức chế xuất phát từ tủy) là nhóm các tế bào miễn dịch không đồng nhất từ dòng tủy (họ các tế bào có nguồn gốc từ các tế bào gốc tủy). Các MDSC phát triển mạnh mẽ trong các tình trạng bệnh lý như nhiễm trùng mãn tính và ung thư, do hậu quả của tạo máu thay đổi. Các MDSC được phân biệt với các loại tế bào tủy khác ở chỗ chúng có các hoạt tính ức chế miễn dịch mạnh hơn là các đặc tính kích thích miễn dịch. Tương tự như các tế bào tủy khác, các MDSC tương tác với các loại tế bào miễn dịch khác bao gồm tế bào T, tế bào đuôi gai, đại thực bào và tế bào giết tự nhiên để điều hòa chức năng của chúng. Theo một số phương án, các hợp chất, v.v. được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong các phương pháp liên quan đến mô ung thư (ví dụ, các khối u) với mức thâm nhiễm cao của các MDSC, bao gồm các khối u rắn với mức độ thâm nhiễm nền cao của đại thực bào và/hoặc MDSC.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn này là u lympho Burkitt, bệnh bạch cầu nguyên bào tủy cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào mãn tính, u lympho không phải thể Hodgkin, u lympho thể Hodgkin, bệnh bạch cầu tế bào lông, u lympho tế bào vỏ, u lympho lympho bào nhỏ, u lympho nang, u lympho tương bào lympho, u lympho vùng rìa ngoài hạch bạch huyết, bệnh tăng globulin đại phân tử trong huyết Waldenstrom, bệnh bạch cầu tiền lympho bào, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính, xơ hóa tủy xương, u lympho mô bạch huyết liên quan đến niêm mạch (MALT), u lympho tế bào B lớn trung thất (tuyến ức), bệnh u hạt dạng u lympho, u lympho vùng rìa của lách, u lympho tràn dịch nguyên phát, u lympho tế bào B lớn nội mạch, bệnh bạch cầu tương bào, u tương bào ngoài tủy, u tủy âm ỉ (còn được gọi là u tủy không có triệu chứng), bệnh gama thể đơn dòng không xác định (MGUS), hoặc u lympho tế bào B lớn lan tỏa.

Theo một số phương án, u lympho không phải thể Hodgkin (NHL) là NHL tái phát, NHL dai dẳng, NHL thể nang tái phát, NHL mãn tính (không đau) (iNHL), hoặc NHL xâm lấn (aNHL).

Theo một số phương án, u lympho tế bào B lớn lan tỏa là u lympho tế bào B lớn lan tỏa tương tự tế bào B hoạt tính (ABC), hoặc u lympho tế bào B lớn lan tỏa tế bào B tâm mầm (GCB).

Theo một số phương án, u lympho Burkitt là u lympho Burkitt địa phương, u lympho Burkitt đơn phát, hoặc u lympho tương tự Burkitt.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn này là viêm khớp dạng thấp, bệnh đa xơ cứng rải rác, luput ban đỏ hệ thống, hen suyễn, dị ứng (*ví dụ,* viêm mũi dị ứng), viêm tụy, bệnh vảy nến, sốc phản vệ, viêm thận tiểu cầu, bệnh viêm ruột (ví dụ, bệnh Crohn và viêm loét ruột kết mãn tính), chứng huyết khối, viêm màng não, viêm não, bệnh võng mạc do bệnh tiểu đường, phì đại lành tính tiền liệt tuyến, bệnh nhược cơ, hội chứng Sjögren, viêm xương khớp, tái phát hẹp, hoặc vữa xơ động mạch.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn là chứng phì đại tim, rối loạn chức năng tế bào cơ tim, hội chứng mạch vành cấp tính, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), viêm phế quản mãn tính, tăng huyết áp, thiếu máu cục bộ, tổn thương tái tưới máu sau thiếu máu cục bộ, co mạch, thiếu máu (ví dụ, thiếu máu tan huyết, thiếu máu không tái tạo, hoặc thiếu máu đơn thuần dòng hồng cầu), nhiễm vi khuẩn, nhiễm virut, thải bỏ ghép, bệnh thận, sốc quá mẫn xơ hóa, teo cơ xương, phì đại cơ xương, sự tạo mạch, nhiễm trùng, bệnh thể chủ

chống lại miếng ghép, cấy ghép khác loài hoặc dị sinh, xơ cứng tiểu cầu thận, xơ hóa thận tiến triển, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (ITP), xơ hóa phổi tự phát, thiếu máu tan huyết miễn dịch, viêm mạch, viêm thận luput, bệnh pemphigut, hoặc bệnh màng thận.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn này là chứng phì đại tim, rối loạn chức năng tế bào cơ tim, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), tăng huyết áp, thiếu máu cục bộ, tổn thương tái tưới máu sau thiếu máu cục bộ, co mạch, thiếu máu (ví dụ, thiếu máu tan huyết, thiếu máu không tái tạo, hoặc thiếu máu đơn thuần dòng hồng cầu), nhiễm vi khuẩn, nhiễm virut, thải bỏ ghép, bệnh thận, sốc quá mẫn xơ hóa, teo cơ xương, phì đại cơ xương, sự tạo mạch, nhiễm trùng, thải bỏ ghép, xơ cứng tiểu cầu thận, xơ hóa thận tiến triển, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (ITP), thiếu máu tan huyết miễn dịch, viêm mạch, luput ban đỏ hệ thống, viêm thận luput, bệnh pemphigut, hoặc bệnh màng thận.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn này là bệnh Alzheimer, chấn thương hệ thần kinh trung ương, hoặc đột quỵ.

Theo một số phương án, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (ITP) là ITP tái phát hoặc ITP dai dẳng.

Theo một số phương án, viêm mạch là bệnh Behçet, hội chứng Cogan, viêm động mạch tế bào khổng lồ, đau cơ dạng thấp (PMR), viêm động mạch Takayasu, bệnh Buerger (viêm mạch tạo huyết khối tắc nghẽn), viêm mạch hệ thần kinh trung ương, bệnh Kawasaki, viêm đa động mạch nút, hội chứng Churg-Strauss, viêm mạch globulin lạnh trong máu hỗn hợp (vô căn hoặc hoặc do virut viêm gan C (HCV) gây ra), ban xuất huyết Henoch-Schönlein (HSP), viêm mạch quá mẫn, viêm nhiều mạch vi mô, u hạt Wegener, hoặc viêm mạch hệ thống liên quan đến kháng thể kháng bào tương của bạch cầu đoạn trung tính (ANCA) (AASV).

Sáng chế còn đề xuất hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, để sử dụng trong phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này.

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, để điều chế thuốc để sử dụng trong phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "tiếp xúc" dùng để chỉ việc mang các phân tử được chỉ định lại với nhau trong hệ *in vitro* hoặc hệ *in vivo*. Ví dụ, cho PI3K

"tiếp xúc" với hợp chất theo sáng chế bao gồm sử dụng hợp chất theo sáng chế cho cá thể hoặc bệnh nhân, như người, có PI3K, cũng như, ví dụ, đưa hợp chất theo sáng chế vào mẫu chứa chế phẩm đã tinh khiết hoặc tế bào có chứa PI3K.

Có ý kiến cho rằng các hợp chất theo sáng chế như được đề xuất trong bản mô tả này (*ví dụ,* các hợp chất có Công thức (I), hoặc các muối dược dụng của các hợp chất này) hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án về hợp chất đó, có thể có profin dược lý thỏa đáng và các đặc tính sinh dược học đầy hứa hẹn, như profin độc tính, đặc tính chuyển hóa và dược động học, độ hòa tan và tính thấm. Sẽ cần hiểu rằng việc xác định các đặc tính sinh dược học thích hợp nằm trong kiến thức người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, *ví dụ như*, xác định độc tính tế bào trong các tế bào hoặc ức chế các đích hoặc các kênh nhất định để xác định độc tính tiềm năng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "cá thể" hoặc "bệnh nhân", được sử dụng thay thế cho nhau, để chỉ động vật bất kỳ, bao gồm cả các động vật có vú, tốt hơn, nếu là chuột cống, chuột nhắt, các động vật gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, lợn, gia súc, cừu, ngựa, hoặc động vật linh trưởng, và tốt hơn cả, nếu là con người.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, cụm từ "lượng hữu hiệu trị liệu" được dùng để chỉ lượng của hợp chất hoạt tính hoặc dược chất mà tạo ra đáp ứng sinh học hoặc y học ở mô, hệ thống, động vật, cá thể hoặc con người mà đang được tìm kiếm bởi nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sĩ y khoa hoặc thầy thuốc lâm sàng khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "quá trình điều trị" hoặc "sự điều trị" được dùng để chỉ một hoặc nhiều tác dụng trong số các tác dụng là (1) ức chế bệnh; ví dụ, ức chế bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá thể mà đang trải qua hoặc thể hiện bệnh học hoặc triệu chứng học của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn (tức là, kìm hãm sự phát triển thêm của bệnh học và/hoặc triệu chứng học); và (2) làm thuyên giảm bệnh; ví dụ, làm thuyên giảm bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá thể mà đang trải qua hoặc thể hiện bệnh học hoặc triệu chứng học của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn (tức là, đẩy lùi bệnh học và/hoặc triệu chứng học) như giảm mức độ trầm trọng của bệnh.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế này là hữu ích trong việc phòng ngừa hoặc làm giảm nguy cơ phát triển bệnh bất kỳ trong số các bệnh được viện dẫn trong bản mô tả này; *ví dụ*, phòng ngừa hoặc làm giảm nguy cơ phát triển bệnh, tình trạng hoặc

rối loạn ở cá thể mà có thể có xu hướng bị bệnh, tình trạng hoặc rối loạn nhưng vẫn chưa trải qua hoặc thể hiện bệnh học hoặc triệu chứng học của bệnh.

Các liệu pháp kết hợp

I. Các liệu pháp điểm kiểm soát miễn dịch

Theo một số phương án, các chất ức chế PI3Kγ được đề xuất trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch để điều trị bệnh ung thư như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án, dạng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch như được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để điều trị u hắc sắc tố. Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch. Chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch lấy làm ví dụ bao gồm các chất ức chế chống lại các phân tử điểm kiểm soát miễn dịch như CD20, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gama, TAM, arginaza, HPK1, CD137 (cũng được biết là 4-1BB), ICOS, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, TIGIT, PD-1, PD-L1 và PD-L2. Theo một số phương án, phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là phân tử điểm kiểm soát kích thích được chọn từ CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR và CD137. Theo một số phương án, phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là phân tử điểm kiểm soát ức chế được chọn từ A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT, và VISTA. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế được đề xuất trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân 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, các chất ức chế PI3Kγ được đề xuất trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất chủ vận của các phân tử điểm kiểm soát miễn dịch, ví dụ, OX40, CD27, OX40, GITR, và CD137 (cũng được biết là 4-1BB).

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát 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 điểm kiểm soát 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), durvalumab (Imfinzi®), pidilizumab, SHR-1210, PDR001, MGA012, PDR001, AB122, 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 đơn dòng kháng PD-1 là MGA012. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 là SHR-1210. (Các) chất chống ung thư khác bao gồm các liệu pháp kháng thể như 4-1BB (ví dụ urelumab, utomilumab.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát 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 điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế PD-1 và PD-L1, ví dụ, kháng thể đơn dòng kháng PD-1/PD-L1. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1/PD-L1 là MCLA-136.

Theo một số phương án, chất ức chế này là MCLA-145.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát 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, tremelimumab, AGEN1884, hoặc CP-675,206.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát 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, LAG525, hoặc INCAGN2385.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế TIM3, ví dụ, kháng thể kháng TIM3. Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM3 là INCAGN2390, MBG453, hoặc TSR-022.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế GITR, ví dụ, kháng thể kháng GITR. Theo một số phương án, kháng thể kháng GITR là TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323, hoặc MEDI1873.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất chủ vận của OX40, ví dụ, kháng thể chất chủ vận OX40 hoặc protein dung hợp OX40L. Theo một số phương án, kháng thể kháng OX40 là MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600,

GSK3174998, hoặc BMS-986178. Theo một số phương án, protein dung hợp OX40L là MEDI6383.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế CD20, ví dụ, kháng thể kháng CD20. Theo một số phương án, kháng thể kháng CD20 là obinutuzumab hoặc rituximab.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các kháng thể đặc hiệu kép. Theo một số phương án, một trong số các miền của kháng thể đặc hiệu kép nhắm đích thụ thể PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 hoặc TGFβ.

Theo một số phương án, các chất ức chế PI3Kγ được đề xuất trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều các chất ức chế enzym chuyển hóa. Theo một số phương án, chất ức chế enzym chuyển hóa là chất ức chế IDO1, TDO, hoặc arginaza. Các ví dụ về các chất ức chế IDO1 bao gồm epacadostat, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 và LY338196.

Như được cập đến trong toàn bộ bản mô tả này, các hợp chất, chất ức chế, tác nhân bổ sung, v.v. có thể được kết hợp với hợp chất theo sáng chế ở dạng liều đơn hoặc liên tục, hoặc chúng có thể được dùng đồng thời hoặc tuần tự ở dạng liều riêng biệt.

II. Các liệu pháp ung thư

Sự phát triển và sống sót của tế bào ung thư có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều con đường truyền tín hiệu. Vì vậy, rất hữu ích khi kết hợp các chất ức chế enzym/protein/thụ thể khác nhau, có các lựa chọn ưu tiên khác nhau đối với các đích mà chúng điều biến các hoạt tính, để điều trị các tình trạng đó. Nhắm đích nhiều hơn một con đường truyền tín hiệu (hoặc nhiều hơn một phân tử sinh học liên quan đến con đường truyền tín hiệu nhất định) có thể làm giảm khả năng kháng thuốc phát sinh trong quần thể tế bào, và/hoặc làm giảm độc tính của liệu pháp điều trị.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế enzym/protein/thụ thể khác hoặc một hoặc nhiều liệu pháp khác để điều trị bệnh, như ung thư. Các ví dụ về các bệnh và dấu hiệu bệnh có thể được điều trị bằng các liệu pháp kết hợp bao gồm các bệnh và dấu hiệu bệnh như được mô tả trong bản mô tả này. Các ví dụ về các bệnh ung thư bao gồm khối u rắn và khối u lỏng, như ung thư máu.

Một hoặc nhiều dược chất bổ sung như, ví dụ, các chất hóa trị liệu, các chất kháng viêm, steroit, các chất ức chế miễn dịch, chất ức chế miễn dịch-ung thư, các chất ức chế enzym chuyển hóa, các chất ức chế thụ thể chemokin, và các chất ức chế phosphataza, cũng như các liệu pháp nhắm đích như các chất ức chế kinaza Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, c-Kit, IGF-1R, RAF và FAK như, ví dụ, các chất được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 2006/056399. Các chất khác như các kháng thể trị liệu có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế để điều trị các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh liên quan đến PI3K. Một hoặc nhiều dược chất bổ sung có thể được dùng cho bệnh nhân một cách đồng thời hoặc tuần tự.

Ví dụ, các hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế của các kinaza dưới đây để điều trị ung thư và các bệnh hoặc rối loạn khác được mô tả trong bản mô tả này: Akt1, Akt2, Akt3, TGF-βR, PKA, PKG, PKC, CaM-kinaza, phosphorylaza kinaza, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGFαR, PDGFβR, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK và B-Raf. Các ví dụ không giới hạn phạm vi sáng chế về các chất ức chế mà có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế để điều trị ung thư và các bệnh và các rối loạn khác được mô tả trong bản mô tả này bao gồm chất ức chế FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 hoặc FGFR4, ví dụ, INCB54828, INCB62079 và INCB63904), chất ức chế JAK (JAK1 và/hoặc JAK2, ví dụ, ruxolitinib, baricitinib hoặc INCB39110), chất ức chế IDO (ví dụ, epacadostat, NLG919, hoặc BMS-986205), chất ức chế LSD1 (ví dụ, INCB59872 và INCB60003), chất ức chế TDO, chất ức chế PI3K-delta (ví dụ, INCB50797 và INCB50465), chất ức chế Pim, chất ức chế CSF1R, chất ức chế các kinaza thụ thể TAM (Tyro-3, Axl, và Mer), chất ức chế histon deaxetylaza (HDAC) như chất ức chế HDAC8, chất ức chế sự tạo mạch, chất ức chế thụ thể interleukin, các chất ức chế các thành viên họ có đầu cuối bromo và nhóm bổ sung (ví dụ, các chất ức chế miền bromo hoặc các chất ức chế BET như INCB54329 và INCB57643) và chất đối kháng thụ thể adenosin hoặc các hỗn hợp của các chất này.

Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối được mô tả trong bản mô tả này được sử dụng với chất ức chế PI3Kδ. Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối được mô tả trong bản mô tả này được sử dụng với chất ức chế JAK. Theo một số phương án, hợp chất

hoặc muối được mô tả trong bản mô tả này được sử dụng với chất ức chế JAK1 hoặc JAK2 (ví dụ, baricitinib hoặc ruxolitinib). Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối được mô tả trong bản mô tả này được sử dụng với chất ức chế JAK1. Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối được mô tả trong bản mô tả này được sử dụng với chất ức chế JAK1 là chọn lọc hơn so với JAK2.

Các kháng thể ví dụ để sử dụng trong liệu pháp kết hợp bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở Trastuzumab (ví dụ kháng thể kháng HER2), Ranibizumab (ví dụ kháng thể kháng VEGF-A), Bevacizumab (tên thương mại là Avastin, ví dụ kháng thể kháng VEGF, Panitumumab (ví dụ kháng thể kháng EGFR), Cetuximab (ví dụ kháng thể kháng EGFR), Rituxan (kháng thể kháng CD20) và các kháng thể hướng c-MET.

Một hoặc nhiều chất trong số các chất dưới đây có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế và được liệt kê dưới đây, không chỉ giới hạn ở: chất độc tế bào, cisplatin, doxorubicin, taxotere, taxol, etopozit, irinotecan, camptostar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, các epothilon, tamoxifen, 5-flouracil, methoxtrexat, temozolomit, xyclophosphamit, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, IRESSA™(gefitinib), TARCEVA™ (erlotinib), các kháng thể đối với EGFR, intron, ara-C, adriamyxin, xytoxan, gemcitabin, uracil mustard, chlormethin, ifosfamit, melphalan, chlorambucil, pipobroman, trietylenmelamin, trietylenthiophosphoramin, busulfan, carmustin, lomustin, streptozocin, dacarbazin, floxuridin, cytarabie, 6-mercaptopurin, 6-thioguanie, fludarabin phosphat, oxaliplatin, leucovirin, ELOXATIN™ (oxaliplatin), pentostatin, vinblastin, vincristin, vindesin, bleomyxin, dactinomyxin, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin, mithramycin, deoxycoformyxin, mitomyxin-C, L-asparaginaza, teniposit 17.alpha.-ethinylestradiol, dietylstilbestrol, testosteron, Prednison, Fluoxymesteron, Dromostanolon propionat, testolacton, megestrolaxetat, metylprednisolon, metyltestosteron, prednisolon, triamcinolon, clotrianisen, hydroxyprogesteron, aminoglutethimit, estramustin, medroxyprogesteroneaxetat, leuprolide, flutamit, toremifen, goserelin, carboplatin, hydroxyure, amsacrin, procarbazin, mitotan, mitoxantron, levamisol, navelben, anastrazol, letrazol, capecitabin, reloxafin, droloxafin, hexametylmelamin, avastin, HERCEPTIN™ (trastuzumab), BEXXAR™ (tositumomab), VELCADE™ (bortezomib), ZEVALIN™ (ibritumomab tiuxetan), TRISENOX™ (arsenic trioxit), XELODA™ (capecitabin), vinorelbin, porfimer, ERBITUX™ (cetuximab), thiotepa, altretamin, melphalan, trastuzumab, lerozol, fulvestrant, exemestane, ifosfomide, rituximab, C225 (cetuximab),

Campath, (alemtuzumab), clofarabin, cladribin, aphidicolon, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezacitabin, Sml1, fludarabin, pentostatin, triapin, didox, trimidox, amidox, 3-AP, và MDL-101,731.

Các hợp chất theo sáng chế này còn có thể được sử dụng ở dạng kết hợp với các phương pháp điều trị bệnh ung thư khác, ví dụ, bằng liệu pháp hóa học, liệu pháp chiếu xạ, liệu pháp được nhắm đích khối u, liệu pháp phụ trợ, liệu pháp miễn dịch hoặc phẫu thuật. Các ví dụ về liệu pháp miễn dịch bao gồm phương pháp điều trị xytokin (ví dụ, interferon, GM-CSF, G-CSF, IL-2), liệu pháp miễn dịch CRS-207, vắc-xin ung thư, kháng thể đơn dòng, chuyển tế bào T nhận nuôi, chất chủ vận thụ thể Toll, chất chủ vận STING, liệu pháp virut gây tiêu khối u và các phân tử nhỏ điều biến miễn dịch, bao gồm cả chất ức chế JAK1/2 hoặc talidomit và các chất tương tự. Các hợp chất này có thể được cho dùng ở dạng kết hợp với một hoặc nhiều thuốc chống ung thư, như chất hóa trị liệu. Các chất hóa trị liệu ví dụ bao gồm chất bất kỳ trong số: abarelix, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, allopurinol, altretamin, anastrozol, arsen trioxit, asparaginaza, azaxitidin, bevaxizumab, bexaroten, baricitinib, bleomyxin, bortezombi, bortezomib, busulfan trong tĩnh mạch, busulfan qua đường miệng, calusteron, capecitabin, carboplatin, carmustin, cetuximab, chlorambuxil, cisplatin, cladribin, clofarabin, xyclophosphamit, xytarabin, dacarbazin, dactinomyxin, dalteparin natri, daunorubixin, decitabin, denileukin, denileukin diftitox, dexrazoxan, docetaxel, doxorubixin, dromostanolon propionat, eculizumab, epirubixin, erlotinib, estramustin, etopozit phosphat, etopozit, exemestan, fentanyl xitrat, filgrastim, floxuridin, fludarabin, flouraxil, fulvestrant, gefitinib, gemcitabin, gemtuzumab ozogamixin, goserelin axetat, histrelin axetat, ibritumomab tiuxetan, idarubixin, ifosfamit, imatinib mesylat, interferon alfa 2a, irinotecan, lapatinib ditosylat, lenalidomit, letrozol, leucovorin, leuprolide axetat, levamisole, lomustin, meclorethamin, megestrol axetat, melphalan, mercaptopurin, metotrexat, methoxsalen, mitomyxin C, mitotan, mitoxantron, nandrolon phenpropionat, nelarabin, nofetumomab, olapariboxaliplatin, paclitaxel, pamidronat, panitumumab, pegaspargaza, pegfilgrastim, pemetrexed dinatri, pentostatin, pipobroman, plicamyxin, procarbazin, quinacrin, rasburicaza, rituximab, ruxolitinib, rucaparib, streptozocin, tamoxifen, temozolomit, teniposit, testolacton, talidomit, thioguanin, thiotepa, topotecan, toremifen, tositumomab, trastuzumab, tretinoin, mù tạt uraxil, valrubixin, vinblastin, vincristin, vinorelbin, vorinostat, niraparib, veliparib, talazoparib và zoledronat.

Các ví dụ khác nữa về các chất hóa trị liệu bao gồm các chất ức chế proteosom (*ví dụ,* bortezomib), thalidomide, revlimid, và các chất làm tổn thương ADN như melphalan, doxorubicin, xyclophosphamit, vincristin, etopozit, carmustin, và các chất tương tự.

Các steroit ví dụ bao gồm corticosteroit như dexamethason hoặc prednison.

Các chất ức chế Bcr-Abl ví dụ bao gồm imatinib mesylat (GLEEVAC™), nilotinib, dasatinib, bosutinib, và ponatinib, và các muối dược dụng. Các chất ức chế Bcr-Abl thích hợp khác lấy làm ví dụ bao gồm các hợp chất, và các muối dược dụng của các hợp chất này, của các chủng loại và các loại như được bộc lộ trong Patent Mỹ số 5,521,184, WO 04/005281, và chuỗi đơn Mỹ Số 60/578,491.

Các chất ức chế Flt-3 thích hợp lấy làm ví dụ bao gồm midostaurin, lestaurtinib, linifanib, sunitinib, sunitinib, maleat, sorafenib, quizartinib, crenolanib, pacritinib, tandutinib, PLX3397 và ASP2215, và các muối dược dụng của các chất này. Các chất ức chế Flt-3 thích hợp khác lấy làm ví dụ bao gồm các hợp chất, và các muối dược dụng của các chất này, như được bộc lộ trong Công bố đơn Quốc tế các số WO 03/037347, WO 03/099771, và WO 04/046120.

Các chất ức chế RAF thích hợp lấy làm ví dụ bao gồm dabrafenib, sorafenib, và vemurafenib, và các muối dược dụng của các chất này. Các chất ức chế RAF thích hợp khác lấy làm ví dụ bao gồm các hợp chất, và các muối dược dụng của các chất này, như được bộc lộ trong Công bố đơn Quốc tế số WO 00/09495 và WO 05/028444.

Các chất ức chế FAK thích hợp lấy làm ví dụ bao gồm VS-4718, VS-5095, VS-6062, VS-6063, BI853520, và GSK2256098, và các muối dược dụng của các chất này. Các chất ức chế FAK thích hợp khác lấy làm ví dụ bao gồm các hợp chất, và các muối dược dụng của các chất này, như được bộc lộ trong Công bố đơn Quốc tế số WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595, và WO 01/014402.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều các chất ức chế kinaza khác bao gồm imatinib, đặc biệt để điều trị các bệnh nhân kháng imatinib hoặc các chất ức chế kinaza khác.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với hóa liệu pháp trong điều trị ung thư, và có thể cải thiện đáp ứng điều trị so với đáp ứng với một mình tác nhân hóa trị liệu mà không làm trầm trọng thêm tác động gây độc của nó.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với hóa liệu pháp được đề xuất trong bản mô tả này. Ví dụ, dược chất bổ sung được sử dụng trong điều trị đa u tủy xương, có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, melphalan, melphalan cộng với prednison [MP], doxorubicin, dexamethason, và Velcade (bortezomib). Các chất khác nữa được sử dụng trong điều trị đa u tủy xương bao gồm các chất ức chế kinaza Bcr-Abl, Flt-3, RAF và FAK. Theo một số phương án, chất này là tác nhân alkyl hóa, chất ức chế proteasome, corticosteroit, hoặc chất điều biến miễn dịch. Các ví dụ về tác nhân alkyl hóa bao gồm xyclophosphamit (CY), melphalan (MEL), và bendamustin. Theo một số phương án, chất ức chế proteasome là carfilzomib. Theo một số phương án, corticosteroit là dexamethason (DEX). Theo một số phương án, chất điều biến miễn dịch là lenalidomide (LEN) hoặc pomalidomide (POM). Các tác dụng bổ sung hoặc hiệp trợ là kết quả mong muốn của việc kết hợp chất ức chế PI3K theo sáng chế với tác nhân bổ sung.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với chất ức chế JAK hoặc PI3Kδ.

Các tác nhân này có thể được kết hợp với hợp chất theo sáng chế dưới dạng liều lượng đơn hoặc liên tục, hoặc các tác nhân này có thể được sử dụng đồng thời hoặc lần lượt dưới dạng các dạng liều lượng riêng biệt.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế khác hoặc một hoặc nhiều liệu pháp để điều trị nhiễm trùng. Các ví dụ về nhiễm trùng bao gồm nhiễm virut, nhiễm vi khuẩn, nhiễm nấm hoặc nhiễm ký sinh trùng.

Theo một số phương án, corticosteroit như dexamethason được cấp cho bệnh nhân kết hợp với các hợp chất theo sáng chế trong đó dexamethason được sử dụng gián đoạn hoặc liên tục.

Các hợp chất có Công thức (I) hoặc có công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc hợp chất như được nêu tại điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối của chúng có thể được kết hợp với một chất sinh miễn dịch khác, như các tế bào ung thư, các kháng nguyên khối u được tinh chế (bao gồm cả protein tái tổ hợp, peptit, và phân tử carbohydrat), các tế bào, và các tế bào được chuyển nhiễm bằng gen mã hóa các xytokin kích thích miễn dịch. Các ví dụ không giới hạn về các vắc-xin khối u mà có thể được sử dụng bao gồm các peptit của các kháng nguyên u hắc sắc tố, như các peptit của kháng nguyên gp100, kháng nguyên

MAGE, Trp-2, MARTI và/hoặc tyrosinaza, hoặc các tế bào khối u được chuyển nhiễm để biểu hiện xytokin GM-CSF.

Các hợp chất có Công thức (I) hoặc có công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc hợp chất như được nêu tại điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối của chúng có thể được sử dụng ở dạng kết hợp với phác đồ chủng ngừa vắc-xin để điều trị bệnh ung thư. Theo một số phương án, các tế bào khối u được tải nạp để biểu hiện GM-CSF. Theo một số phương án, các vắc-xin khối u bao gồm các protein từ các virut liên quan đến các bệnh ung thư ở người như các virut gây u nhú ở người (Human Papilloma Virus-HPV), các virut viêm gan (HBV và HCV) và virut Herpes gắn liền với ung thư mô trung bì Kaposi (KHSV). Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế này có thể được sử dụng ở dạng kết hợp với kháng nguyên đặc hiệu với khối u như các protein sốc nhiệt được phân lập từ chính mô khối u. Theo một số phương án, các hợp chất có Công thức (I) hoặc có công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc hợp chất như được nêu tại điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối của chúng có thể được kết hợp với phương pháp gây miễn dịch tế bào tua để hoạt hóa các đáp ứng chống khối u hiệu nghiệm.

Các hợp chất theo sáng chế này có thể được sử dụng ở dạng kết hợp với các peptit dạng vòng lớn đặc hiệu kép mà hướng đích các tế bào tác động biểu hiện thụ thể Fe alpha hoặc Fe gama đến các tế bào khối u. Các hợp chất theo sáng chế này cũng có thể được kết hợp với các peptit dạng vòng lớn mà hoạt hóa tính đáp ứng miễn dịch vật chủ.

Theo một số phương án khác nữa, các dạng kết hợp của các hợp chất theo sáng chế với các tác nhân trị liệu khác có thể được sử dụng cho bệnh nhân trước, trong khi, và/hoặc sau khi cấy ghép tủy xương hoặc cấy ghép tế bào gốc. Các hợp chất theo sáng chế này có thể được sử dụng ở dạng kết hợp với mảnh ghép tủy xương dùng cho việc điều trị một loạt khối u có nguồn gốc tạo huyết.

Các hợp chất có Công thức (I) hoặc có công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc hợp chất như được nêu tại điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối của chúng có thể được sử dụng ở dạng kết hợp với vắc-xin, để kích thích đáp ứng miễn dịch đối với các mầm bệnh, độc tố, và tự kháng nguyên. Các ví dụ về mầm bệnh mà phương pháp trị liệu dùng

cho mầm bệnh đó có thể là đặc biệt hữu ích, bao gồm các mầm bệnh mà hiện tại không có vắc-xin hữu hiệu dùng cho mầm bệnh đó, hoặc các mầm bệnh mà các vắc-xin thông thường dùng cho mầm bệnh đó không được hữu hiệu hoàn toàn. Các mầm bệnh này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, HIV, viêm gan (A, B, & C), bệnh cúm, Herpes, nhiễm Giardia, bệnh sốt rét, nhiễm Leishmania, tụ cầu khuẩn vàng, trực khuẩn pseudomonas Aeruginosa.

Các virut gây ra các tình trạng lây nhiễm có thể điều trị được bằng các phương pháp theo sáng chế này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở virut gây u nhú ở người, bệnh cúm, các virut viêm gan A, B, C hoặc D, adenovirut, virut đậu mùa, virut herpes simplex, virut cự bào ở người, virut gây hội chứng hô hấp cấp tính nặng, virut ebola, virut bệnh sởi, virut herpes (ví dụ, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, và CMV, virut Epstein Barr), các flavivirut, echovirut, rhinovirut, virut coxsackie, cornovirut, virut hợp bào hô hấp, virut quai bị, rotavirut, virut bệnh sởi, virut rubella, parvovirut, virut bệnh đậu mùa, virut HTLV, virut dengue, virut gây u nhú, virut bệnh u mềm lây, virut bệnh bại liệt, virut bệnh dại, virut JC và virut viêm não do arbovirut.

Vi khuẩn có tính gây bệnh gây ra các tình trạng lây nhiễm có thể điều trị được bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chlamydia, vi khuẩn sốt mò, vi khuẩn mycobacterium, tụ cầu khuẩn, liên cầu khuẩn, phế cầu khuẩn, cầu khuẩn màng não và lậu cầu khuẩn, trực khuẩn klebsiella, trực khuẩn proteus, trực khuẩn serratia, trực khuẩn pseudomonas, trực khuẩn legionella, bệnh bạch hầu, trực khuẩn salmonella, trực khuẩn, bệnh tả, bệnh uốn ván, ngộ độc thức ăn do vi khuẩn tiết độc tố botulin, bệnh than, bệnh dịch hạch, hiện tượng nhiễm xoắn khuẩn leptospira, và vi khuẩn bệnh Lyme.

Nấm mốc có tính gây bệnh gây ra các tình trạng lây nhiễm có thể điều trị được bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis, v.v.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger, v.v.), chi Mucorales (mucor, absidia, rhizophus), Sporothrix schenkii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis và Histoplasma capsulatum. Các ký sinh trùng có tính gây bệnh gây ra các tình trạng lây nhiễm có thể điều trị được bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleriafowleri, Acanthamoeba sp., Giardia đường ruột, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Leishmania nội tạng, Toxoplasma gondi, và Nippostrongylus brasiliensis.

Các phương pháp để sử dụng an toàn và hiệu quả hầu hết các chất hóa trị liệu này được người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này biết rõ. Ngoài ra, việc sử dụng các chất hóa trị liệu này được mô tả trong các tài liệu tiêu chuẩn. Ví dụ, việc cấp nhiều chất trong số các chất hóa trị liệu này được mô tả trong "Physicians' Desk Reference" (PDR, e.g., xuất bản năm 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ), toàn bộ tài liệu này được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Các công thức chế phẩm, các dạng liều dùng

Khi được sử dụng làm dược phẩm, có thể cho dùng các hợp chất theo sáng chế dưới dạng chế phẩm dược. Các chế phẩm này có thể được điều chế theo phương thức đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật dược, và có thể được cho dùng bằng một loạt đường dùng, tùy thuộc vào việc phương pháp điều trị khu trú hay phương pháp điều trị toàn thân được mong muốn và vào vùng cần được điều trị. Phương thức cho dùng có thể là khu trú (bao gồm cả qua da, biểu bì, ở mắt và vào màng nhầy bao gồm cả phân phối trong mũi, âm đạo và qua trực tràng), qua phổi (ví dụ, bằng phương pháp xông hít hoặc phương pháp thổi vào đối với bột hoặc sol khí, bao gồm cả bằng thiết bị khí dung hóa; trong khí quản hoặc trong mũi), qua miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Phương thức cho dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm phương pháp tiêm hoặc tiêm truyền trong tĩnh mạch, trong động mạch, dưới da, trong màng bụng hoặc trong cơ; hoặc trong sọ, *ví dụ*, phương pháp cho dùng trong nội tủy mạc hoặc trong não thất. Phương thức cho dùng ngoài đường tiêu hóa có thể là dưới dạng liều lớn duy nhất, hoặc có thể là, ví dụ, bằng bơm tưới liên tục. Các chế phẩm dược và các dạng công thức dùng cho phương thức dùng khu trú có thể bao gồm miếng dán tác dụng qua da, thuốc mỡ, thuốc xức, kem, gel, thuốc nhỏ giọt, viên thuốc đạn, thuốc xịt, chất lỏng và bột. Các chất mang dược, chất nền dạng nước, bột hoặc dầu, chất làm đặc thông thường và các chất tương tự có thể là cần thiết hoặc thích hợp.

Sáng chế còn bao gồm các chế phẩm dược mà chứa, trong vai trò là thành phần có hoạt tính, hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó, ở dạng kết hợp với một hoặc nhiều chất mang (tá dược) dược dụng. Theo một số phương án, chế phẩm này là thích hợp cho phương thức dùng khu trú. Trong việc tạo các chế phẩm theo sáng chế này, thành phần có hoạt tính thường được trộn với tá dược, được pha loãng bằng tá dược hoặc được bao lấy trong chất mang như vậy dưới dạng, ví dụ, viên nang, gói, giấy, hoặc vật chứa khác. Khi tá dược đóng vai trò là chất pha loãng, thì nó có thể là chất liệu rắn, bán rắn, hoặc lỏng, chất này đóng vai trò là chất dẫn, chất mang hoặc môi trường cho thành phần

có hoạt tính. Vì vậy, các chế phẩm này có thể là dưới dạng viên nén, viên tròn, bột, viên thuốc hình thoi, gói, viên nhện, cồn ngọt, huyền phù, nhũ tương, dung dịch, xi rô, sol khí (ở dạng chất rắn hoặc trong môi trường lỏng), thuốc mỡ chứa, ví dụ, lên đến 10% theo trọng lượng của hợp chất có hoạt tính, viên nang gelatin mềm và viên nang gelatin cứng, viên thuốc đạn, dung dịch tiêm vô trùng và bột được đóng gói vô trùng.

Trong việc điều chế dạng công thức, hợp chất có hoạt tính có thể được nghiền để đem lại kích cỡ hạt thích hợp trước khi kết hợp với các thành phần khác. Nếu hợp chất có hoạt tính về cơ bản là không tan, thì nó có thể được nghiền đến kích cỡ hạt là nhỏ hơn 200 mesh. Nếu hợp chất có hoạt tính về cơ bản là tan trong nước, thì kích cỡ hạt có thể được điều chỉnh bằng quá trình nghiền để đem lại sự phân bố về cơ bản đồng đều trong dạng chế phẩm, *ví dụ*, khoảng 40 mesh.

Các hợp chất theo sáng chế này có thể được nghiền bằng cách sử dụng các quy trình nghiền đã biết như quá trình nghiền ướt để thu được kích cỡ hạt thích hợp cho việc tạo viên nén và cho các loại dạng công thức khác. Các dạng chế phẩm được nghiền mịn (dạng hạt nano) của các hợp chất theo sáng chế này có thể được điều chế bằng các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, xem tài liệu: Đơn Quốc tế số WO 2002/000196.

Một số ví dụ về các tá dược thích hợp bao gồm lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, tinh bột, gôm acacia, canxi phosphat, alginat, tragacan, gelatin, canxi silicat, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrolidon, xenluloza, nước, xi rô và metyl xenluloza. Ngoài ra, các dạng công thức này còn có thể bao gồm: các chất làm trơn như bột talc, magie stearat và dầu khoáng; chất thấm ướt; chất nhũ hóa và chất tạo huyền phù; các chất bảo quản như metyl-benzoat và propylhydroxy-benzoat; chất làm ngọt; và chất tạo hương vị. Các chế phẩm theo sáng chế này có thể được tạo dạng chế phẩm để đem lại quá trình giải phóng nhanh, được duy trì hoặc trì hoãn của thành phần có hoạt tính sau khi cho bệnh nhân dùng bằng cách sử dụng các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các chế phẩm có thể được tạo dạng chế phẩm ở dạng liều dùng đơn vị, mỗi liều dùng chứa từ khoảng 5 đến khoảng 1000mg (1g), thông thường hơn là khoảng 100mg đến khoảng 500mg thành phần có hoạt tính. Thuật ngữ "các dạng liều đơn vị" dùng để chỉ các đơn vị riêng rẽ về mặt vật lý thích hợp là liều dùng đơn nhất dùng cho các đối tượng là người và các động vật có vú khác, mỗi đơn vị chứa số lượng được xác định trước của vật

liệu hoạt tính được tính toán để tạo ra tác dụng trị liệu mong muốn, gắn liền với một tá dược thích hợp.

Theo một số phương án, các chế phẩm theo sáng chế chứa khoảng từ 5 đến khoảng 50 mg thành phần hoạt tính. Người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng sáng chế bao gồm các chế phẩm chứa khoảng 5 đến khoảng 10, khoảng 10 đến khoảng 15, khoảng 15 đến khoảng 20, khoảng 20 đến khoảng 25, khoảng 25 đến khoảng 30, khoảng 30 đến khoảng 35, khoảng 35 đến khoảng 40, khoảng 40 đến khoảng 45, hoặc khoảng 45 đến khoảng 50 mg thành phần hoạt tính.

Theo một số phương án, các chế phẩm theo sáng chế chứa khoảng từ 50 đến khoảng 500 mg thành phần hoạt tính. Người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng sáng chế bao gồm các chế phẩm chứa khoảng 50 đến khoảng 100, khoảng 100 đến khoảng 150, khoảng 150 đến khoảng 200, khoảng 200 đến khoảng 250, khoảng 250 đến khoảng 300, khoảng 350 đến khoảng 400, hoặc khoảng 450 đến khoảng 500 mg thành phần hoạt tính.

Theo một số phương án, các chế phẩm theo sáng chế chứa khoảng từ 500 đến khoảng 1000 mg thành phần hoạt tính. Người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng sáng chế bao gồm các chế phẩm chứa khoảng 500 đến khoảng 550, khoảng 550 đến khoảng 600, khoảng 600 đến khoảng 650, khoảng 650 đến khoảng 700, khoảng 700 đến khoảng 750, khoảng 750 đến khoảng 800, khoảng 800 đến khoảng 850, khoảng 850 đến khoảng 900, khoảng 900 đến khoảng 950, hoặc khoảng 950 đến khoảng 1000 mg thành phần hoạt tính.

Các liều dùng tương tự có thể được sử dụng các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này trong các phương pháp và việc sử dụng theo sáng chế.

Hợp chất có hoạt tính có thể là hữu hiệu trong một khoảng liều dùng rộng và nhìn chung được cho dùng theo lượng hữu hiệu dược lý. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng lượng của hợp chất thực sự được cho dùng thường sẽ được xác định bởi bác sĩ, theo các hoàn cảnh liên quan, bao gồm cả tình trạng cần được điều trị, đường cho dùng được chọn, hợp chất thực sự được cho dùng, độ tuổi, trọng lượng, và đáp ứng của bệnh nhân riêng biệt, mức độ trầm trọng của các triệu chứng của bệnh nhân và các yếu tố tương tự.

Đối với việc điều chế các chế phẩm rắn như viên nén, thì thành phần có hoạt tính chính yếu được trộn với tá dược để tạo thành chế phẩm trước tạo dạng chế phẩm rắn chứa

hỗn hợp thuần nhất của hợp chất theo sáng chế. Khi đề cập đến các chế phẩm trước tạo dạng chế phẩm này là đồng nhất, thì thành phần có hoạt tính thường được phân tán một cách đồng đều khắp chế phẩm sao cho chế phẩm có thể được chia thêm một cách dễ dàng thành các dạng liều dùng đơn vị hữu hiệu theo kiểu ngang bằng nhau như viên nén, viên tròn và viên nang. Sau đó, dạng trước tạo dạng chế phẩm rắn này được chia thêm thành dạng liều dùng đơn vị thuộc loại được mô tả trên đây chứa từ, ví dụ, khoảng 0,1 đến khoảng 1000mg thành phần có hoạt tính theo sáng chế này.

Viên nén hoặc viên tròn theo sáng chế này có thể được phủ hoặc được tạo hợp chất để đem lại dạng liều dùng đạt được ưu điểm của tác dụng kéo dài. Ví dụ, viên nén hoặc viên tròn có thể bao gồm hợp phần liều trong và hợp phần liều ngoài, hợp phần liều ngoài là dưới dạng lớp vỏ phủ lên hợp phần liều trong. Hai hợp phần này có thể được chia tách bởi lớp bao tan ở ruột mà có tác dụng chống lại hiện tượng phân rã trong dạ dày và cho phép hợp phần trong di chuyển nguyên vẹn vào tá tràng hoặc trì hoãn được trong quá trình giải phóng. Một loạt chất liệu có thể được sử dụng cho các lớp phủ hoặc lớp bao tan ở ruột như vậy, các chất liệu như vậy bao gồm một số axit polyme và các hỗn hợp của axit polyme với các chất liệu như senlac, rượu xetylic và xenluloza axetat.

Các dạng lỏng mà các hợp chất và chế phẩm theo sáng chế này có thể được đưa vào đó để cho dùng bằng đường miệng hoặc bằng phương pháp tiêm bao gồm dung dịch nước, xi rô được tạo hương vị một cách phù hợp, huyền phù nước hoặc huyền phù dầu, và nhũ tương được tạo hương vị bằng các loại dầu ăn như dầu hạt bông, dầu vừng, dầu dừa, hoặc dầu lạc, cũng như cồn ngọt và các chất dẫn dược tương tự.

Các chế phẩm dùng cho phương pháp xông hít hoặc phương pháp thổi vào bao gồm dung dịch và huyền phù trong dung môi nước hoặc dung môi hữu cơ dược dụng, hoặc các hỗn hợp của chúng, và bột. Các chế phẩm rắn hoặc lỏng có thể chứa các tá dược dược dụng thích hợp như được mô tả trên đây. Theo một số phương án, các chế phẩm được cho dùng bằng đường miệng hoặc đường hô hấp mũi để có được tác dụng cục bộ hoặc tác dụng toàn thân. Các chế phẩm có thể được khí dung hóa bằng cách sử dụng khí trơ. Dung dịch được khí dung hóa có thể được hít thở một cách trực tiếp từ thiết bị khí dung hóa hoặc thiết bị khí dung hóa có thể được gắn kết vào mặt nạ, nút gạc, hoặc máy thở áp lực dương ngắt quãng. Chế phẩm dạng dung dịch, huyền phù, hoặc bột có thể được cho dùng bằng đường miệng hoặc qua đường mũi từ các thiết bị mà phân phối dạng chế phẩm theo một phương thức thích hợp.

Các dạng công thức dùng 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 lựa từ, ví dụ, parafin lỏng, polyoxyetylen alkyl ete, propylen glycol, vazơlin trắng, và các chất tương tự. Các chế phẩm chất mang của kem có thể là dựa trên nước ở dạng kết hợp với glyxerol và một hoặc nhiều hợp phần khác, ví dụ, glyxerinmonostearat, PEG-glyxerinmonostearat và rượu xetylstearylic. Gel có thể được tạo dạng chế phẩm bằng cách sử dụng rượu isopropylic và nước, một cách phù hợp ở dạng kết hợp với các hợp phần khác như, ví dụ, glyxerol, hydroxyetyl xenluloza, và các chất tương tự. Theo một số phương án, các dạng công thức dùng 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% trọng lượng của hợp chất theo sáng chế. Các dạng công thức dùng khu trú có thể được đóng gói một cách phù hợp trong ống, ví dụ, 100g mà tùy ý kèm theo các hướng dẫn sử dụng cho việc điều trị theo chỉ định chọn lựa, ví dụ, bệnh vảy nến hoặc tình trạng da khác.

Lượng của hợp chất hoặc chế phẩm cho bệnh nhân dùng sẽ thay đổi tùy thuộc vào những gì đang được cho dùng, mục đích của phương pháp cho dùng, như sự phòng bệnh hoặc trị liệu, tình trạng của bệnh nhân, phương thức cho dùng và các yếu tố tương tự. Trong các ứng dụng trị liệu, có thể cho bệnh nhân đã mắc bệnh dùng các chế phẩm theo lượng đủ để chữa lành hoặc ít nhất là kìm hãm một phần các triệu chứng của bệnh và các biến chứng của nó. Các liều lượng hữu hiệu sẽ phụ thuộc vào tình trạng bệnh đang được điều trị cũng như theo phán đoán của thầy thuốc lâm sàng tham gia điều trị tùy thuộc vào các yếu tố như mức độ trầm trọng của bệnh, độ tuổi, trọng lượng và tình trạng tổng quát của bệnh nhân và các yếu tố tương tự.

Các chế phẩm cho bệnh nhân dùng có thể là dưới dạng chế phẩm dược được mô tả trên đây. Các chế phẩm này có thể được tiệt trùng bằng các kỹ thuật tiệt trùng thông thường, hoặc có thể được lọc vô trùng. Dung dịch nước có thể được đóng gói để sử dụng như vốn có, hoặc được đông khô, chế phẩm được đông khô này được kết hợp với chất mang nước vô trùng trước khi cho dùng. Độ pH của các dạng chế phẩm hợp chất thường sẽ là từ 3 đến 11, tốt hơn nữa, nếu là từ 5 đến 9 và tốt hơn cả, nếu là từ 7 đến 8. Cần phải hiểu rằng việc sử dụng chất nhất định trong số các tá dược, chất mang, hoặc chất làm ổn định trên đây sẽ đem lại các muối dược dụng.

Liều dùng trị liệu của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi theo, *ví dụ*, cách sử dụng cụ thể mà vì đó phương pháp điều trị được thực hiện, phương thức cho dùng của hợp chất, sức khỏe và tình trạng của bệnh nhân, và phán đoán của bác sĩ kê đơn. Tỷ lệ hoặc nồng độ của hợp chất theo sáng chế trong chế phẩm dược có thể thay đổi tùy thuộc vào một số yếu tố bao gồm cả liều dùng, các đặc điểm hóa học (*ví dụ*, tính kỵ nước), và đường cho dùng. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế này có thể được cung cấp trong dung dịch đệm sinh lý dạng nước chứa khoảng 0,1 đến khoảng 10% trọng lượng/thể tích hợp chất này để cho dùng ngoài đường tiêu hóa. Một số khoảng liều lượng điển hình là từ khoảng 1µg/kg đến khoảng 1g/kg, thể trọng mỗi ngày. Theo một số phương án, khoảng liều lượng này là từ khoảng 0,01mg/kg đến khoảng 100mg/kg thể trọng mỗi ngày. Liều dùng này chắc chắn là phụ thuộc vào các biến số như loại và mức độ của sự tiến triển của bệnh hoặc rối loạn, tình trạng sức khỏe tổng quát của bệnh nhân cụ thể, độ hiệu nghiệm sinh học tương đối của hợp chất được chọn lựa, dạng công thức của tá dược, và đường cho dùng của nó. Các liều lượng hữu hiệu có thể được ngoại suy từ các đường cong đáp ứng liều lượng được tạo ra từ hệ thống xét nghiệm mô hình động vật hoặc hệ thống xét nghiệm *in vitro*.

Các chế phẩm theo sáng chế có thể còn bao gồm một hoặc nhiều dược chất bổ sung như chất hóa trị liệu, steroit, hợp chất kháng viêm, hoặc chất ức chế miễn dịch, các ví dụ về các dược chất bổ sung được liệt kê trong bản mô tả này.

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

Một khía cạnh khác của sáng chế này đề cập đến các hợp chất được đánh dấu theo sáng chế (được đánh dấu phóng xạ, được đánh dấu huỳnh quang, *v.v.*) mà thường là hữu ích không chỉ trong các kỹ thuật xử lý hình ảnh mà còn trong các thử nghiệm, cả *in vitro* và *in vivo*, dùng để khoanh vùng và định lượng PI3K ở các mẫu mô, bao gồm cả con người, và dùng để nhận diện các phối tử PI3K bằng khả năng ức chế liên kết của hợp chất được đánh dấu. Việc thế một hoặc nhiều nguyên tử của các hợp chất theo sáng chế cũng có thể hữu dụng trong việc tạo ra ADME khác biệt (Hấp thụ, Phân phối, Chuyển hóa và Bài tiết). Do vậy, sáng chế này bao gồm các thử nghiệm PI3K mà chứa các hợp chất được đánh dấu hoặc các hợp chất được thế như vậy.

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

chế trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế hoặc được thế bằng một nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường thấy trong tự nhiên (*tức là*, có trong tự nhiên). Các đồng vị phóng xạ thích hợp mà có thể được đưa vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở ^{2}H (còn được viết là D dùng cho đoteri), ^{3}H (còn được viết là T dùng cho), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I và ^{131}I. Ví dụ, một hoặc nhiều các nguyên tử hydro trong hợp chất theo sáng chế có thể được thay thế bằng các nguyên tử đoteri (*ví dụ,* một hoặc nhiều nguyên tử hydro của nhóm C_{1-6} alkyl có Công thức (I) tùy ý có thể được thế bằng các nguyên tử đoteri, như $-CD_3$ được thế cho $-CH_3$). Theo một số phương án, các nhóm alkyl có các Công thức được bộc lộ (ví dụ, Công thức (I), (II), v.v.), có thể được đoteri hóa gần như hoàn toàn.

Một hoặc nhiều nguyên tử cấu thành của các hợp chất này được trình bày ở đây có thể được thay thế hoặc được thế bằng các đồng vị của các nguyên tử có trong tự nhiên hoặc không có trong tự nhiên. Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm ít nhất một nguyên tử đoteri. Ví dụ, một hoặc nhiều các nguyên tử hydro trong hợp chất được trình bày trong bản mô tả này có thể được thay thế hoặc được thế bằng đoteri (*ví dụ,* một hoặc nhiều nguyên tử hydro của nhóm C_{1-6} alkyl có thể được thay thế bằng các nguyên tử đoteri, như $-CD_3$ được thế cho $-CH_3$). Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm hai nguyên tử đoteri hoặc nhiều hơn. Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm 1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, hoặc 1-6 nguyên tử đoteri. Theo một số phương án, tất cả các nguyên tử hydro trong hợp chất có thể được thay thế hoặc được thế bằng các nguyên tử đoteri.

Theo một số phương án, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nguyên tử hydro, được gắn với nguyên tử cacbon của nhóm thế alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, phenyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroaryl bất kỳ, hoặc các nhóm liên kết -C_{1-6} alkyl-, alkylen, alkenylen, và alkynylen, như được mô tả trong bản mô tả này, mỗi nguyên tử này tùy ý được thay thế bằng nguyên tử đoteri.

Các phương pháp tổng hợp để đưa các đồng vị vào các hợp chất hữu cơ là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (các tài liệu Deuterium Labeling trong Organic Chemistry bởi Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange bởi Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey và Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling bởi James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Các hợp chất được đánh dấu bằng

đồng vị có thể được sử dụng trong các nghiên cứu khác nhau như phổ NMR, các thí nghiệm chuyển hóa, và/hoặc các thử nghiệm.

Việc thế bằng các đồng vị nặng hơn, như đơteri, có thể tạo ra các lợi thế điều trị nhờ tính ổn định chuyển hóa tốt hơn ví dụ, thời gian bán hủy *in vivo* tăng hoặc các yêu cầu về liều dùng giảm, và do vậy có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. (Ví dụ xem, A. Kerekes và các đồng tác giả *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 201-210; R. Xu và các đồng tác giả *J. Label Compd. Radiopharm.* **2015**, *58*, 308-312). Cụ thể là, sự thế ở một hoặc nhiều vị trí chuyển hóa có thể tạo ra một hoặc nhiều lợi ích điều trị.

Nuclit phóng xạ mà được đưa vào các hợp chất được đánh dấu phóng xạ này sẽ tùy thuộc vào ứng dụng cụ thể của hợp chất được đánh dấu phóng xạ. Ví dụ, đối với các thử nghiệm cạnh tranh và đánh dấu của PI3K *in vitro*, các hợp chất chứa ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I, ^{131}I hoặc ^{35}S có thể là hữu dụng. Đối với các ứng dụng xử lý hình ảnh phóng xạ, ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br hoặc ^{77}Br có thể là hữu ích.

Cần phải hiểu rằng "hợp chất được đánh dấu" hoặc "được đánh dấu phóng xạ" là hợp chất mà được đưa vào ít nhất một nuclit phóng xạ. Theo một số phương án, nuclit phóng xạ được chọn từ nhóm gồm ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S và ^{82}Br.

Sáng chế có thể còn bao gồm các phương pháp tổng hợp để đưa các đồng vị phóng xạ vào các hợp chất theo sáng chế. Các phương pháp tổng hợp để đưa các đồng vị phóng xạ vào các hợp chất hữu cơ được biết rõ trong lĩnh vực này và người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này sẽ dễ dàng nhận thấy các phương pháp có thể áp dụng cho các hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất được đánh dấu theo sáng chế có thể được sử dụng trong thử nghiệm sàng lọc để nhận diện/đánh giá các hợp chất. Ví dụ, hợp chất mới được tổng hợp hoặc mới được nhận diện (tức là, hợp chất thử nghiệm) mà được đánh dấu có thể được đánh giá về khả năng liên kết PI3K của nó bằng cách theo dõi sự thay đổi nồng độ của nó khi tiếp xúc với PI3K, thông qua việc lần theo hiện tượng đánh dấu. Ví dụ, hợp chất thử nghiệm (được đánh dấu) có thể được đánh giá về khả năng của nó trong việc làm giảm khả năng liên kết của một hợp chất khác mà được biết đến là có khả năng liên kết với PI3K (tức là, hợp chất tiêu chuẩn). Do vậy, khả năng của hợp chất thử nghiệm trong việc cạnh tranh với hợp chất tiêu chuẩn để liên kết với PI3K tương quan trực tiếp với ái lực liên kết của nó. Ngược lại, trong một số thử nghiệm sàng lọc khác, hợp chất tiêu chuẩn được đánh dấu và các hợp chất thử nghiệm không được

đánh dấu. Do vậy, nồng độ của hợp chất tiêu chuẩn được đánh dấu được theo dõi để đánh giá sự cạnh tranh giữa hợp chất tiêu chuẩn và hợp chất thử nghiệm, và vì vậy, ái lực liên kết tương đối của hợp chất thử nghiệm được xác định rõ.

Bộ kit

Sáng chế này còn bao gồm các bộ kit dược hữu ích, ví dụ, trong việc điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh hoặc rối loạn liên quan đến PI3K như ung thư, mà bao gồm một hoặc nhiều vật chứa chứa chế phẩm dược bao gồm lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất theo sáng chế. Bộ kit như vậy có thể còn bao gồm, nếu muốn một hoặc nhiều hợp phần trong số các hợp phần bộ kit dược thông thường khác nhau, như, ví dụ, vật chứa có một hoặc nhiều chất mang dược dụng, vật chứa bổ sung, *v.v.*, như sẽ sáng tỏ một cách dễ dàng đối với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các hướng dẫn, ở dạng tờ hướng dẫn hoặc ở dạng nhãn, thể hiện số lượng của các hợp phần sẽ được cho dùng, các chỉ dẫn về việc cho dùng, và/hoặc các chỉ dẫn về việc pha trộn các hợp phần này, cũng có thể được bao gồm trong bộ kit này.

Sáng chế sẽ được mô tả trong chi tiết hơn bằng các ví dụ cụ thể. Các ví dụ dưới đây được đề xuất nhằm mục đích minh họa sáng chế, và không nhằm làm giới hạn sáng chế theo cách thức bất kỳ. Những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ dễ dàng nhận thấy nhiều thông số không quan trọng có thể được thay đổi hoặc cải biến để thu được các kết quả về cơ bản là tương tự. Các hợp chất trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế này được phát hiện là chất ức chế PI3Kγ theo ít nhất một thử nghiệm được mô tả ở đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phương pháp tinh chế LCMS điều chế một số hợp chất đã qua điều chế được thực hiện trên các hệ thống phân đoạn định hướng theo khối lượng của hãng Waters. Các thiết lập thiết bị cơ bản, các quy trình và phần mềm điều khiển sự vận hành các hệ này được mô tả chi tiết trong tài liệu (ví dụ xem "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 thường được phân tích bằng phương pháp đo phổ khối sắc ký lỏng phân

tích (LCMS) để phân tích độ tinh khiết theo các điều kiện dưới đây: Thiết bị; Agilent 1100 series, LC/MSD, Cột: Waters Sunfire™ C_{18} 5 µm, 2,1 x 50 mm, Các đệm: 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 cũng được tách theo tiêu chuẩn điều chế bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo (RP-HPLC) bằng máy dò MS hoặc sắc ký nhanh (silica gel) như được nêu trong phần các ví dụ thực hiện sáng chế. Các điều kiện cột sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo điều chế thông thường (RP-HPLC) như sau:

Các phương pháp tinh chế với độ pH = 2: cột Waters Sunfire™ C_{18} 30 x 100 mm kích thước hạt 5 µm, hoặc cột Waters XBridge™ C_{18}, 30 x 100 mm kích thước hạt 5 µm, rửa giải bằng pha động A: TFA 0,1% (axit trifloaxetic) trong nước và pha động B: axetonitril; tốc độ dòng là 60 mL/phút, gradien tách được tối ưu hóa cho mỗi hợp chất bằng cách sử dụng quy trình Tối ưu hóa Phương pháp Đặc hiệu Hợp chất chuẩn như được mô tả trong tài liệu (ví dụ xem "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)).

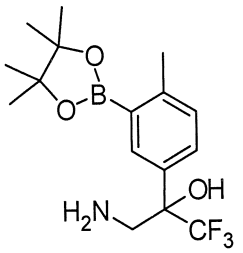
Các phương pháp tinh chế với độ pH = 6,5: cột Waters XBridge™ C_{18} 30 x 100 mm, kích thước hạt 5 µm, rửa giải bằng pha động A: amomi axetat 100 mM (NH_4OAc) trong nước và pha động B: axetonitril; tốc độ dòng là 60 mL/phút, gradien tách được tối ưu hóa cho mỗi hợp chất bằng cách sử dụng quy trình Tối ưu hóa Phương pháp Đặc hiệu Hợp chất chuẩn như được mô tả trong tài liệu (ví dụ xem "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)).

Các phương pháp tinh chế với độ pH = 10: cột Waters XBridge™ C_{18} 30 x 100 mm, kích thước hạt 5 µm, rửa giải bằng pha động A: NH_4OH 0,1% trong nước và pha động B: axetonitril; tốc độ dòng là 60 mL/phút, gradien tách được tối ưu hóa cho mỗi hợp chất bằng cách sử dụng quy trình Tối ưu hóa Phương pháp Đặc hiệu Hợp chất chuẩn như được mô tả trong tài liệu (ví dụ xem "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)).

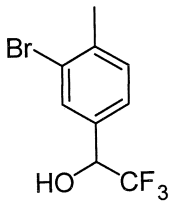
Cơ sở lý luận hóa học lập thể

Phản ứng dihydroxyl hóa bất đối xứng Sharpless của các olefin đã được nghiên cứu rộng rãi, và cơ sở của nó là mô hình cho tính chọn lọc chất đồng phân đối ảnh được thiết lập chi tiết (Sharpless, K.B.; Amberg, W.; Bennani, Y.L.; Crispino, G.A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2768-2771; và Kolb, H.C.; VanNieuwenhze, M.S.; Sharpless, K.B. Chem. Rev., 1994, 94, 2483-2547. Tóm lại, việc ứng dụng AD-mix-α (chứa $(DHQ)_2$-PHAL) trong phản ứng dihydroxyl hóa prop-1-en-2-ylbenzen thu được (*S*)-2-phenylpropan-1,2-diol. Việc ứng dụng AD-mix-β (chứa $(DHQD)_2$-PHAL) trong phản ứng dihydroxyl hóa prop-1-en-2-ylbenzen thu được (*R*)-2-phenylpropan-1,2-diol (Sharpless và Kolb, *tài liệu nêu trên*). Moreno-Dorado và các đồng tác giả đã phát triển phương pháp này cho trường hợp triflometyl (ví dụ, (3,3,3-trifloprop-1-en-2-yl)benzen thu được (*S*)-3,3,3-triflo-2-phenylpropan-1,2-diol mà khi được xử lý với AD-mix-α và thu được (*R*)-3,3,3-triflo-2-phenylpropan-1,2-diol mà khi được xử lý với AD-mix-β) và kết quả hóa học lập thể đã được xác minh bằng cách chuyển hóa sau đó thành các hợp chất đã biết rõ mà cấu hình quay đặc thù của chúng được tìm thấy phù hợp với giá trị theo tài liệu (Moreno-Dorado, F.J.; Guerra, F.M.; Ortega, M.J.; Zubia, E.; Massanet, G.M. Tetrahedron: *Asymmetry*, **2003**, *14*, 503-510). Trong khi không bị ràng buộc bởi một lý thuyết bất kỳ, trong các phản ứng dihydroxyl hóa được thực hiện trên các vinyl aren trong phần Các ví dụ thực hiện sáng chế, tác giả sáng chế mong đợi nhận được cấu hình (*S*)- với AD-mix-α và cấu hình (*R*)- với AD-mix-β.

Chất trung gian 1. 3-Amino-1,1,1-triflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol

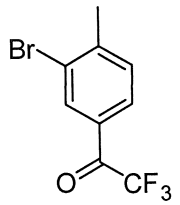


Bước 1. 1-(3-Bromo-4-metylphenyl)-2,2,2-trifloetan-1-ol



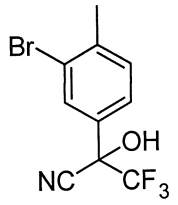
Làm nguội dung dịch chứa 3-bromo-4-metylbenzaldehyt (6,51 g, 32,7 mmol) [Combi-Blocks, HC-3454] trong tetrahydrofuran khan (65,4 mL) đến 0°C tiếp theo là bổ sung trimetyl(triflometyl)silan (6,28 mL, 42,5 mmol) vào. Xử lý hỗn hợp màu vàng với tetra-n-butylamomi florua 1,0 M trong tetrahydrofuran (0,654 mL, 0,654 mmol) ở 0°C và khuấy trong vài phút ở 0°C. Bỏ bể nước đá và khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 1,5 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng trở lại 0°C và xử lý với nước (6,48 mL, 360 mmol) và tetra-n-butylamomi florua 1,0 M trong tetrahydrofuran (6,54 mL, 6,54 mmol). Bỏ bể nước đá và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng màu vàng với nước muối (150 mL) và chiết với etyl axetat (200 mL). Rửa lớp hữu cơ với amomi clorua bão hòa (100 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô tạo ra dầu màu nâu vàng. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng metyl tert-butyl ete (MTBE) trong các hexan (0% đến 50%) thu được sản phẩm mong muốn (8,42 g, 95,7%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS cho $C_9H_7BrF_3$ $(M\text{-}OH)^+$: m/z = 251,0, 253,0; Được phát hiện: 250,9, 252,8.

Bước 2. 1-(3-Bromo-4-metylphenyl)-2,2,2-trifloetan-1-on



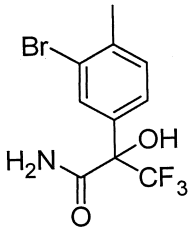
Xử lý hỗn hợp gồm 1-(3-bromo-4-metylphenyl)-2,2,2-trifloetan-1-ol (8,41 g, 31,3 mmol) trong diclometan (125 mL) ở 0°C với Dess-Martin periodinan (19,9 g, 46,9 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng (rt) trong 2,5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng (bằng cách làm bay hơi quay với bể nước được chỉnh nhiệt độ ở 30°C) thành chất rắn dạng dầu, pha loãng dầu này bằng dietyl ete (200 mL) thấy nhiều chất rắn kết tủa. Lọc hỗn hợp này qua Celite® và rửa Celite® bằng dietyl ete bổ sung (200 mL). Rửa dịch lọc với dung dịch natri bicacbonat bão hòa (3 x 200 mL) và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô tạo ra chất rắn dạng dầu. Phân bố chất rắn dạng dầu này giữa dietyl ete (150 mL) và nước (100 mL). Tách lớp hữu cơ và rửa với dung dịch natri bicacbonat bão hòa (2 x 75 mL) và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô tạo ra sản phẩm mong muốn (7,93 g, 95,0%) ở dạng dầu, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. LCMS cho $C_9H_7BrF_3O$ $(M+H)^+$: m/z = 267,0, 269,0; Được phát hiện: 267,1, 268,9.

Bước 3. 2-(3-Bromo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropannitril



Xử lý dung dịch chứa 1-(3-bromo-4-metylphenyl)-2,2,2-trifloetan-1-on (7,92 g, 29,7 mmol) trong diclometan (29,7 mL) với trimetylsilyl xyanua (8,70 mL, 65,2 mmol), kali xyanua (0,29 g, 4,45 mmol), và 1,4,7,10,13,16-hexaoxaxyclooctadecan (18-crown-6) (0,29 g, 1,10 mmol) và khuấy trong 1 giờ. Làm nguội phản ứng với bể nước đá do phản ứng tỏa nhiệt sau khi thêm 1,4,7,10,13,16-hexaoxaxyclooctadecan (18-crown-6). Cô hỗn hợp phản ứng (bằng cách làm bay hơi quay với bể nước được chỉnh nhiệt độ ở 28°C) tạo ra chất rắn màu nâu đỏ. Hòa tan chất rắn này trong THF (29,6 mL), làm nguội đến 0°C, xử lý với HCl 1,8 M (10,9 mL, 19,6 mmol), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng (rt) trong 1,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (75 mL) và chiết với dietyl ete (3 x 75 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại với nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô. Cô lại từ các hexan tạo ra sản phẩm mong muốn (8,70 g, 99,8%) ở dạng chất rắn màu da cam, chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. LCMS cho $C_9H_7BrF_3O$ $(M\text{-}CN)^+$: m/z = 267,0, 269,0; Được phát hiện: 266,9, 269,0.

Bước 4. 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit



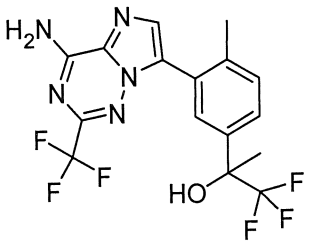
Xử lý dung dịch chứa 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropannitril (8,70 g, 29,6 mmol) trong dioxan (59,2 mL) ở 0°C với HCl đậm đặc (9,00 mL, 108 mmol) mà đã được làm lạnh trước trong bể nước đá. Trong khi khuấy ở 0°C, sục hỗn hợp phản ứng với khí HCl trong 45 phút. Bỏ bể làm lạnh và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 61 giờ. Sục hỗn hợp phản ứng với nitơ trong 10 phút để loại bỏ một lượng trong số HCl, làm nguội đến 0°C, và rửa bằng nước muối (200 mL), nước (50 mL), và etyl axetat (200 mL). Tách lớp hữu cơ và rửa lớp nước bằng nước (100 mL) để hòa tan các chất rắn còn lại. Chiết lớp nước với etyl axetat (100 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại với nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô tạo ra dầu

màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng MTBE trong các hexan (0% đến 60%) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn dạng dầu màu vàng. Tách hỗn hợp raxemic này bằng HPLC bất đối xứng điều chế (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250mm, 5 micron], rửa giải bằng etanol 95% trong các hexan, ở tốc độ dòng là 18 mL/phút, nạp khoảng 100 mg trong 2 mL etanol) tạo ra đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai mong muốn (4,50 g, 48,8%) ở dạng dầu nhớt màu vàng. Đồng phân đối ảnh thứ nhất mà được rửa giải có thời gian lưu là 4,0 phút. Đồng phân đối ảnh thứ hai mà được rửa giải có thời gian lưu là 5,3 phút. Đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai: LCMS cho $C_{10}H_{10}BrF_3NO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 312,0, 314,0; Được phát hiện: 312,0, 314,0.

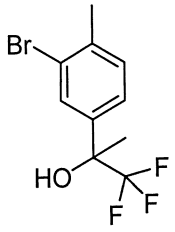
Bước 5. 3-amino-1,1,1-triflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol

Xử lý dung dịch chứa 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit (hỗn hợp raxemic, 350 mg, 1,17 mmol) trong dioxan (6 mL) với bis(pinacolato)dibo (350 mg, 1,37 mmol), và kali axetat (370 mg, 3,78 mmol) và khử khí với nitơ trong 5 phút. Xử lý hỗn hợp phản ứng với bis(triphenylphosphin)paladi(II)clorua (0,048 g, 0,069 mmol), khử khí trong 5 phút, và khuấy ở 100°C trong 2,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với etyl axetat (5 mL), lọc qua CELITE®, và rửa bằng etyl axetat bổ sung (10 mL). Rửa dịch lọc với nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô thành bọt màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng MTBE trong các hexan (30% đến 100%) thu được sản phẩm mong muốn (300 mg, 0,87 mmol, 63%) ở dạng bọt đặc màu vàng. LCMS cho $C_{16}H_{24}BF_3NO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 346,2; Được phát hiện: 346,2.

Ví dụ 1. 2-(3-(4-Amino-2-(triflometyl)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol

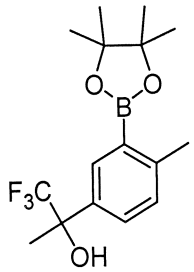


Bước 1. 2-(3-Bromo-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol



Xử lý dung dịch chứa 1-(3-bromo-4-metylphenyl)etan-1-on (1,20 g, 5,63 mmol) [Aldrich, 579734] trong tetrahydrofuran (22,5 mL) ở 0°C với trimetyl(triflometyl)silan (1,00 mL, 6,76 mmol) [Aldrich, 488712] và khuấy ở 0°C trong 5 phút. Xử lý hỗn hợp phản ứng với tetra-n-butylamomi florua 1,0 M trong tetrahydrofuran (0,282 mL, 0,282 mmol) ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến 0°C, xử lý với tetra-n-butylamomi florua bổ sung 1,0 M trong tetrahydrofuran (6,76 mL, 6,76 mmol), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với etyl axetat (100 mL) và rửa với nước muối (2 x 75 mL). Tách lớp hữu cơ, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô tạo ra cặn thô. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng etyl axetat trong các hexan (0% - 30%) thu được sản phẩm mong muốn (1,54 g, 96,7%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS cho $C_{10}H_9BrF_3$ $(M\text{-}OH)^+$: m/z = 265,0, 267,0; Được phát hiện: 264,9, 267,0.

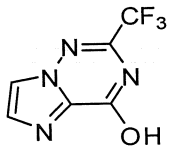
Bước 2. 1,1,1-Triflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl) propan-2-ol



Khử khí hỗn hợp gồm 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol (0,252 g, 0,890 mmol), bis(pinacolato)dibo (0,294 g, 1,16 mmol) và kali axetat (0,288 g, 2,94 mmol) trong tetrahydrofuran (4,95 mL) với nitơ trong 5 phút. Xử lý hỗn hợp phản ứng với triphenylphosphin paladi clorua (0,025 g, 0,036 mmol), khử khí với nitơ trong 5 phút nữa, và gia nhiệt ở 135°C trong lò vi sóng trong 20 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với etyl axetat và lọc qua catrigde cỡ 0,5 micromet, rửa catrigde này bằng etyl axetat. Rửa dịch lọc với nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô tạo ra cặn thô. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng ete trong các hexan (0% - 50%) thu được sản phẩm

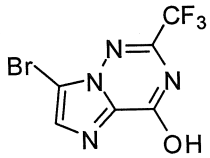
mong muốn (272 mg, 92,5%) ở dạng dầu không màu. LCMS cho $C_{16}H_{23}BF_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 331,2; Được phát hiện: 331,2.

Bước 3. 2-(Triflometyl)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ol



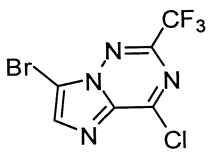
Khuấy etyl 1-amino-1H-imidazol-2-carboxylat (3,22 g, 20,8 mmol) (Ví dụ 2, bước 1) và trifloaxetamidin (9,36 mL, 125 mmol, Oakwood) trong EtOH (86 mL) trong bể dầu được giữ ở nhiệt độ 95°C trong 96 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và tách sản phẩm rắn màu trắng bằng cách lọc (1,42 g, 34%). LCMS cho $C_6H_4F_3N_4O$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 205,0; phát hiện được 205,1. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,77 (s, 1H), 7,49 (s, 1H).

Bước 4. 7-Bromo-2-(triflometyl)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ol



Xử lý dung dịch chứa 2-(triflometyl)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ol (1,46 g, 7,19 mmol) trong DMF (25 mL) với N-bromosucxinimit (NBS, 1,41 g, 7,91 mmol) trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (100 mL), axit hóa đến độ pH = 2 bằng cách sử dụng HCl 1 N, và chiết với etyl axetat (EtOAc) hai lần. Rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại với nước (3 x 100 mL) và nước muối (100 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô thu được chất rắn màu trắng (1,92 g, 95%). LCMS cho $C_6H_3BrF_3N_4O$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 282,9, 284,9; phát hiện được 283,0, 285,0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,67 (s, 1H).

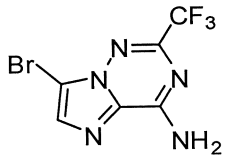
Bước 5. 7-Bromo-4-clo-2-(triflometyl)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin



Gia nhiệt 7-Bromo-2-(triflometyl)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ol (1,92 g, 6,80 mmol) ở 110°C trong $POCl_3$ (20,0 mL, 215 mmol) trong 30 phút. Khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, loại bỏ $POCl_3$ *trong chân không*. Rót phần cặn vào hỗn hợp gồm nước

nước đá. Bazơ hóa hỗn hợp trong nước này bằng cách bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (trong nước), và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (3 lần). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại trên natri sulfat, lọc, và cô. Sản phẩm được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế (2,0 g, 98%). LCMS cho $C_6H_2BrClF_3N_4$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 300,9, 302,9; phát hiện được 301,0, 303,0.

Bước 6. 7-Bromo-2-(triflometyl)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amin



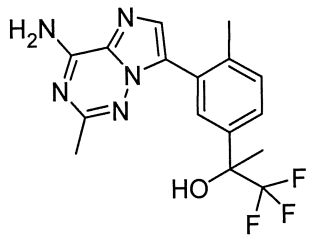
Gia nhiệt huyền phù chứa 7-bromo-4-clo-2-(triflometyl)imidazo[2,1-f][1,2,4] triazin (2,0 g, 6,6 mmol) trong amomi hydroxit (23 mL, 330 mmol, NH_4OH 14,8 M) đến 80°C trong bể dầu trong 45 phút. Khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, thêm nước vào và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (3 lần). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc, và cô thu được chất rắn màu trắng nhờ (1,7 g, 92%). LCMS cho $C_6H_4BrF_3N_5$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 282,0, 284,0; phát hiện được 282,0, 284,0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (s, 1H), 6,75 (br s, 1H), 6,46 (br s, 1H).

Bước 7. 2-(3-(4-Amino-2-(triflometyl)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol

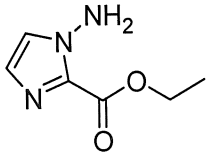
Xử lý hỗn hợp gồm 7-bromo-2-(triflometyl)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin (0,014 g, 0,050 mmol) và 1,1,1-triflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol (Ví dụ 1, Bước 2; 0,020 g, 0,060 mmol) trong tetrahydrofuran (0,735 ml) với kali cacbonat 1,0 M 1,0 M trong nước (0,125 ml, 0,125 mmol), khử khí với nitơ trong 5 phút, xử lý với sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan (6,12 mg, 7,50 µmol), khử khí với nitơ trong 5 phút nữa, và khuấy ở 80°C trong 14 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với etyl axetat và lọc qua catrigde cỡ 0,5 micromet, rửa catrigde này bằng etyl axetat. Cô dịch lọc tạo ra cặn thô, tinh chế cặn này bằng LCMS điều chế (cột XBridge® C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước amomi hydroxit 0,1%, ở tốc độ dòng là 60 mL/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn (3,90 mg, 19,2%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J =

8,1 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,68 (s, 3H). LCMS cho $C_{16}H_{14}F_6N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 406,1; Được phát hiện: 406,1.

Ví dụ 2. 2-(3-(4-Amino-2-metylimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol

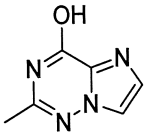


Bước 1. Etyl 1-amino-1H-imidazol-2-carboxylat



Xử lý từng giọt dung dịch chứa etyl 1H-imidazol-2-carboxylat (10,0 g, 71,4 mmol) [Combi-Blocks, SS-7811] trong N,N-dimetylformamit (357 mL) với kali tert-butoxit (74,9 mL, 74,9 mmol, 1,0 M trong tetrahydrofuran) và khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Sau đó xử lý từng giọt hỗn hợp phản ứng với dung dịch chứa O-(4-nitrobenzoyl)hydroxylamin (13,7 g, 74,9 mmol) trong N,N-dimetylformamit (120 mL) thông qua phễu bổ sung và khuấy ở 20°C trong 3 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và rửa chất rắn này với axetonitril. Làm bay hơi dịch lọc tạo ra sản phẩm thô là chất rắn màu hơi đỏ trong dầu, chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp.

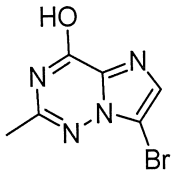
Bước 2. 2-Metylimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ol



Làm nguội dung dịch chứa etyl 1-amino-1H-imidazol-2-carboxylat (11,1 g, 71,4 mmol) trong axetonitril (179 mL) trong bình cầu đáy tròn ba cổ được trang bị bình ngưng hồi lưu đến 0°C và sục khí HCl trong 10 phút. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và nghiền nhỏ chất rắn tạo thành với dietyl ete tạo ra chất trung gian amidin thô, chất này được sử dụng ngay mà không cần tinh chế tiếp. Xử lý cẩn thận dung dịch chứa chất trung gian amidin thô này trong dioxan (179 mL) với natri

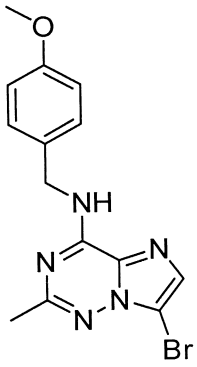
bicacbonat 1,0 M trong nước (71,4 mL, 71,4 mmol) và khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và pha loãng chất rắn tạo thành bằng axetonitril và lọc tạo ra sản phẩm mong muốn (15,1 g) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ, chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. LCMS cho $C_6H_7N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 151,1; Được phát hiện: 151,0.

Bước 3. 7-Bromo-2-metylimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ol



Xử lý huyền phù chứa 2-metylimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ol (10,7 g, 71,4 mmol) trong DMF (238 mL) với N-bromosucxinimit (15,3 g, 86,0 mmol) và khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và pha loãng cặn này bằng DCM, lọc, rửa với DCM bổ sung, và làm khô tạo ra sản phẩm mong muốn (14,7 g) ở dạng chất rắn màu trắng, chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. LCMS cho $C_6H_6BrN_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 229,0, 231,0; Được phát hiện: 229,0, 230,9.

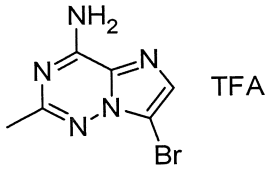
Bước 4. 7-Bromo-N-(4-metoxybenzyl)-2-metylimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



Xử lý hỗn hợp không đồng nhất bao gồm 7-bromo-2-metylimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ol (9,30 g, 40,6 mmol) và (benzotriazol-1-yloxy)tris(dimetylamino) phosphoni hexaflophosphat (31,1 g, 70,2 mmol) trong DCE (203 mL) với 4-metoxybenzylamin (23,1 mL, 177 mmol) và 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU, 4,41 mL, 29,2 mmol) và khuấy ở 20°C trong 20,5 giờ. Xử lý hỗn hợp phản ứng với N,N-diisopropyletylamin (6,84 mL, 39,3 mmol) và khuấy ở 20°C trong 67 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và rửa với DCM. Cô dịch lọc tạo ra dầu thô màu cam. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng etyl axetat trong các hexan (0% - 30%) thu được sản phẩm mong

muốn (4,80 g, 33,9%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS cho $C_{14}H_{15}BrN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 348,0, 350,0; Được phát hiện: 348,0, 350,0.

Bước 5. 7-Bromo-2-metylimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin 2,2,2-trifloaxetat

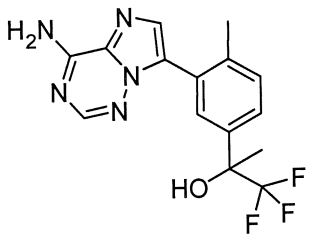


Khuấy dung dịch chứa 7-bromo-N-(4-metoxybenzyl)-2-metylimidazo[2,1-f][1,2,4] triazin-4-amin (8,52 g, 24,5 mmol) trong TFA (12,4 mL, 161 mmol) ở 80°C trong 18 giờ. Xử lý hỗn hợp phản ứng với TFA bổ sung (12,4 mL, 161 mmol) và khuấy ở 80°C trong 5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và sau đó rửa bằng toluen và cô lại (3 lần) tạo ra 13,7 g chất rắn thô màu xanh. Pha loãng vật liệu thô này bằng etyl axetat (82 mL) và khuấy ở 80°C trong 45 phút. Vật liệu này không tan hoàn toàn. Làm nguội hỗn hợp này đến 20°C, rửa bằng các hexan (82 mL) trong 5 phút, và khuấy qua đêm. Lọc các chất rắn và rửa với các hexan tạo ra sản phẩm mong muốn (8,43 g, >99%) ở dạng chất màu xanh. LCMS cho $C_6H_7BrN_5$ $(M+H)^+$: m/z = 228,0, 230,0; Được phát hiện: 228,0, 230,0.

Bước 6. 2-(3-(4-Amino-2-metylimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol

Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 1, bước 7, bằng cách sử dụng 7-bromo-2-metylimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin 2,2,2-trifloaxetat là vật liệu ban đầu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (br s, 1H), 8,05 (br s, 1H), 7,68 – 7,47 (m, 3H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,69 (s, 3H). LCMS cho $C_{16}H_{17}F_3N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 352,1; Được phát hiện: 352,1.

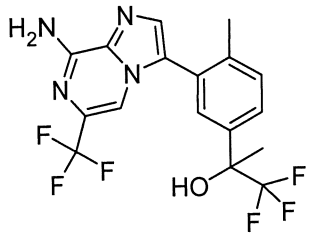
Ví dụ 3. 2-(3-(4-Aminoimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol



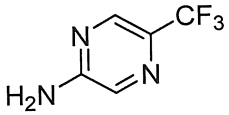
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng 7-bromoimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin [Synthonix, A8092] là vật liệu ban đầu trong

bước 7. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (br s, 1H), 8,18 (br s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,60 (br s, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,68 (s, 3H). LCMS cho $C_{15}H_{15}F_3N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 338,1; Được phát hiện: 338,1.

Ví dụ 4. 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol (hỗn hợp gồm các chất đồng phân)

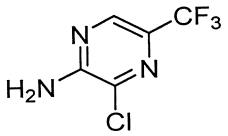


Bước 1. 5-(Triflometyl)pyrazin-2-amin



Khuấy 2-Clo-5-(triflometyl)pyrazin (5,0 g, 27 mmol) (các sản phẩ của hãng Oakwood, 075803) trong amomi hydroxit đậm đặc (190 mL, 2,7 mol) và gia nhiệt đến 80°C trong 3,5 giờ trong bình áp suất được đóng kín. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng (rt), chiết hỗn hợp trong nước với DCM (4 x). Gộp các dịch chiết lại, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (4,0 g, 90%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 5,01 (br s, 2H). LCMS cho $C_5H_5F_3N_3$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 164,0; phát hiện được 164,1.

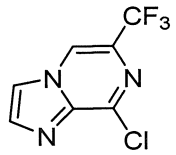
Bước 2. 3-Clo-5-(triflometyl)pyrazin-2-amin



Khuấy 5-(Triflometyl)pyrazin-2-amin (4,56 g, 28,0 mmol) trong *N*-metyl-2-pyrolidon (NMP, 135 mL, 1400 mmol) và thêm N-closucxinimit (3,73 g, 28,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào natri thiosulfat bão hòa (100 mL) và rửa bằng nước (500 mL). Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (4 x 200 mL). Rửa các dịch chiết đã được gộp lại với nước muối (3 lần), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô. Tinh chế qua cột silica gel (EtOAc 0–35%/các hexan) thu được

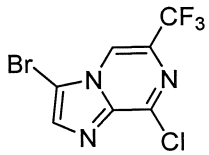
hợp chất nêu tại đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (2,32 g, 42,0%). LCMS cho $C_5H_4ClF_3N_3$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 198,0; phát hiện được 198,0.

Bước 3. 8-Clo-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin



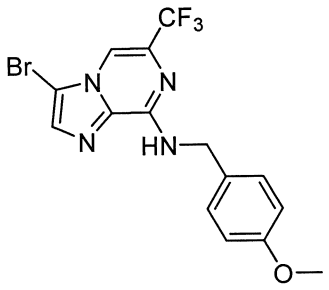
Thêm từ từ cloaxetaldehyt (37,3 mL, 294 mmol, 50% trong H_2O) vào dung dịch chứa 3-clo-5-(triflometyl)pyrazin-2-amin (2,32 g, 11,7 mmol) trong EtOH (84 mL). Chia hỗn hợp phản ứng vào bảy lọ nhỏ vi sóng dung tích 20 mL, và sau đó gia nhiệt mỗi lọ này ở 150°C trong 20 phút trong lò phản ứng vi sóng. Gộp các hỗn hợp phản ứng lại và cô, pha loãng cặn bằng DCM, và thêm trietylamin vào để điều chỉnh độ pH ≥ 7. Tinh chế thông qua sắc ký silica gel (EtOAc 0–50%/các hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng dầu màu nâu (1,93 g, 74,2%). LCMS cho $C_7H_4ClF_3N_3$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 222,0; phát hiện được 221,9.

Bước 4. 3-Bromo-8-clo-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin



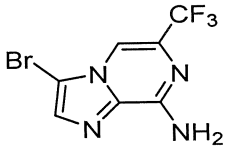
Thêm N-bromosucxinimit (0,30 g, 1,7 mmol) vào dung dịch chứa 8-clo-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin (0,37 g, 1,7 mmol) trong DMF (11 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và rót vào $Na_2S_2O_3$ 40% bão hòa (50 mL). Sau đó chiết hỗn hợp trong nước này với DCM (3 x 40 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại với nước muối (75 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế thông qua sắc ký silica gel (EtOAc 10-–40%/các hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (0,41 g, 82%). LCMS cho $C_7H_3BrClF_3N_3$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 299,9, 301,9; phát hiện được 299,9, 301,8.

Bước 5. 3-Bromo-N-(4-metoxybenzyl)-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin



Gia nhiệt hỗn hợp gồm 3-bromo-8-clo-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin (0,35 g, 1,2 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,40 mL, 2,3 mmol), và 4-metoxybenzylamin (0,17 mL, 1,3 mmol) trong iPrOH (5,0 mL) ở 110°C trong 15 phút trong lò vi sóng. Lọc huyền phù màu trắng tạo thành và rửa với nước (3 lần). Làm khô chất rắn màu trắng tạo thành *trong chân không* qua đêm thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (0,53 g, >99%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,59 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -66,99. LCMS cho $C_{15}H_{13}BrF_3N_4O$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 401,0, 403,0; phát hiện được 401,0, 403,0.

Bước 6. 3-Bromo-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin

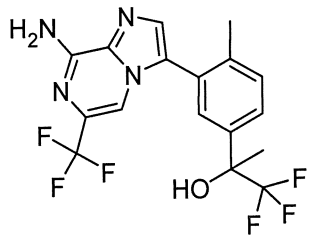


Gia nhiệt dung dịch chứa 3-bromo-N-(4-metoxybenzyl)-6-(triflometyl)imidazo [1,2-a]pyrazin-8-amin (0,53 g, 1,2 mmol) trong TFA (2,9 mL) ở 55°C trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và sau đó pha loãng bằng nước (3,0 mL). Với lọ nhỏ phản ứng trong bể 0°C, bazơ hóa hỗn hợp trong nước bằng NaOH 1,0 M (7,5 mL). Bỏ bể, và khuấy hỗn hợp trong nước này trong 5 phút. Thu lấy kết tủa màu trắng tạo thành bằng cách lọc, rửa với nước (2 x 10 mL) và làm khô thu được sản phẩm thô ở dạng chất rắn màu trắng (0,440 g). Tinh chế thông qua sắc ký silica gel (EtOAc 5–40%/DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (0,25 g, 77%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (br s, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -66,77. LCMS cho $C_7H_5BrF_3N_4$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 281,0, 283,0; phát hiện được 280,9, 282,9.

Bước 7. 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol

Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng 3-bromo-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin là vật liệu ban đầu trong bước 7. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 (s, 1H), 7,69 – 7,58 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). LCMS cho $C_{17}H_{15}F_6N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 405,1; Được phát hiện: 405,1.

Các ví dụ 5-6. 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol (Các chất đồng phân đối ảnh 1-2)

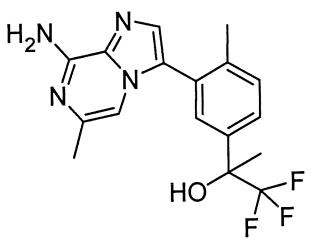


Tách hỗn hợp raxemic của Ví dụ 4, (2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol), bằng HPLC bất đối xứng điều chế (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250mm, 5 micron], rửa giải bằng etanol 10% trong các hexan, ở tốc độ dòng là 18 mL/phút, nạp ~ 9 mg trong 900 µL etanol). Pic thứ nhất được rửa giải (Ví dụ 5) có thời gian lưu là 18,2 phút. Pic thứ hai được rửa giải (Ví dụ 6) có thời gian lưu là 23,0 phút.

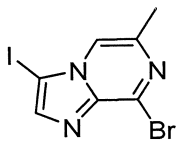
<u>Ví dụ 5 (Chất đồng phân đối ảnh 1)</u>: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 (s, 1H), 7,69 – 7,58 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). LCMS cho $C_{17}H_{15}F_6N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 405,1; Được phát hiện: 405,1.

<u>Ví dụ 6 (Chất đồng phân đối ảnh 2)</u>: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 (s, 1H), 7,70 – 7,58 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). LCMS cho $C_{17}H_{15}F_6N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 405,1; Được phát hiện: 405,1.

Ví dụ 7. 2-(3-(8-amino-6-metylimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol

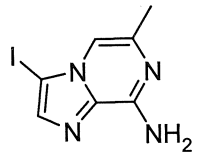


Bước 1. 8-Bromo-3-iodo-6-metylimidazo[1,2-a]pyrazin



Xử lý dung dịch chứa 8-bromo-6-metylimidazo[1,2-a]pyrazin (0,881 g, 4,15 mmol) [Frontier, B12886] trong DMF (27,7 mL) với N-iodosucxinimit (1,03 g, 4,57 mmol) và khuấy ở 60°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và rót vào $Na_2S_2O_3$ 50% bão hòa (50 mL). Chiết hỗn hợp trong nước với DCM (3 x 50 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại với nước (100 mL) và sau đó là với hỗn hợp tỷ lệ 1:1 của nước muối và $Na_2S_2O_3$ bão hòa (100 mL), làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô thu được sản phẩm mong muốn (1,30 g, 93%) ở dạng chất rắn màu nâu, chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. LCMS cho $C_7H_6BrIN_3$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 337,9, 339,9; phát hiện được 337,9, 339,9.

Bước 2. 3-Iodo-6-metylimidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin

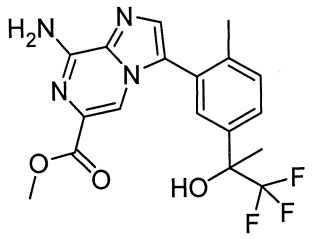


Gia nhiệt huyền phù chứa 8-bromo-3-iodo-6-metylimidazo[1,2-a]pyrazin (107 mg, 0,317 mmol) trong amomi hydroxit 14,5 M trong nước (40 mmol) (NH_4OH đặc) ở 150°C trong 15 phút trong lò vi sóng. Sau khi làm mát đến 0°C, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước lạnh và lọc. Sau đó rửa chất rắn được gom lại với nước lạnh thu được sản phẩm mong muốn (65,1 mg, 75%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ, chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 2,23 (s, 3H). LCMS cho $C_7H_8IN_4$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 275,0; phát hiện được 275,0.

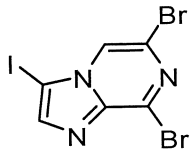
Bước 3. 2-(3-(8-amino-6-metylimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol

Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng 3-iodo-6-metylimidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin là vật liệu ban đầu trong bước 7. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,63 (br s, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). LCMS cho $C_{17}H_{18}F_3N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 351,1; Được phát hiện: 351,2.

Ví dụ 8. Metyl 8-amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl) imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxylat

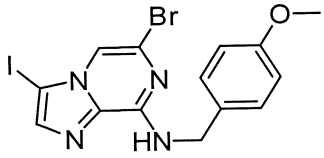


Bước 1. 6,8-Dibromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pyrazin



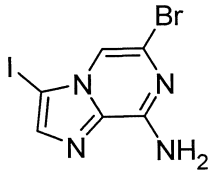
Thêm N-iodosucxinimit (0,45 g, 2,0 mmol) vào dung dịch chứa 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pyrazin (0,50 g, 1,8 mmol) [Combi-Blocks, OR-7964] trong DMF (12 mL). Sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 15,5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng *trong chân không*. Hòa chất rắn tạo thành vào trong diclometan (DCM). Rửa lớp hữu cơ lần lượt với nước và $Na_2S_2O_3$ bão hòa (trong nước). Sau đó làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc, và cô thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,64 g, 88%). LCMS cho $C_6H_3Br_2IN_3$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 401,8, 403,8, 405,8; phát hiện được 401,8, 403,7, 405,6.

Bước 2. 6-Bromo-3-iodo-N-(4-metoxybenzyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin



Gia nhiệt dung dịch chứa 6,8-dibromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pyrazin (1,67 g, 3,57 mmol), N,N-diisopropyletylamin (1,24 mL, 7,13 mmol), và (4-metoxyphenyl)metanamin (0,512 mL, 3,92 mmol) trong iPrOH (11,9 mL) trong lò vi sóng ở 110°C trong 1 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng đã hóa rắn này bằng isopropanol (75 mL) và nước (19 mL) và khuấy trong 10 phút. Thu các chất rắn bằng cách lọc tạo ra sản phẩm mong muốn (1,41 g, 86,1%), sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. LCMS cho $C_{14}H_{13}BrIN_4O$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 458,9, 460,9; phát hiện được 459,0, 461,0.

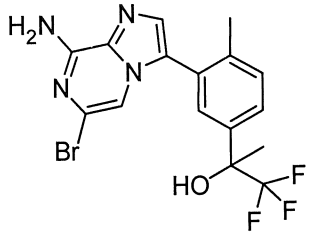
Bước 3. 6-Bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin trifloaxetat



TFA

Khuấy dung dịch chứa 6-bromo-3-iodo-N-(4-metoxybenzyl)imidazo[1,2-a]pyrazin -8-amin (2,72 g, 5,92 mmol) trong axit trifloaxetic (TFA, 14,8 mL) ở 55°C trong 5,5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và cô lại sau khi pha loãng với axetonitril (2x). Hòa tan chất rắn bằng etyl axetat (12 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng từng giọt huyền phù đặc này bằng các hexan (12 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 75 phút. Thu các chất rắn bằng cách lọc tạo ra sản phẩm mong muốn (2,03 g, 75,7%), sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. LCMS cho $C_6H_5BrIN_4$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 338,9, 340,9; phát hiện được 338,8, 340,8.

Bước 4. 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol

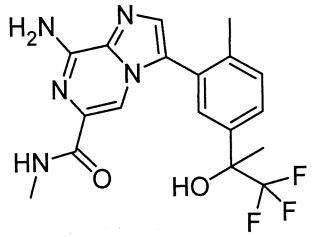


Xử lý hỗn hợp gồm 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin trifloaxetat (0,855 g, 1,89 mmol), 1,1,1-triflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol (Ví dụ 1, Bước 2; 0,623 g, 1,89 mmol), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,131 g, 0,113 mmol) trong etanol (12,6 ml) với natri cacbonat 2,0 M trong nước (1,89 ml, 3,77 mmol), khử khí với nitơ trong 5 phút, và gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 130°C trong 2 giờ. Cô một phần hỗn hợp phản ứng để loại bỏ etanol và pha loãng bằng etyl axetat và nước. Loại bỏ các chất rắn bằng cách lọc và tách lớp nước của dịch lọc và chiết với etyl axetat (2x). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại với nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô tạo ra cặn thô. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng metanol trong diclometan (0% - 2%) thu được sản phẩm mong muốn (610 mg, 77,8%) ở dạng bọt màu trắng. LCMS cho $C_{16}H_{15}BrF_3N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 415,0, 417,0; Được phát hiện: 415,0, 417,0.

Bước 5. Metyl 8-amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo [1,2-a]pyrazin-6-carboxylat

Xử lý dung dịch chứa 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol (Ví dụ 8, Bước 4; 0,250 g, 0,602 mmol) trong metanol (16,1 ml) với trietylamin (0,336 ml, 2,41 mmol), và khử khí với nitơ trong 5 phút. Xử lý hỗn hợp phản ứng với $Pd(dppf)_2CH_2Cl_2$ (0,049 g, 0,060 mmol), khử khí với nitơ trong 5 phút nữa, làm bão hòa với CO bằng cách sục khí này qua dưới bề mặt phản ứng trong 3 phút, và gia nhiệt ở 60°C qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng và rửa dầu màu đỏ tạo thành bằng etyl axetat, nước, và natri bicacbonat bão hòa. Tách lớp nước và chiết lại với etyl axetat (2x). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại với nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô thành dầu màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng metanol trong diclometan (0% - 4%) thu được sản phẩm mong muốn (158 mg, 66,5%) ở dạng chất rắn màu hổ phách trong dầu. LCMS cho $C_{18}H_{18}F_3N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 395,1; Được phát hiện: 395,1.

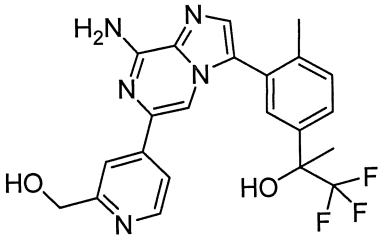
Ví dụ 9. 8-Amino-N-metyl-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl) imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit



Xử lý dung dịch chứa metyl 8-amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxylat (Ví dụ 8, 0,010 g, 0,025 mmol) trong tetrahydrofuran (0,423 ml) trong ống có thể đóng kín với metanamin (0,127 ml, 0,254 mmol) (2,0 M trong THF) tiếp theo là trimetylnhôm (0,063 ml, 0,127 mmol) (2M trong toluen) và gia nhiệt ở 80°C qua đêm trong ống được đóng kín. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng pha loãng hỗn hợp phản ứng với metanol và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút trước khi chuyển qua bộ lọc cỡ 0,45 µm. Cô dịch lọc tạo ra cặn thô, tinh chế cặn này bằng LCMS điều chế (cột XBridge® C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước amomi hydroxit 0,1%, ở tốc độ dòng là 60 mL/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn (2,20 mg, 22,1%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,74 – 7,62 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,65 (s,

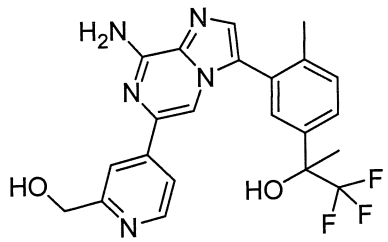
1H), 2,78 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). LCMS cho $C_{18}H_{19}F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 394,1; Được phát hiện: 394,1.

Ví dụ 10. 2-(3-(8-amino-6-(2-(hydroxymetyl)pyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol (hỗn hợp gồm các chất đồng phân)



Khuấy dung dịch chứa axit (2-(hydroxymetyl)pyridin-4-yl) boronic (10,6 mg, 0,069 mmol) [Combi-Blocks, FA-5835] và 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol (Ví dụ 8, Bước 4; 0,020 g, 0,035 mmol) trong tetrahydrofuran (0,694 ml) trong ống có thể đóng kín trong 5 phút, xử lý với kali cacbonat 1,0 M trong nước (0,104 ml, 0,104 mmol), khử khí với nitơ trong 5 phút, xử lý với sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan (5,66 mg, 6,94 µmol), khử khí với nitơ trong 5 phút nữa, và gia nhiệt ở 80°C trong 15 giờ trong ống được đóng kín. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với etyl axetat và lọc qua catrigde cỡ 0,5 micromet, rửa catrigde này bằng etyl axetat. Cô dịch lọc và tinh chế bằng LCMS điều chế (cột XBridge® C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước amomi hydroxit 0,1%, ở tốc độ dòng là 60 mL/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn (2,70 mg, 17,6%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 – 7,56 (m, 4H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,39 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,72 (s, 3H). LCMS cho $C_{22}H_{21}F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 444,2; Được phát hiện: 444,1.

Các ví dụ 11-12. 2-(3-(8-amino-6-(2-(hydroxymetyl)pyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol (Các chất đồng phân đối ảnh 1-2)

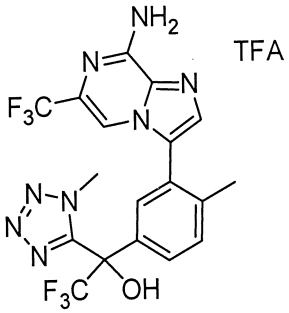


Tách hỗn hợp raxemic của Ví dụ 10, 2-(3-(8-amino-6-(2-(hydroxymetyl)pyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol, bằng HPLC bất đối xứng điều chế (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250mm, 5 micron], rửa giải bằng etanol 20% trong các hexan, ở tốc độ dòng là 18 mL/phút, nạp ~ 3,6 mg trong 900 µL etanol). Pic thứ nhất được rửa giải (Ví dụ 11) có thời gian lưu là 7,8 phút. Pic thứ hai được rửa giải (Ví dụ 12) có thời gian lưu là 12,6 phút.

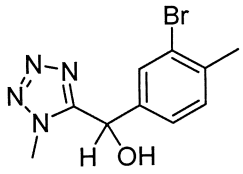
Ví dụ 11 (Chất đồng phân đối ảnh 1): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 – 7,57 (m, 4H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,39 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,72 (s, 3H). LCMS cho $C_{22}H_{21}F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 444,2; Được phát hiện: 444,1.

Ví dụ 12 (Chất đồng phân đối ảnh 2): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73 – 7,57 (m, 4H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,39 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,72 (s, 3H). LCMS cho $C_{22}H_{21}F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 444,2; Được phát hiện: 444,1.

Ví dụ 13. 1-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-2,2,2-triflo-1-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)etan-1-ol trifloaxetat



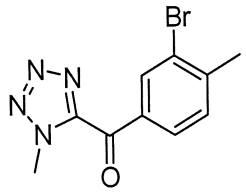
Bước 1. (3-Bromo-4-metylphenyl)(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)metanol



Xử lý từng giọt dung dịch chứa 1-metyl-1H-tetrazol (0,110 g, 1,31 mmol) [TCI, M2451] trong tetrahydrofuran (3,0 mL) ở -78°C với n-butyllithi 1,6 M trong các hexan (0,785 ml, 1,26 mmol) và khuấy trong 10 phút. Xử lý từng giọt hỗn hợp phản ứng với dung dịch chứa 3-bromo-4-metylbenzaldehyt (0,20 g, 1,01 mmol) [Combi-Blocks, HC-3454] trong tetrahydrofuran (1,0 mL) và khuấy ở -78°C trong 15 phút. Làm ấm hỗn hợp phản

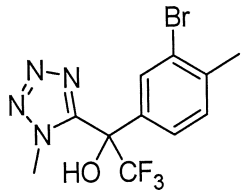
ứng đến nhiệt độ trong phòng và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung amomi clorua bão hòa vào. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước và chiết với etyl axetat (2x). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại với nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô thành cặn thô. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng metanol trong diclometan (0% - 5%) thu được sản phẩm mong muốn (137 mg, 48,2%) ở dạng chất rắn màu hổ phách trong dầu. LCMS cho $C_{10}H_{12}BrN_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 283,0, 285,0; Được phát hiện: 283,0, 285,0.

Bước 2. (3-Bromo-4-metylphenyl)(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)metanon



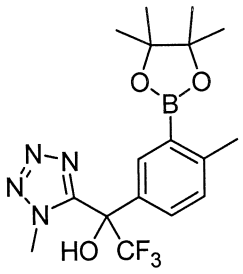
Xử lý dung dịch chứa (3-bromo-4-metylphenyl)(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)metanol (0,117 g, 0,413 mmol) trong diclometan (1,65 mL) ở 0°C với Dess-Martin periodinan (0,263 g, 0,62 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với natri bicacbonat bão hòa, etyl axetat, và nước. Lọc hỗn hợp này để loại bỏ các chất rắn. Tách lớp nước của dịch lọc và chiết với etyl axetat (2x). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại với natri bicacbonat bão hòa (2x) và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô tạo ra sản phẩm mong muốn (113 mg, 97,4%) ở dạng chất rắn màu trắng, chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. LCMS cho $C_{10}H_{10}BrN_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 281,0, 283,0; Được phát hiện: 280,9, 282,9.

Bước 3. 1-(3-Bromo-4-metylphenyl)-2,2,2-triflo-1-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)etan-1-ol



Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 1, bước 1, bằng cách sử dụng (3-bromo-4-metylphenyl)(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)metanon là vật liệu ban đầu. LCMS cho $C_{11}H_{11}BrF_3N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 351,0, 353,0; Được phát hiện: 350,9, 352,9.

Bước 4. 2,2,2-Triflo-1-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)etan-1-ol

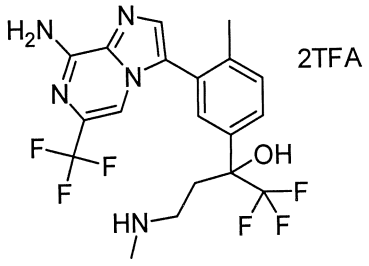


Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 1, bước 2, bằng cách sử dụng 1-(3-bromo-4-metylphenyl)-2,2,2-triflo-1-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)etan-1-ol là vật liệu ban đầu. LCMS cho $C_{17}H_{23}BF_3N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 399,2; Được phát hiện: 399,1.

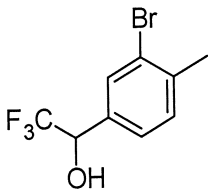
Bước 5. 1-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-2,2,2-triflo-1-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)etan-1-ol, TFA

Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 1, bước 7, bằng cách sử dụng 2,2,2-triflo-1-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)etan-1-ol và 3-bromo-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin (Ví dụ 4, Bước 6) làm các vật liệu ban đầu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,64 (br s, 2H), 7,57 – 7,48 (m, 2H), 7,42 – 7,31 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). LCMS cho $C_{18}H_{15}F_6N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 473,1; Được phát hiện: 473,1.

Ví dụ 14. 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflo-4-(metylamino)butan-2-ol bis(2,2,2-trifloaxetat) (Hỗn hợp gồm các chất đồng phân)

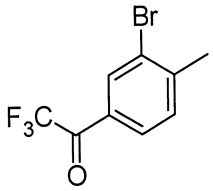


Bước 1. 1-(3-Bromo-4-metylphenyl)-2,2,2-trifloetan-1-ol



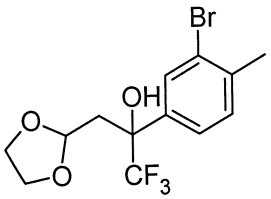
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 1, bước 1, bằng cách sử dụng 3-bromo-4-metylbenzaldehyt [Aldrich, 750573] là vật liệu ban đầu. LCMS cho $C_9H_7BrF_3$ $(M\text{-}OH)^+$: m/z = 251,0, 253,0; Được phát hiện: 250,9, 252,9.

Bước 2. 1-(3-Bromo-4-metylphenyl)-2,2,2-trifloetan-1-on



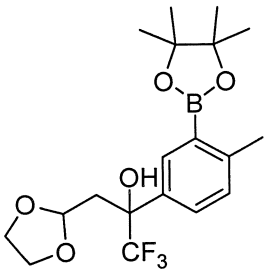
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 13, bước 2, bằng cách sử dụng 1-(3-bromo-4-metylphenyl)-2,2,2-trifloetan-1-ol là vật liệu ban đầu. LCMS cho $C_9H_7BrF_3O$ $(M+H)^+$: m/z = 267,0, 269,0; Được phát hiện: 266,9, 268,9.

Bước 3. 2-(3-Bromo-4-metylphenyl)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)-1,1,1-triflopropan-2-ol



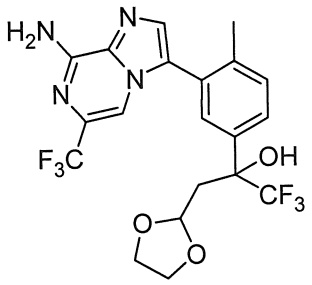
Xử lý từng giọt dung dịch chứa 1-(3-bromo-4-metylphenyl)-2,2,2-trifloetan-1-on (0,520 g, 1,95 mmol) trong tetrahydrofuran (1,95 ml) trong bình được làm khô trong lò với (1,3-dioxolan-2-ylmetyl)magie bromua (0,5 M trong THF) (9,74 mL, 4,87 mmol) [Aldrich, 472611] và khuấy ở 60°C trong 5 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến 0°C và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung amomi clorua bão hòa (20 mL) và etyl axetat (50 mL) vào. Thêm lượng nhỏ nước để hòa tan toàn bộ các chất rắn. Rửa lớp hữu cơ với nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô tạo ra cặn thô. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng MTBE trong các hexan (0% - 40%) thu được sản phẩm mong muốn (0,528 g, 76,3%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS cho $C_{13}H_{18}BrF_3NO_3$ $(M+NH_4)^+$: m/z = 372,0, 374,0; Được phát hiện: 372,1, 374,1.

Bước 4. 3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-1,1,1-triflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol



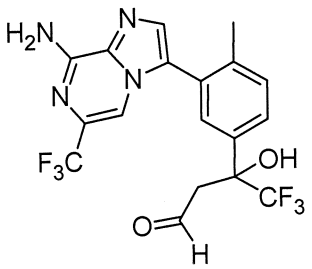
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 1, bước 2, bằng cách sử dụng 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)-1,1,1-triflopropan-2-ol là vật liệu ban đầu. LCMS cho $C_{19}H_{30}BF_3NO_5$ $(M+NH_4)^+$: m/z = 420,2; Được phát hiện: 420,2.

Bước 5. 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)-1,1,1-triflopropan-2-ol



Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 1, bước 7, bằng cách sử dụng 3-(1,3-dioxolan-2-yl)-1,1,1-triflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol và 3-bromo-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin (Ví dụ 4, Bước 6) làm các vật liệu ban đầu. LCMS cho $C_{20}H_{19}F_6N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 477,1; Được phát hiện: 477,1.

Bước 6. 3-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-4,4,4-triflo-3-hydroxybutanal



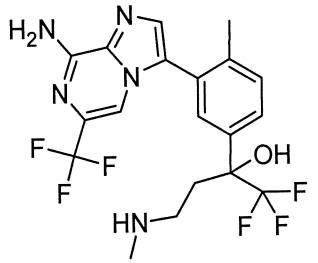
Xử lý từng giọt dung dịch chứa 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)-1,1,1-triflopropan-2-ol (0,207 g, 0,435 mmol) trong tetrahydrofuran (2,90 mL) với hydro clorua 6,0 M trong nước (1,45 ml, 8,69 mmol) và khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Thêm từng giọt hỗn hợp phản ứng vào dung dịch

natri bicacbonat bão hòa (25 ml) được làm lạnh bằng nước đá và chiết với etyl axetat (50 mL). Rửa lớp hữu cơ với nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô tạo ra sản phẩm mong muốn (207 mg, định lượng) ở dạng bọt màu trắng, bọt này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. LCMS cho $C_{18}H_{15}F_6N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 433,1; Được phát hiện: 433,1.

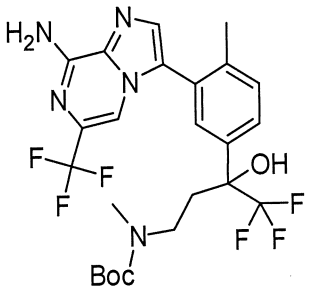
Bước 7. 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflo-4-(metylamino)butan-2-ol bis(2,2,2-trifloaxetat)

Xử lý dung dịch chứa 3-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-4,4,4-triflo-3-hydroxybutanal (22,5 mg, 0,052 mmol) trong metanol (1,04 ml) với metylamin (2M trong THF) (0,156 ml, 0,312 mmol) và khuấy trong 1 giờ. Xử lý hỗn hợp phản ứng với natri xyanoborohydrua (6,54 mg, 0,104 mmol) và khuấy trong 14 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế cặn thô bằng LCMS điều chế (Cột XBridge® C18, rửa giải bằng gradien axetonitril trong nước với axit trifloaxetic 0,1%, ở tốc độ dòng là 60 mL/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn (7,30 mg, 20,8%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (br s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,73 – 7,47 (m, 5H), 7,07 (s, 1H), 2,98 – 2,82 (m, 1H), 2,69 – 2,51 (m, 5H), 2,40 – 2,28 (m, 1H), 2,24 (s, 3H). LCMS cho $C_{19}H_{20}F_6N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 448,1; Được phát hiện: 448,1.

Các ví dụ 15-16. 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflo-4-(metylamino)butan-2-ol (Các chất đồng phân đối ảnh 1-2)



Bước 1. tert-Butyl (3-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-4,4,4-triflo-3-hydroxybutyl)(metyl)carbamat



Xử lý dung dịch chứa 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflo-4-(metylamino)butan-2-ol (Ví dụ 14, 0,375 g, 0,838 mmol) trong etanol (5,59 mL) với di-tert-butyldicacbonat (0,231 ml, 1,01 mmol) và khuấy trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng thành cặn thô. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng etyl axetat trong các hexan (0% - 70%) thu được sản phẩm mong muốn (0,453 g, 98,7%) ở dạng bọt màu trắng. LCMS cho $C_{24}H_{28}F_6N_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 548,2; Được phát hiện: 548,2.

Bước 2. tert-butyl (3-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-4,4,4-triflo-3-hydroxybutyl)(metyl)carbamat (Các chất đồng phân đối ảnh 1-2)

Tách hỗn hợp raxemic gồm tert-butyl (3-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-4,4,4-triflo-3-hydroxybutyl)(metyl)carbamat bằng HPLC bất đối xứng điều chế (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250mm, 5 micron], rửa giải bằng etanol 10% trong các hexan, ở tốc độ dòng là 18 mL/phút, nạp ~ 90 mg trong 1800 µL etanol). Pic thứ nhất mà được rửa giải có thời gian lưu là 6,0 phút (Chất đồng phân đối ảnh 1). Pic thứ hai mà được rửa giải có thời gian lưu là 12,4 phút (Chất đồng phân đối ảnh 2).

Pic 1 (Chất đồng phân đối ảnh 1): LCMS cho $C_{24}H_{28}F_6N_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 548,2; Được phát hiện: 548,2.

Pic 2 (Chất đồng phân đối ảnh 2): LCMS cho $C_{24}H_{28}F_6N_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 548,2; Được phát hiện: 548,2.

Bước 3. 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflo-4-(metylamino)butan-2-ol (Ví dụ 15; Chất đồng phân đối ảnh 1)

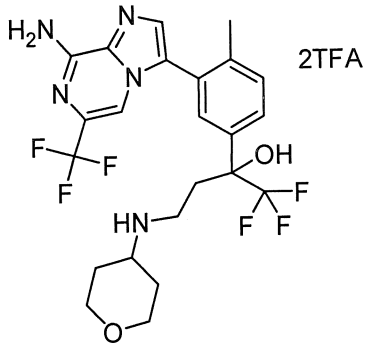
Xử lý dung dịch chứa tert-butyl (3-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-4,4,4-triflo-3-hydroxybutyl)(metyl)carbamat (0,204 g, 0,373 mmol) (pic 1 từ bước 2) trong diclometan (2,48 mL) với axit trifloaxetic (2,50 mL, 32,4 mmol) và khuấy trong 30 phút. Cô hỗn hợp phản ứng và cô lại từ diclometan (2x) thành dầu nhớt. Làm nguội dầu này đến 0°C, xử lý với natri bicacbonat bão hòa, và chiết với diclometan (3 x 30 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại trên natri sulfat, lọc, và cô tạo ra bọt không màu. Hòa tan bọt này trong lượng nhỏ axetonitril và nước và làm khô lạnh tạo ra sản phẩm mong muốn (147 mg, 88,0%) ở dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (s, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,48 – 2,39 (m, 1H), 2,29 – 2,24 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20 – 2,17 (m, 1H), 2,16 (s, 3H). LCMS cho $C_{19}H_{20}F_6N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 448,1; Được phát hiện: 448,1.

Bước 4. 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflo-4-(metylamino)butan-2-ol (Ví dụ 16; Chất đồng phân đối ảnh 2)

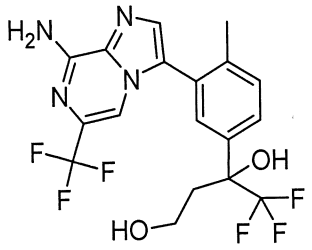
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của bước 3, bằng cách sử dụng pic 2 từ bước 2 là vật liệu ban đầu. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (s, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,64 – 2,55 (m, 1H), 2,47 – 2,39 (m, 1H), 2,32 – 2,25 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,21 – 2,17 (m, 1H), 2,16 (s, 3H). LCMS cho $C_{19}H_{20}F_6N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 448,1; Được phát hiện: 448,1.

Ví dụ 17. 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflo-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)butan-2-ol bis(2,2,2-trifloaxetat)

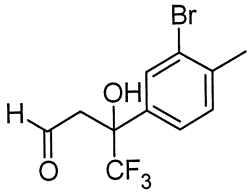


Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 14, bước 7, bằng cách sử dụng tetrahydro-2H-pyran-4-amin [Combi-Blocks, AM-1004] là vật liệu ban đầu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (br s, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,74 – 7,60 (m, 2H), 7,60 – 7,49 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 3,90 – 3,79 (m, 2H), 3,34 – 3,10 (m, 3H), 3,11 – 2,88 (m, 1H), 2,64 – 2,51 (m, 2H), 2,44 – 2,29 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,88 – 1,64 (m, 2H), 1,60 – 1,26 (m, 2H). LCMS cho $C_{23}H_{26}F_6N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 518,2; Được phát hiện: 518,2.

Ví dụ 18. 3-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-4,4,4-triflobutan-1,3-diol

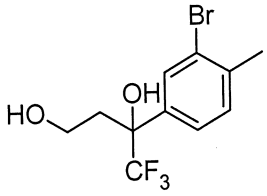


Bước 1. 3-(3-Bromo-4-metylphenyl)-4,4,4-triflo-3-hydroxybutanal



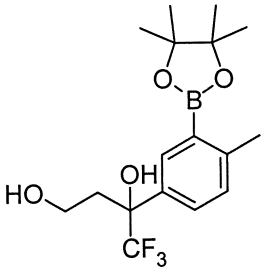
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 14, bước 6, bằng cách sử dụng 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)-1,1,1-triflopropan-2-ol (Ví dụ 14, Bước 3) là vật liệu ban đầu. LCMS cho $C_{11}H_{10}BrF_3O_2$ $(M)^+$: m/z = 310,0, 312,0; Được phát hiện: 310,0, 312,0.

Bước 2. 3-(3-Bromo-4-metylphenyl)-4,4,4-triflobutan-1,3-diol



Xử lý dung dịch chứa 3-(3-bromo-4-metylphenyl)-4,4,4-triflo-3-hydroxybutanal thô (0,280 g, 0,774 mmol) trong metanol (5,16 mL) ở 0°C với natri tetrahydroborat (0,062 ml, 1,55 mmol) và khuấy ở 0°C trong 30 phút. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, rửa bằng natri bicacbonat bão hòa (20 mL), và chiết với etyl axetat (30 mL). Tách lớp nước và chiết với etyl axetat bổ sung (30 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại với nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô tạo ra dầu thô. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng metyl tert-butyl ete (MTBE) trong các hexan (0% - 80%) thu được sản phẩm mong muốn (0,209 g, 86,4%) ở dạng dầu không màu. LCMS cho $C_{11}H_{12}BrF_3O_2Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 335,0, 337,0; Được phát hiện: 334,9, 336,9.

Bước 3. 4,4,4-Triflo-3-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl) butan-1,3-diol

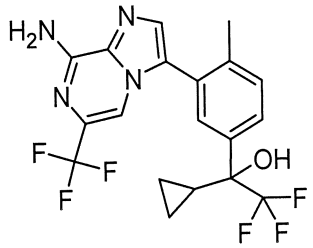


Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 1, bước 2, bằng cách sử dụng 3-(3-bromo-4-metylphenyl)-4,4,4-triflobutan-1,3-diol là vật liệu ban đầu. LCMS cho $C_{17}H_{28}BF_3NO_4$ $(M+NH_4)^+$: m/z = 378,2; Được phát hiện: 378,2.

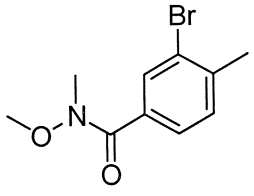
Bước 4. 3-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-4,4,4-triflobutan-1,3-diol

Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 1, bước 7, bằng cách sử dụng 4,4,4-triflo-3-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl) butan-1,3-diol và 3-bromo-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin (Ví dụ 4, Bước 6) làm các vật liệu ban đầu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (s, 1H), 7,68 – 7,53 (m, 5H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,59 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,62 – 3,40 (m, 1H), 3,28 – 3,16 (m, 1H), 2,43 – 2,30 (m, 1H), 2,29 – 2,23 (m, 1H), 2,22 (s, 3H). LCMS cho $C_{18}H_{17}F_6N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 435,1; Được phát hiện: 435,1.

Ví dụ 19. 1-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1-xyclopropyl-2,2,2-trifloetan-1-ol



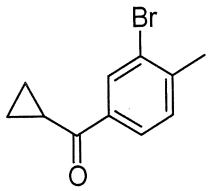
Bước 1. 3-Bromo-N-metoxy-N,4-dimetylbenzamit



Xử lý dung dịch chứa axit 3-bromo-4-metylbenzoic (2,50 g, 11,6 mmol) [Combi-Blocks, CA-5008] trong N,N-dimetylformamit (11,6 mL) ở 0°C với trietylamin (4,86 ml,

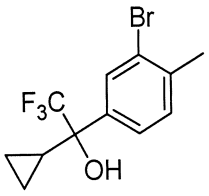
34,9 mmol) tiếp theo là O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (5,29 g, 14,0 mmol) và khuấy trong 5 phút. Xử lý hỗn hợp phản ứng với N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (1,35 mL, 15,1 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào hỗn hợp gồm natri bicacbonat bão hòa (75 mL) và nước (75 mL) và chiết với etyl axetat (200 mL). Tách lớp hữu cơ và rửa với HCl 1M (150 mL) và nước muối (50 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô tạo ra dầu màu nâu vàng. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng etyl axetat trong các hexan (0% - 40%) thu được sản phẩm mong muốn (2,80 g, 93,3%) ở dạng dầu không màu. LCMS cho $C_{10}H_{13}BrNO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 258,0, 260,0; Được phát hiện: 258,0, 260,0.

Bước 2. (3-Bromo-4-metylphenyl)(xyclopropyl)metanon



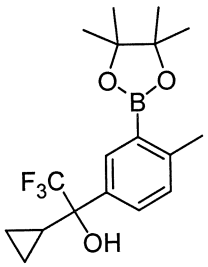
Xử lý từng giọt dung dịch chứa 3-bromo-N-metoxy-N,4-dimetylbenzamit (0,353 g, 1,37 mmol) trong tetrahydrofuran (5,47 mL) ở 0°C với xyclopropylmagie bromua (8,21 ml, 4,10 mmol) (0,5 M trong THF) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến 0°C, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung amomi clorua bão hòa (20 mL), và chiết với etyl axetat (50 mL) (thêm vài giọt nước vào để hòa tan toàn bộ các chất rắn). Tách lớp hữu cơ và rửa với nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô tạo ra dầu màu vàng. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng MTBE trong các hexan (0% - 30%) thu được sản phẩm mong muốn (0,313 g, 95,7%) ở dạng dầu không màu. LCMS cho $C_{11}H_{12}BrO$ $(M+H)^+$: m/z = 239,0, 241,0; Được phát hiện: 239,0, 241,0.

Bước 3. 1-(3-Bromo-4-metylphenyl)-1-xyclopropyl-2,2,2-trifloetan-1-ol



Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 1, bước 1, bằng cách sử dụng (3-bromo-4-metylphenyl)(xyclopropyl)metanon là vật liệu ban đầu. LCMS cho $C_{12}H_{11}BrF_3$ $(M-OH)^+$: m/z = 291,0, 293,0; Được phát hiện: 291,0, 293,0.

Bước 4. 1-Xyclopropyl-2,2,2-triflo-1-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)etan-1-ol



Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 1, bước 2, bằng cách sử dụng 1-(3-bromo-4-metylphenyl)-1-xyclopropyl-2,2,2-trifloetan-1-ol là vật liệu ban đầu. LCMS cho $C_{18}H_{25}BF_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 357,2; Được phát hiện: 357,1.

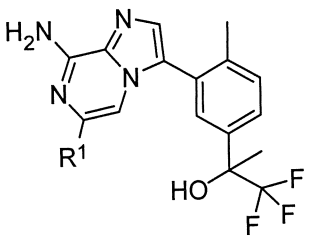
Bước 5. 1-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1-xyclopropyl-2,2,2-trifloetan-1-ol

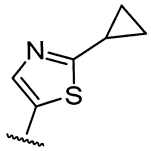
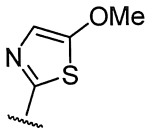
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 1, bước 7, bằng cách sử dụng 1-xyclopropyl-2,2,2-triflo-1-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)etan-1-ol và 3-bromo-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin (Ví dụ 4, Bước 6) làm các vật liệu ban đầu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (s, 1H), 7,72 – 7,62 (m, 4H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,82 – 1,62 (m, 1H), 0,89 – 0,72 (m, 1H), 0,65 – 0,48 (m, 1H), 0,44 – 0,31 (m, 1H), 0,31 – 0,17 (m, 1H). LCMS cho $C_{19}H_{17}F_6N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 431,1; Được phát hiện: 431,1.

Các ví dụ 20-21.

Các ví dụ 20-21 được liệt kê trong Bảng 1 được tổng hợp theo các quy trình tương tự với quy trình tổng hợp của Ví dụ 10.

Bảng 1.

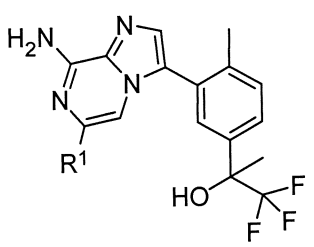


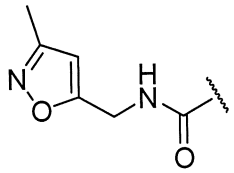
Ví dụ Số	Tên	R^1	LCMS $[M+H]^+$	Phổ NMR
20	2-(3-(8-amino-6-(2-xyclopropylthiazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol, TFA		460,1	
21	2-(3-(8-amino-6-(5-metoxythiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol, TFA		450,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 – 7,63 (m, 2H), 7,59 – 7,52 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (br s, 1H), 6,64 (br s, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,71 (s, 3H).

Ví dụ 22.

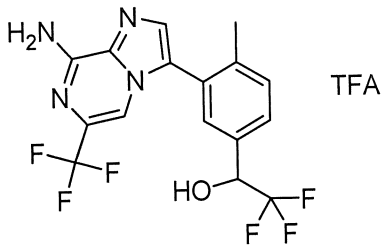
Ví dụ 22 được liệt kê trong Bảng 2 được tổng hợp theo các quy trình tương tự với quy trình tổng hợp của Ví dụ 9.

Bảng 2.

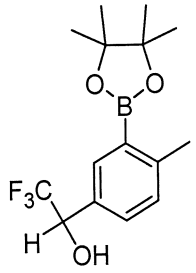


Ví dụ Số	Tên	R^1	LCMS [M+H]+	Phổ NMR
22	8-Amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-N-((3-metylisoxazol-5-yl)metyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit, TFA		475,2	

Ví dụ 23. Muối 1-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-2,2,2-trifloetan-1-ol trifloaxetat



Bước 1. 2,2,2-Triflo-1-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl) etan-1-ol

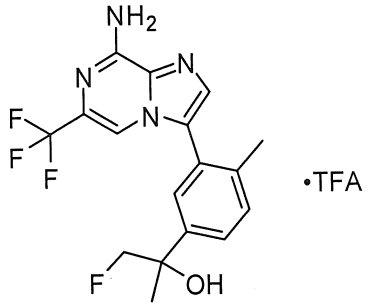


Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 1, bước 2, bằng cách sử dụng 1-(3-bromo-4-metylphenyl)-2,2,2-trifloetan-1-ol (Ví dụ 14, Bước 1) là vật liệu ban đầu. LCMS cho $C_{15}H_{21}BF_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 317,1; Được phát hiện: 317,1.

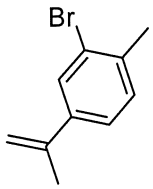
Bước 2. Muối 1-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-2,2,2-trifloetan-1-ol trifloaxetat

Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 1, bước 7, bằng cách sử dụng 2,2,2-triflo-1-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl) etan-1-ol và 3-bromo-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin (Ví dụ 4, Bước 6) làm các vật liệu ban đầu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (s, 1H), 7,66 (br s, 2H), 7,59 – 7,41 (m, 5H), 5,40 – 5,02 (m, 1H), 2,22 (s, 3H). LCMS cho $C_{16}H_{13}F_6N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 391,1; Được phát hiện: 391,1.

Ví dụ 24. Muối 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1-flopropan-2-ol trifloaxetat (hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân)

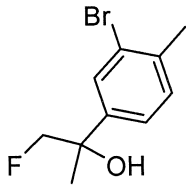


Bước 1. 2-Bromo-1-metyl-4-(prop-1-en-2-yl)benzen



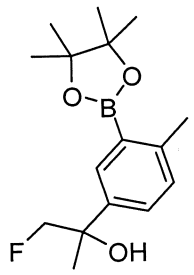
Thêm dung dịch kali tert-butoxit (1,0 M, 5,6 mL, 5,6 mmol) vào hỗn hợp được khuấy gồm metyltriphenylphosphoni bromua (2,0 g, 5,6 mmol) trong ete khan (20 mL). Khuấy hỗn hợp màu vàng tạo thành trong 1 giờ, sau thời gian đó, thêm từng giọt dung dịch chứa 1-(3-bromo-4-metylphenyl)etan-1-on (1,0 g, 4,7 mmol, Combi-Blocks) trong ete khan (10,0 mL) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm và sau đó cho đi qua đệm Celite® và rửa với các hexan. Loại bỏ dung môi khỏi dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng các hexan là dung môi rửa giải thu được sản phẩm ở dạng dầu không màu (0,50 g, 51%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Bước 2. 2-(3-Bromo-4-metylphenyl)-1-flopropan-2-ol (hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân)



Thêm nước (2,0 mL) và Selectfluor® (0,342 g, 0,966 mmol) vào dung dịch chứa 2-bromo-1-metyl-4-(prop-1-en-2-yl)benzen (0,170 g, 0,805 mmol) trong MeCN (10 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng đến 80°C trong 5 phút. Loại bỏ axetonitril *trong chân không* và cho hỗn hợp phản ứng thô phân bố giữa DCM và nước. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien EtOAc từ 0-30% trong các hexan thu được sản phẩm ở dạng dầu không màu (170 mg, 87%). LCMS tính được cho $C_{10}H_{11}BrF$ $(M-H_2O+H)^+$: m/z = 229,0, được phát hiện: 229,0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,56 – 4,30 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,59 (d, J = 2,0 Hz, 3H).

Bước 3. 1-Flo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol (hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân)



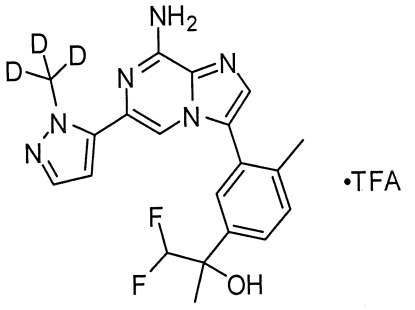
Nạp 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-1-flopropan-2-ol (168 mg, 0,680 mmol), bis(pinacolato)dibo (207 mg, 0,816 mmol), và kali axetat (0,220 g, 2,24 mmol) vào lọ nhỏ có thể đóng kín và thay thế môi trường không khí trong lọ nhỏ bằng nitơ. Thêm tetrahydrofuran (2,5 mL) vào và khử khí hỗn hợp này với nitơ trong 5 phút. Thêm Bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (19 mg, 0,027 mmol) vào và khử khí hỗn hợp này lần nữa trong 5 phút. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong bể dầu được giữ ở nhiệt độ 120°C trong 1,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc và nước đã khử ion, sau đó lọc qua Celite®. Tách các lớp dịch lọc và chiết lớp nước lại với etyl axetat. Rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại với nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô thu được sản

phẩm, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. LCMS tính được cho $C_{16}H_{23}BFO_2$ $(M-H_2O+H)^+$: m/z = 277,2, được phát hiện: 277,1.

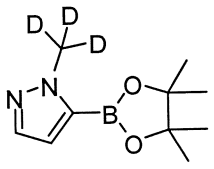
Bước 4. Muối 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1-flopropan-2-ol trifloaxetat (hỗn hợp raxemic được điều chế)

Nạp 1-flo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl) propan-2-ol (0,050 g, 0,10 mmol), 3-bromo-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin (Ví dụ 4, Bước 6; 43,0 mg, 0,153 mmol), THF (2,0 mL), và dung dịch K_2CO_3 (1,0 M, 0,41 mL, 0,41 mmol) vào lọ nhỏ có thể chiếu xạ vi sóng. Khử khí hỗn hợp phản ứng bằng khí N_2 và gia nhiệt trong lò vi sóng đến 120°C trong 20 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với MeCN và MeOH và lọc. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC-MS điều chế (pH = 2) và làm đông dung môi rửa giải và làm khô lạnh thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu trắng (14 mg, 28%). LCMS tính được cho $C_{17}H_{17}F_4N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 369,1, được phát hiện: 369,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 (s, 1H), 7,65 (br s, 2H), 7,59 – 7,54 (m, 2H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 47,9 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,47 (d, J = 1,8 Hz, 3H).

Ví dụ 25. Muối 2-(3-(8-amino-6-(1-(metyl-d_3)-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ)



Bước 1. 1-(Metyl-d_3)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol



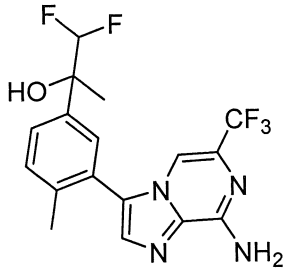
Sản phẩm nêu tại đề mục được điều chế thông qua phương pháp được mô tả trong tài liệu: *J. Label Compd. Radiopharm* 2012, 55, 467-469 với sự cải biến là 1H-pyrazol và iodometan-d_3 được sử dụng làm các vật liệu ban đầu. Thêm n-butyllithi (1,6 M trong các

hexan, 8,08 mL, 12,9 mmol) trong 2 phút vào hỗn hợp được khuấy gồm 1H-pyrazol (0,800 g, 11,8 mmol, Aldrich) trong THF (23,5 mL) ở 0°C trong môi trường khí nitơ. Sau đó thêm iodometan-d_3 (1,87 g, 12,9 mmol, Aldrich) vào, làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 23 giờ. Sau đó làm nguội hỗn hợp phản ứng đến 0°C và thêm n-butyllithi (1,6 M trong các hexan, 8,81 mL, 14,1 mmol) vào. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng trong một giờ, sau đó làm nguội đến -78°C. Thêm 2-Isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (3,59 mL, 17,6 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 15 phút, sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Thêm NH_4Cl bão hòa (90 mL) vào và chiết hỗn hợp này bằng DCM (350 mL và 2 x 100 mL). Gộp các dịch chiết hữu cơ lại, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn, chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp.

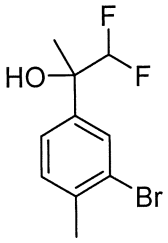
Bước 2. Muối 2-(3-(8-amino-6-(1-(metyl-d_3)-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ)

Nạp chất đồng phân riêng lẻ của 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (0,100 g, 0,252 mmol, từ Ví dụ 29, Bước 3), 1-(metyl-d_3)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (159 mg, 0,755 mmol) và THF (2,0 mL) vào lọ nhỏ. Khử khí hỗn hợp này và thêm dung dịch K_2CO_3 1,0 M (0,63 mL, 0,63 mmol) vào. Khử khí lại hỗn hợp phản ứng và thêm sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan (0,041 g, 0,050 mmol) vào. Gia nhiệt phản ứng đến 90°C trong 4 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC-MS điều chế (pH = 2). LCMS tính được cho $C_{20}H_{18}D_3F_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 402,2, được phát hiện: 402,1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (s, 1H), 7,58 – 7,53 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,98 (t, J = 56,0 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO-d_6) δ -74,66 (s), -129,27 (dd, J = 56,1, 30,1 Hz).

Các ví dụ 26 và 27. 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (Các chất đồng phân đối ảnh 1-2)

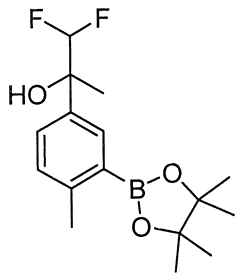


Bước 1. 2-(3-Bromo-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol



Thêm lần lượt (bromodiflometyl)trimetylsilan (5,1 ml) (Combi-Blocks, QC-0668) và triphenylphosphin (4,6 g, 17 mmol) vào dung dịch chứa 1-(3-bromo-4-metylphenyl)etan-1-on (3,1 g, 15 mmol) trong axetonitril khan (15 mL). Sau đó thêm từng giọt 1,3-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon (3,5 ml, 29 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Với bình cầu phản ứng trong bể nước ở nhiệt độ trong phòng, thêm từng giọt dung dịch KOH trong nước (15 ml, 45 mmol, 3,0 M) vào. Bỏ bể, và khuấy nhanh hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ. Lần nữa với bình cầu phản ứng lần nữa trong bể nước ở nhiệt độ trong phòng, thêm dung dịch HCl trong nước (15 ml, 30 mmol, 2,0 M) vào. Chiết hỗn hợp này bằng MTBE (3 x 30 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế thông qua sắc ký silica gel (MTBE 5-25%/các hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng dầu màu vàng nhạt (3,2 g, 73%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,67 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,28 (s, 1H), 1,63 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -129,39 (dd, *J* = 280, 56 Hz, 1F), -130,48 (dd, *J* = 280, 57 Hz, 1F).

Bước 2. 1,1-Diflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl) propan-2-ol



Khử khí hỗn hợp gồm 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (0,50 g, 1,8 mmol), bis(pinacolato)dibo (0,55 g, 2,2 mmol), kali axetat (0,59 g, 6,0 mmol), và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (51 mg, 0,072 mmol) trong THF (7,2 mL) trong 5 phút với N_2. Gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng ở 135°C trong 20 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc và lọc qua Celite®, rửa bằng EtOAc. Rửa dịch lọc với nước và sau đó là nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế thông qua sắc ký silica gel (MTBE 10-34%/các hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng dầu trong (0,63 g, 93%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,75 (t, J = 57 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,27 (s 1H), 1,65 (s, 3H), 1,34 (s, 12H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -129,71 (dd, J = 280, 56 Hz, 1F), -130,76 (dd, J = 280, 57 Hz, 1F). LCMS cho $C_{16}H_{22}BF_2O_2$ $(M\text{-}OH)^+$: tính được m/z = 295,2; phát hiện được 295,1.

Bước 3. 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (Các chất đồng phân 1-2)

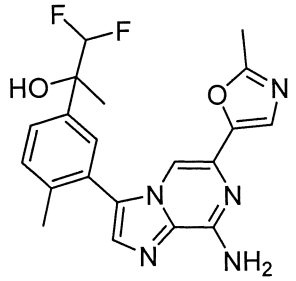
Khử khí bằng N_2 hỗn hợp gồm 3-bromo-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin (Ví dụ 4, Bước 6; 0,13 g, 0,46 mmol), sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan (76 mg, 0,093 mmol), 1,1-diflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol (0,19 g, 0,51 mmol), THF (7,8 mL), và K_2CO_3 1,0 M (trong nước) (0,93 ml, 0,93 mmol) trong 5 phút và sau đó gia nhiệt đến 80°C trong 4 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (10 mL) và chiết với EtOAc (3 x 8 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại với nước muối (15 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế qua HPLC điều chế trên Cột C-18 (pH = 10, MeCN 32–52%/NH_4OH 0,1% (trong nước) trong 5 phút, 60 mL/phút) thu được sản phẩm raxemic (65 mg). Tinh chế bằng HPLC bất đối xứng trên cột AD (hexan 30%/iPrOH (Et_2NH 0,1%), 17 mL/phút) thu được sản phẩm của Ví dụ 26 ở dạng chất rắn màu trắng

(chất đồng phân rửa giải thứ nhất, t_R = 25,0 phút, 24 mg, 13%) và Ví dụ 27 ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (chất đồng phân rửa giải thứ hai, t_R = 28,2 phút, 28 mg, 16%).

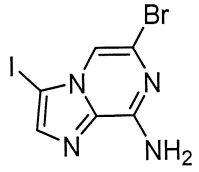
Ví dụ 26 (Chất đồng phân 1): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 (s, 1H), 7,66 (br s, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,99 (s, 1 H) 5,98 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -66,87 (s, 3F), -128,74 (dd, *J* = 270, 56 Hz, 1F), -129,82 (dd, *J* = 270, 56 Hz, 1F). LCMS cho $C_{17}H_{16}F_5N_4O_2$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 387,1; phát hiện được 387,1.

Ví dụ 27 (Chất đồng phân 2): ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 (s, 1H), 7,65 (br s, 2H), 7,59 – 7,56 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,98 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO-d_6) δ -66,87 (s, 3F), -129,04 (dd, *J* = 270, 56 Hz, 1F), -129,72 (dd, *J* = 270, 56 Hz, 1F). LCMS cho $C_{17}H_{16}F_5N_4O$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 387,1; phát hiện được 387,1.

Ví dụ 28. 2-(3-(8-amino-6-(2-metyloxazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol

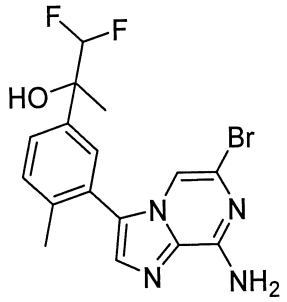


Bước 1. 6-Bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin



Gia nhiệt huyền phù chứa 6,8-dibromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pyrazin (539 mg, 1,34 mmol) trong NH_4OH đặc (trong nước) (10 mL) đến 150°C trong 15 phút trong lò vi sóng. Sau khi làm lạnh đến 0°C, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước lạnh và lọc. Sau đó rửa chất rắn được gom lại với nước lạnh thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (356 mg, 79%). LCMS cho $C_6H_5BrIN_4$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 338,9, 340,9; phát hiện được 338,8, 340,9.

Bước 2. 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol



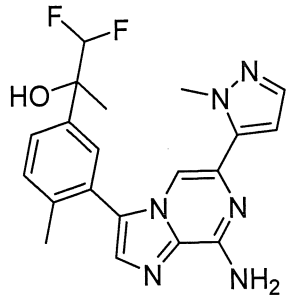
Khử khí bằng N_2 hỗn hợp gồm 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin (0,12 g, 0,35 mmol), 1,1-diflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl) propan-2-ol (0,13 g, 0,35 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (24 mg, 0,021 mmol), EtOH (5,0 mL), và Na_2CO_3 2,0 M (trong nước) (0,35 mL, 0,70 mmol) trong 5 phút. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong lò phản ứng vi sóng ở 130°C trong 2 x 30 phút. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước và chiết với EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại với nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế thông qua sắc ký silica gel (EtOAc 20-80%/DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng chất rắn màu vàng (0,14 g). LCMS cho $C_{16}H_{16}BrF_2N_4O$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 397,0, 399,0; phát hiện được 397,0, 399,0.

Bước 3. 2-(3-(8-amino-6-(2-metyloxazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl) -1,1-diflopropan-2-ol

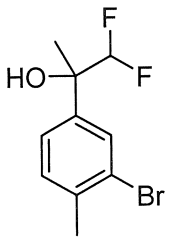
Nạp 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (8 mg, 0,02 mmol), sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino) feroxen]paladi (II) diclometan (3 mg, 4 µmol), và 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)oxazol (13 mg, 0,060 mmol) vào lọ nhỏ 1-dram. Thêm THF (0,4 mL) và sau đó là K_2CO_3 1,0 M (trong nước) (50 µL, 0,050 mmol) vào. Khử khí nhanh hỗn hợp phản ứng bằng khí N_2 và sau đó gia nhiệt ở 80°C trong 12 giờ. Ngừng gia nhiệt, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 ngày. Lọc hỗn hợp phản ứng qua nút Celite® và Na_2SO_4 và sau đó cô. Tinh chế qua HPLC điều chế trên Cột C-18 (pH = 10, MeCN 26–46%/NH_4OH 0,1% (trong nước) trong 5 phút, 60 mL/phút) thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (2,4 mg, 30%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (br

s, 2H), 7,27 (s, 1H), 5,99 (t, J = 56,0 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,55 (s, 3H). LCMS cho $C_{20}H_{20}F_2N_5O_2$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 400,2; phát hiện được 400,2.

Ví dụ 29. Muối 2-(3-(8-amino-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol 1.2 trifloaxetat (Chất đồng phân 1)



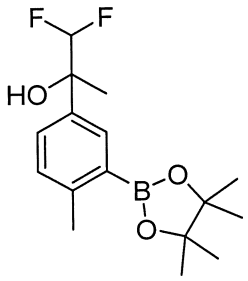
Bước 1. 2-(3-Bromo-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (chất đồng phân rửa giải thứ nhất)



Thêm lần lượt (bromodiflometyl)trimetylsilan (17 mL) (Combi-Blocks, QC-0668) và triphenylphosphin (22 g, 85 mmol) vào dung dịch chứa 1-(3-bromo-4-metylphenyl)etan-1-on (15 g, 70 mmol) (Combi-Blocks, SH-5880) trong axetonitril khan (70 mL). Sau đó thêm từng giọt 1,3-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon (3,5 mL, 29 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Với bình cầu phản ứng trong bể nước ở nhiệt độ trong phòng, thêm từng giọt KOH trong nước (70 mL, 210 mmol, 3,0 M) vào thông qua phễu bổ sung. Bỏ bể, và khuấy nhanh hỗn hợp phản ứng trong 1,5 giờ. Lần nữa với bình cầu phản ứng trong bể nước ở nhiệt độ trong phòng, thêm từ từ dung dịch HCl trong nước (70 mL, 140 mmol, 2,0 M) vào thông qua phễu bổ sung. Sau đó chiết hỗn hợp này với MTBE (3 x 125 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế thông qua sắc ký silica gel (gradien theo bước: MTBE 5%, sau đó là 19%/các hexan) thu được hợp chất raxemic ở dạng dầu màu vàng (17 g). Tinh chế thông qua HPLC điều chế bất đối xứng trên cột Phenomenx Lux Amylose-1 (EtOH 5%/các hexan, 18 mL/phút) thu được hợp chất nêu tại đề mục, hợp chất này là chất

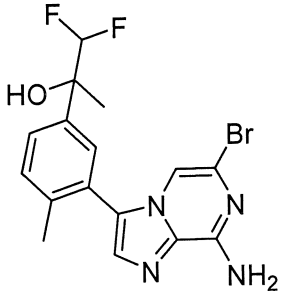
đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất (t_R = 8,9 phút), ở dạng dầu màu vàng nhạt (7,1 g, 38%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,67 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,24 (s, 1H), 1,63 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -129,40 (dd, *J* = 280, 56 Hz, 1F), -130,49 (dd, *J* = 280, 57 Hz, 1F).

Bước 2. 1,1-Diflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl) propan-2-ol (Chất đồng phân 1)



Khử khí trong 5 phút bằng N_2 hỗn hợp gồm 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (chất đồng phân rửa giải thứ nhất) (0,50 g, 1,8 mmol), bis(pinacolato)dibo (0,55 g, 2,2 mmol), kali axetat (0,58 g, 5,9 mmol), và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (50 mg, 0,072 mmol) trong THF (2,5 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng ở 135°C trong 20 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc và lọc qua Celite®, rửa bằng EtOAc. Rửa dịch lọc với nước và sau đó là nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế thông qua sắc ký silica gel (EtOAc 1-5%/các hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng dầu trong (0,53 g, 79%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,74 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,28 (s, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,34 (s, 12H). LCMS cho $C_{16}H_{22}BF_2O_2$ $(M\text{-}OH)^+$: tính được m/z = 295,2; phát hiện được 295,1.

Bước 3. 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (Chất đồng phân 1)

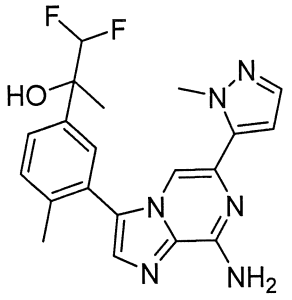


Khử khí trong 5 phút bằng N_2 hỗn hợp gồm 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin (1,21 g, 3,56 mmol), 1,1-diflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol (Chất đồng phân 1) (1,10 g, 3,56 mmol), THF (17,8 mL), và K_2CO_3 1,0 M (trong nước) (10,7 mL, 10,7 mmol) trước khi thêm sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan (581 mg, 0,711 mmol) vào. Khử khí hỗn hợp này lần nữa trong 2 phút bằng N_2. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong lọ nhỏ được đóng kín ở 80°C qua đêm. Bỏ lớp nước, và cô lớp hữu cơ. Tinh chế thông qua silica gel (EtOAc 50-100%/các hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (1,15 g, 81%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 (s, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 3H), 7,49 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,97 (t, J = 56 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,53 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -129,26 (dd, J = 280, 56 Hz, 1F), -130,28 (dd, J = 280, 57 Hz, 1F). LCMS cho $C_{16}H_{16}BrF_2N_4O$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 397,0, 399,0; phát hiện được 397,0, 399,0.

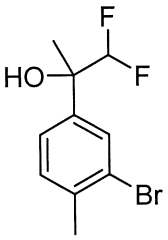
Bước 4. 2-(3-(8-amino-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol, 1,2TFA (Chất đồng phân 1)

Nạp 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (Chất đồng phân 1) (0,87 g, 2,2 mmol), sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan (0,36 g, 0,44 mmol), và pinacol este của axit 1-metyl-1*H*-pyrazol-5- boronic (1,4 g, 6,6 mmol) vào lọ nhỏ. Thêm THF (5,0 mL) và sau đó là K_2CO_3 1,0 M (trong nước) (5,5 mL, 5,5 mmol) vào. Khử khí nhanh hỗn hợp phản ứng bằng khí N_2 và sau đó gia nhiệt ở 80°C trong 12 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua nút Celite® và Na_2SO_4 và sau đó cô. Tinh chế qua HPLC điều chế trên Cột C-18 (pH = 2, MeCN 12–30%/TFA 0,1% (trong nước) trong 5 phút, 60 mL/phút) thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,46 g, 40%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (s, 1H), 7,67 (br s, 2H), 7,57 – 7,53 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,97 (t, J = 56 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO-d_6) δ -74,56 (s), -128,94 (dd, J = 270, 56 Hz), -129,58 (dd, J = 270, 56 Hz). LCMS cho $C_{20}H_{21}F_2N_6O$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 399,2; phát hiện được 399,1.

Ví dụ 30. 2-(3-(8-amino-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (Chất đồng phân 2)

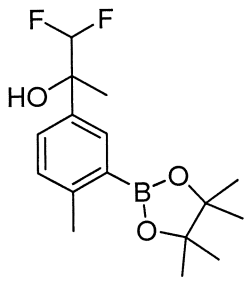


Bước 1. 2-(3-Bromo-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (Chất đồng phân 2)



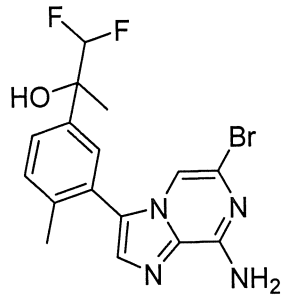
Hợp chất nêu tại đề mục được tổng hợp theo quy trình thử nghiệm tương tự với quy trình tổng hợp của Ví dụ 29, Bước 1. Tinh chế hợp chất raxemic thông qua HPLC điều chế bất đối xứng trên cột Phenomenx Lux Amylose-1 (EtOH 5%/các hexan, 18 mL/phút) thu được hợp chất nêu tại đề mục, hợp chất này là đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai (t_R = 11,6 phút; Chất đồng phân 2). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,67 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (s, 1H), 1,63 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -129,39 (dd, *J* = 280, 56 Hz), -130,48 (dd, *J* = 280, 57 Hz).

Bước 2. 1,1-Diflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl) propan-2-ol (Chất đồng phân 2)



Hợp chất nêu tại đề mục được tổng hợp theo quy trình thử nghiệm tương tự với quy trình của Ví dụ 29, Bước 2, thay thế 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (Chất đồng phân 2) cho 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (Chất đồng phân 1). LCMS cho $C_{16}H_{22}BF_2O_2$ $(M\text{-}OH)^+$: tính được m/z = 295,2; phát hiện được 295,1.

Bước 3. 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (Chất đồng phân 2)



Hợp chất nêu tại đề mục được tổng hợp theo quy trình thử nghiệm tương tự với quy trình của Ví dụ 28, Bước 2, thay thế 1,1-diflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol (Chất đồng phân 2) cho 1,1-diflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol (Chất đồng phân 1). LCMS cho $C_{16}H_{16}BrF_2N_4O$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 397,0, 399,0; phát hiện được 397,0, 399,0.

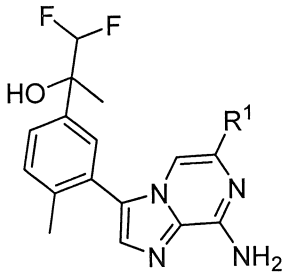
Bước 4. 2-(3-(8-amino-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (Chất đồng phân 2)

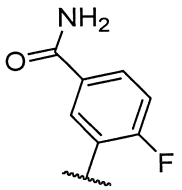
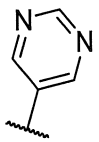
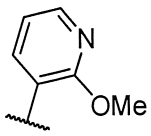
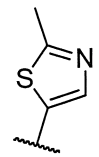
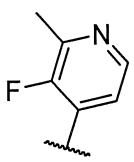
Hợp chất nêu tại đề mục được tổng hợp theo quy trình thử nghiệm tương tự với quy trình của Ví dụ 29, Bước 4, thay thế 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (Chất đồng phân 2) cho 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (Chất đồng phân 1). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 (s, 1H), 7,56 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,25 (br s, 2H), 6,40 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,97 (t, J = 56 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H) 4,04 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,53 (s, 3H). LCMS cho $C_{20}H_{21}F_2N_6O$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 399,2; phát hiện được 399,2.

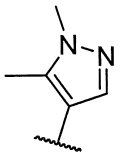
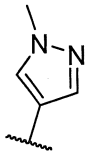
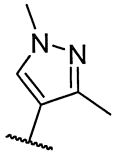
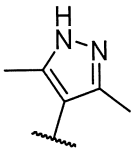
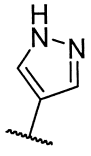
Các ví dụ 31 đến 48, 100, 106 và 108.

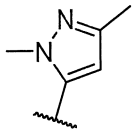
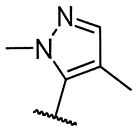
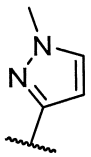
Các ví dụ 31 đến 48, 100, 106 và 108, được tổng hợp theo các quy trình tương tự với các quy trình được trình bày trong Ví dụ 28, Bước 3 (Phương pháp A); Ví dụ 29, Bước 4 (Phương pháp B); hoặc Ví dụ 30, Bước 4 (Phương pháp C). Dữ liệu được liệt kê trong Bảng 3.

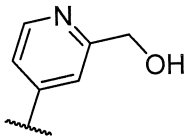
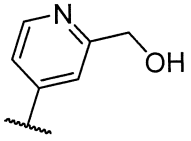
Bảng 3.

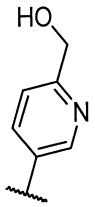
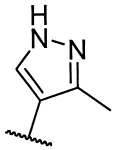


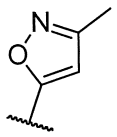
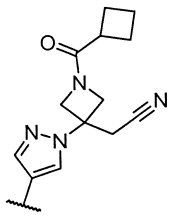
Ví dụ Số	Tên	R^1	Phương pháp	LCMS $[M+H]^+$	Phổ NMR
31	3-(8-amino-3-(5-(1,1-diflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)-4-flobenzamit		**A**	456,1	
32	2-(3-(8-amino-6-(pyrimidin-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol		**A**	397,1	
33	2-(3-(8-amino-6-(2-metoxypyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol		**A**	426,1	
34	2-(3-(8-amino-6-(2-metylthiazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol		**A**	416,2	
35	2-(3-(8-amino-6-(3-flo-2-metylpyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol		**A**	428,3	

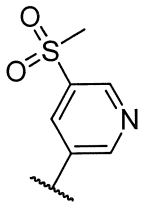
Ví dụ Số	Tên	R^1	Phương pháp	LCMS $[M+H]^+$	Phổ NMR
36	2-(3-(8-amino-6-(1,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (chất đồng phân 1)		**B**	413,1	
37	2-(3-(8-amino-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (chất đồng phân 1)		**B**	399,1	
38	2-(3-(8-amino-6-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (chất đồng phân 1)		**B**	413,2	
39	2-(3-(8-amino-6-(3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (chất đồng phân 1)		**B**	413,1	
40	2-(3-(8-amino-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (chất đồng phân 1)		**B**	385,1	

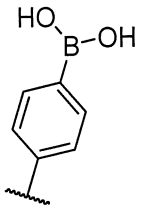
Ví dụ Số	Tên	R^1	Phương pháp	LCMS $[M+H]^+$	Phổ NMR
41	2-(3-(8-amino-6-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (chất đồng phân 1)		**B**	413,2	
42	2-(3-(8-amino-6-(1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (chất đồng phân 1)		**B**	413,1	
43	2-(3-(8-amino-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (chất đồng phân 1)		**B**	399,1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,59 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,99 (t, *J* = 55,9 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,54 (s, 3H).

Ví dụ Số	Tên	R^1	Phương pháp	LCMS $[M+H]^+$	Phổ NMR
44	2-(3-(8-amino-6-(2-(hydroxymetyl)pyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (chất đồng phân 1)		**B**	426,1	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,59 – 7,57 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,00 (t, J = 56 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,56 (s, 3H).
45	2-(3-(8-amino-6-(2-(hydroxymetyl)pyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (chất đồng phân 2)		**C**	426,1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,98 (s biểu kiến, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 5,3, 1,8 Hz, 1H), 7,62 – 7,54 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,00 (t, J = 56,0 Hz, 2H), 5,98 (br s, 1H) 5,41 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,56 (s, 3H).

Ví dụ Số	Tên	R^1	Phương pháp	LCMS $[M+H]^+$	Phổ NMR
46	2-(3-(8-amino-6-(6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol trifloaxetat (chất đồng phân 1)		**B**	426,5	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 2H), 7,46 (d biểu kiến, J = 8,6 Hz, 3H), 5,99 (t, J = 56 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,55 (s, 3H).
47	2-(3-(8-amino-6-(3-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol, 1,2TFA (chất đồng phân 1)		**B**	399,1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 – 7,53 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,97 (t, J = 56,0 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H) 2,32 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO-d_6) δ -74,10 (s), -128,91 (dd, J = 270, 56 Hz), -129,58 (dd, J = 270, 56 Hz).

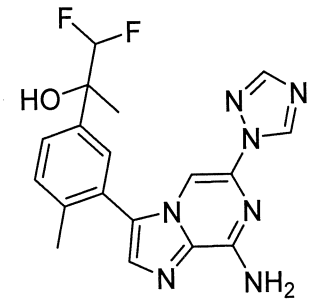
Ví dụ Số	Tên	R^1	Phương pháp	LCMS $[M+H]^+$	Phổ NMR
48	2-(3-(8-amino-6-(3-metylisoxazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol trifloaxetat (chất đồng phân 1)		**B**	400,1	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (br s, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,98 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,55 (s, 3H).
100	2-(3-(4-(8-amino-3-(5-(1,1-diflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(xyclobutancarbonyl)azetidin-3-yl)axetonitril		**B***	561,2	

Ví dụ Số	Tên	R^1	Phương pháp	LCMS $[M+H]^+$	Phổ NMR
106	2-(3-(8-amino-6-(5-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-difloropropan-2-ol		**B**	474,1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,36 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,75 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38 (br s, 2H), 5,99 (t, J = 56 Hz, 2H), 5,97 (s, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,56 (s, 3H). ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO-d_6) δ -73,4, -129,25 (d biểu kiến, J = 56 Hz), -129,27 (d biểu kiến, J = 56 Hz).

Ví dụ Số	Tên	R^1	Phương pháp	LCMS $[M+H]^+$	Phổ NMR
108	muối trifloaxetat của axit (4-(8-amino-3-(5-(1,1-diflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)phenyl) boronic (1,3TFA:1 phân tử Ví dụ 108)		**B**	439,1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,78 (d biểu kiến, J = 8,3 Hz, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,61 – 7,56 (m, 2H), 7,50 – 7,44 (m, 1H), 6,00 (t, J = 56 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,56 (s, 3H). ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO-d_6) δ -74,31 (s), -128,9 (dd, J = 270, 57 Hz), -129,6 (dd, J = 270, 56 Hz)

B* chỉ quá trình tạo dẫn xuất sau tạo cặp suzuki được mô tả (Khử bảo vệ và hoặc chụp bằng các axit clorua hoặc các sulfonyl clorua).

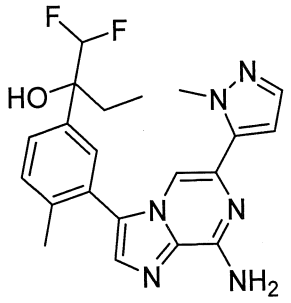
Ví dụ 49. 2-(3-(8-amino-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol



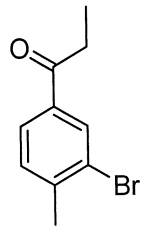
Gia nhiệt hỗn hợp gồm 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (từ Ví dụ 28, Bước 1) (9 mg, 0,02 mmol), 1,2,4-triazol (5 mg, 0,07 mmol), và Cs_2CO_3 (22 mg, 0,07 mmol) trong NMP (62 µL) ở 110°C trong 2 giờ và sau đó ở 120°C trong 3,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với MeOH và lọc. Tinh chế qua HPLC điều chế trên Cột C-18 (pH = 10, MeCN 30–41%/NH_4OH 0,1% (trong

nước) trong 5 phút, 60 mL/phút) thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (1 mg, 10%). LCMS cho $C_{18}H_{18}F_2N_7O$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 386,2; phát hiện được 386,1.

Ví dụ 50. 2-(3-(8-amino-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflobutan-2-ol trifloaxetat

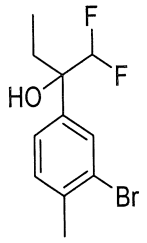


Bước 1. 1-(3-Bromo-4-metylphenyl)propan-1-on



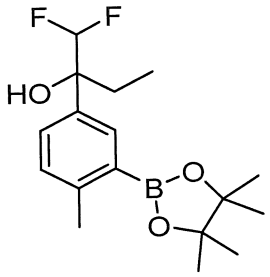
Thêm từng giọt etylmagie bromua trong THF (4,2 mL, 4,2 mmol, 1,0 M) vào dung dịch chứa 3-bromo-*N*-metoxy-*N*,4-dimetylbenzamit (0,36 g, 1,4 mmol) trong THF (5,6 mL) ở 0°C. Bỏ bể 0°C, và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng một lần nữa đến 0°C, và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung NH_4Cl bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (3 lần). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế thông qua sắc ký silica gel (EtOAc 1-15%/các hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (0,29 g, 92%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,96 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Bước 2. 2-(3-Bromo-4-metylphenyl)-1,1-diflobutan-2-ol



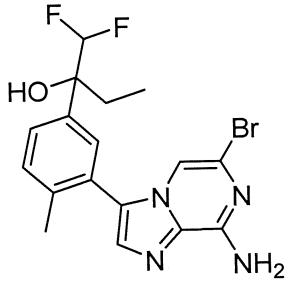
Hợp chất nêu tại đề mục được tổng hợp theo quy trình thử nghiệm tương tự với quy trình của các Ví dụ 26 và 27, Bước 1, thay thế 1-(3-bromo-4-metylphenyl)propan-1-on cho 1-(3-bromo-4-metylphenyl)etan-1-on. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,32 – 7,22 (m, 2H), 5,70 (t, J = 56 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,15 (s, 1H), 2,09 – 1,89 (m, 2H), 0,81 (t, J = 7,5 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -129,89 (dd, J = 280, 56 Hz), -131,16 (dd, J = 280, 56 Hz).

Bước 3. 1,1-Diflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)butan-2-ol



Hợp chất nêu tại đề mục được tổng hợp theo quy trình thử nghiệm tương tự với quy trình của các Ví dụ 26-27, Bước 2, thay thế 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-1,1-diflobutan-2-ol cho 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol. LCMS cho $C_{17}H_{24}BF_2O_2$ $(M\text{-}OH)^+$: tính được m/z = 309,2; phát hiện được 309,2.

Bước 4. 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflobutan-2-ol

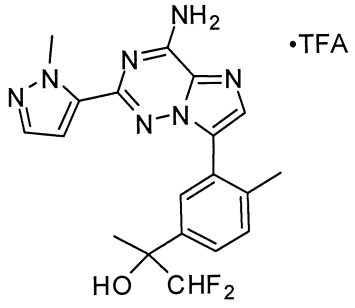


Hợp chất nêu tại đề mục được tổng hợp theo quy trình thử nghiệm tương tự với quy trình của Ví dụ 28, Bước 2, thay thế 1,1-diflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)butan-2-ol cho 1,1-diflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol. LCMS cho $C_{17}H_{18}BrF_2N_4O$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 411,1, 413,1; phát hiện được 411,0, 413,1.

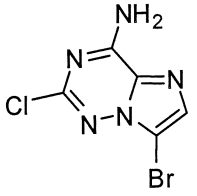
Bước 5. 2-(3-(8-amino-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflobutan-2-ol trifloaxetat

Hợp chất nêu tại đề mục được tổng hợp theo quy trình thử nghiệm tương tự với quy trình của Ví dụ 29, Bước 4, thay thế 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflobutan-2-ol cho 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (Chất đồng phân 1). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,74 (s, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 7,47 – 7,41 (m, 3H), 7,40 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,03 (t, J = 56 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 – 1,91 (m, 1H), 1,91 – 1,79 (m, 1H), 0,71 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74,29 (s), -128,57 (dd, J = 270, 56 Hz), -130,62 (dd, J = 270, 56 Hz). LCMS cho $C_{21}H_{23}F_2N_6O$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 413,2; phát hiện được 413,2.

Ví dụ 51. Muối 2-(3-(4-Amino-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)imidazo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ)

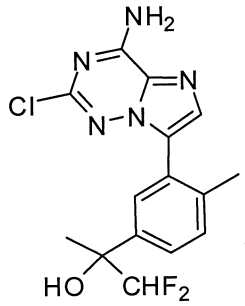


Bước 1. 7-Bromo-2-cloimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



Khuấy hỗn hợp gồm 7-bromo-2,4-dicloimidazo[2,1-*f*][1,2,4]triazin (96 mg, 0,358 mmol, được điều chế như được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO2016183094) trong amoniac (2M/EtOH) (3 ml, 6,00 mmol) và THF (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và loại bỏ các chất bay hơi *trong chân không*. Rửa phần cặn này với ete, lọc, và làm khô trong không khí thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng chất rắn màu tím (79 mg, 89%). LCMS tính được cho $C_5H_4BrClN_5$ $(M+H)^+$: m/z = 247,9, được phát hiện: 247,9.

Bước 2. 2-(3-(4-Amino-2-cloimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol



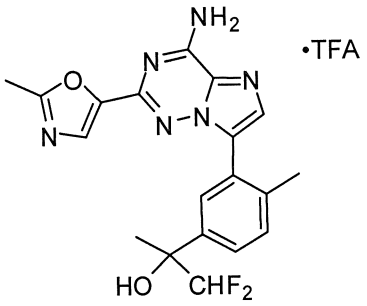
Phun N_2 trong 5 phút vào hỗn hợp gồm 7-bromo-2-cloimidazo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amin (55 mg, 0,22 mmol), 1,1-diflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol (chất đồng phân 1) (từ Ví dụ 29, Bước 2) (90 mg, 0,29 mmol), $PdCl_2$(dppf) (24,3 mg, 33 µmol), và kali cacbonat (1M/H_2O, 0,55 ml, 0,55 mmol) trong dioxan (3 ml) và gia nhiệt đến 80°C qua đêm. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa nước và EtOAc, và tách các lớp. Chiết lớp nước với EtOAc và rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại với nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế cặn này bằng sắc ký nhanh (EtOAc 0-100%/các hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (45 mg, 58%). LCMS tính được cho $C_{15}H_{15}ClF_2N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 354,1, được phát hiện: 354,0.

Bước 3. Muối 2-(3-(4-Amino-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol trifloaxetat (Chất đồng phân 1)

Phun N_2 trong 5 phút vào hỗn hợp gồm 2-(3-(4-amino-2-cloimidazo[2,1-*f*][1,2,4] triazin-7-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (45 mg, 0,13 mmol), 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (79 mg, 0,38 mmol), sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (20,8 mg, 25 µmol), và natri cacbonat (1M/H_2O, 0,38 ml, 0,38 mmol) trong dioxan (3,0 ml) và gia nhiệt đến 130°C trong lò vi sóng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc, lọc qua nút celite®, và cô. Hòa tan cặn này trong MeOH và

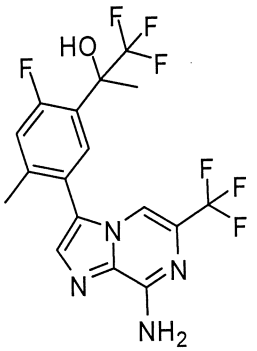
tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2) thu được hợp chất nêu tại đề mục (15 mg, 30%). LCMS tính được cho $C_{19}H_{20}F_2N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 400,2, được phát hiện: 400,2.

Ví dụ 52. Muối 2-(3-(4-Amino-2-(2-metyloxazol-5-yl)imidazo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ)

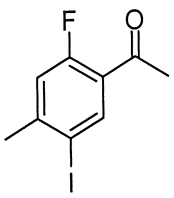


Hợp chất này được tổng hợp theo quy trình được mô tả cho Ví dụ 51, bằng cách sử dụng 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)oxazol thay cho 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol trong Bước 3. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,42 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,99 (t, *J* = 56,0 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,56 (s, 3H). LCMS tính được cho $C_{19}H_{19}F_2N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 401,2, được phát hiện: 401,1.

Ví dụ 53. 2-(5-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-2-flo-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol

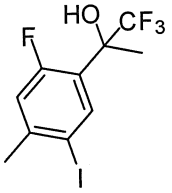


Bước 1. 1-(2-flo-5-iodo-4-metylphenyl)etan-1-on



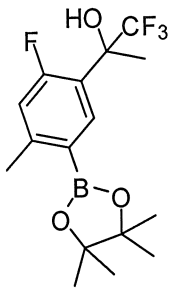
Thêm metylmagie bromua 3M trong Et_2O (2,0 ml, 6,1 mmol) vào dung dịch 0°C chứa metyl 2-flo-5-iodo-4-metylbenzoat (300 mg, 1,02 mmol) và *N,O*-dimetylhydroxylamin hydroclorua (119 mg, 1,22 mmol) trong THF khan (5 ml) và để dung dịch ấm dần đến nhiệt độ môi trường đồng thời khuấy qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến 0°C trước khi dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung amomi clorua bão hòa (trong nước) vào. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với etyl axetat (20 mL) và nước (3 mL). Tách các lớp và rửa lớp hữu cơ với nước (3 x 3 mL) và chiết các pha hữu cơ trong nước đã được gộp lại với etyl axetat (5 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại với nước muối (5 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký Combiflash (cột silica gel 40 g, rửa giải bằng etyl axetat 0-20%/các hexan) thu được sản phẩm mong muốn (174 mg, hiệu suất 61%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27-8,31 (m, 1H), 7,00 (dt, *J*= 11,6, 3,6 Hz, 1H), 2,62 (bs, 3H), 2,47 (bs, 3H).

Bước 2. 1,1,1-triflo-2-(2-flo-5-iodo-4-metylphenyl)propan-2-ol



Thêm lần lượt trimetyl(triflometyl)silan (2,0 M trong THF) (0,60 ml, 1,3 mmol) và tetrabutylamomi florua (1,0 M trong THF) (0,063 mL, 0,063 mmol) vào dung dịch 0°C chứa 1-(2-flo-5-iodo-4-metylphenyl)etan-1-on (174 mg, 0,626 mmol) và để dung dịch tạo thành ấm dần đến nhiệt độ môi trường. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung metanol vào và tinh chế bằng sắc ký Combiflash (cột 20 g silica gel, rửa giải bằng etyl axetat 0-40%/các hexan) thu được sản phẩm mong muốn (150 mg, hiệu suất 69%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,0 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,0 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 2,96-2,98 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,86 (s, 3H).

Bước 3. 1,1,1-triflo-2-(2-flo-4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol

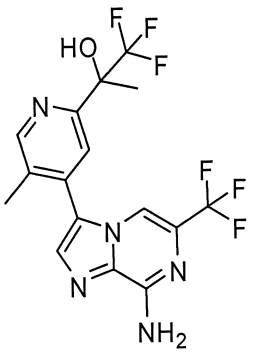


Khử khí và sục bằng N_2 vài lần hỗn hợp gồm 1,1,1-triflo-2-(2-flo-5-iodo-4-metylphenyl)propan-2-ol (122 mg, 0,350 mmol), kali axetat (103 mg, 1,05 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (134 mg, 0,526 mmol), và sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (29 mg, 0,035 mmol) trong 1,4-dioxan (2,0 ml) trong lọ nhỏ được đóng kín trước khi gia nhiệt ở 105°C qua đêm. Khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, pha loãng hỗn hợp phản ứng thô bằng etyl axetat (15 mL) và lọc qua nút Celite®. Rửa kỹ các chất vô cơ với etyl axetat và cô dịch lọc *trong chân không*. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,0 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,0 (d, J = 13 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,29 (s, 12H).

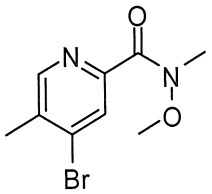
Bước 4. 2-(5-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-2-flo-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol

Khử khí và sục bằng N_2 (g) vài lần hỗn hợp gồm 3-bromo-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin (Ví dụ 4, Bước 6; 30 mg, 0,11 mmol), axit (4-flo-2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl) boronic (40 mg, 0,15 mmol), kali cacbonat (44,3 mg, 0,320 mmol), và $Pd(Ph_3P)_4$ (16 mg, 14 µmol) trong 1,4-dioxan (0,6 ml) và nước (0,06 ml) trước khi gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng trong lọ nhỏ được đóng kín ở 130°C qua đêm. Thêm phần phân ước thứ hai của axit (4-flo-2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl) boronic (40 mg, 0,15 mmol) và $Pd(Ph_3P)_4$ (8 mg, 7 µmol) vào và tiếp tục khuấy ở 130°C trong 1,5 giờ. Khi làm mát đến nhiệt độ môi trường pha loãng hỗn hợp phản ứng với etyl axetat (15 mL) và lọc qua nút Celite®. Rửa kỹ các chất vô cơ với etyl axetat và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký Combiflash (cột silica gel 12 g, rửa giải bằng metanol 0-20%/diclometan) tiếp theo là tinh chế qua HPLC điều chế trên Cột C-18 (pH = 2, MeCN 33–51%/TFA 0,1% (trong nước) trong 12 phút, 60 mL/phút) thu được hợp chất nêu tại đề mục. LCMS cho $C_{17}H_{13}F_7N_4O$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 423,3; phát hiện được 423,3.

Ví dụ 54. 2-(4-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-5-metylpyridin-2-yl)-1,1,1-triflopropan-2-ol

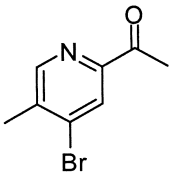


Bước 1. 4-bromo-N-metoxy-N,5-dimetylpicolinamit



Khuấy dung dịch chứa axit 4-bromo-5-metylpicolinic (368 mg, 1,70 mmol), HATU (712 mg, 1,87 mmol), DIEA (0,59 ml, 3,4 mmol), và *N,O*-dimetylhydroxylamin hydroclorua (199 mg, 2,04 mmol) trong DCE (10 ml) ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký Combiflash (cột silica gel 40 g, rửa giải bằng etyl axetat 0-50%/các hexan) thu được sản phẩm mong muốn (345 mg, hiệu suất 78 %). LCMS cho $C_9H_{11}BrN_2O_2$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 259,1/261,1; phát hiện được 259,1/261,1.

Bước 2. 1-(4-bromo-5-metylpyridin-2-yl)etan-1-on



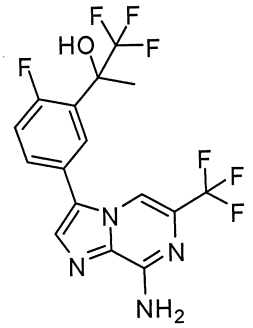
Thêm từng giọt metylmagie bromua 3 M (0,6 ml, 1,8 mmol) vào dung dịch 0°C chứa 4-bromo-*N*-metoxy-*N*,5-dimetylpicolinamit (345 mg, 1,33 mmol) trong THF (6 ml) và để dung dịch tạo thành ấm dần đến nhiệt độ môi trường đồng thời khuấy qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến 0°C trước khi dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung amomi clorua bão hòa (trong nước). Pha loãng hỗn hợp phản ứng với etyl axetat (20 mL) và nước (3 mL). Tách các lớp và rửa lớp hữu cơ với nước (2 x 3 mL) và chiết các pha hữu cơ trong nước đã được gộp lại với etyl axetat (5 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại với nước

muối (5 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký Combiflash (cột silica gel 40 g, rửa giải bằng etyl axetat 0-60%/các hexan) thu được sản phẩm mong muốn (155 mg, hiệu suất 54 %). LCMS cho C_8H_8BrNO $(M+H)^+$: tính được m/z = 214,1/216,1; phát hiện được 214,0/216,0.

Bước 3. 2-(4-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-5-metylpyridin-2-yl)-1,1,1-triflopropan-2-ol

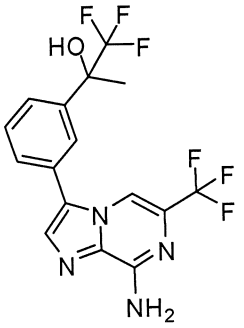
Quy trình tương tự với quy trình được mô tả cho Ví dụ 53 các bước 2-4 được sử dụng, thay thế 1-(4-bromo-5-metylpyridin-2-yl)etan-1-on là keton thu được hợp chất nêu tại đề mục. LCMS cho $C_{16}H_{13}F_6N_5O$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 406,3; phát hiện được 406,1.

Ví dụ 55. 2-(5-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-2-flophenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol

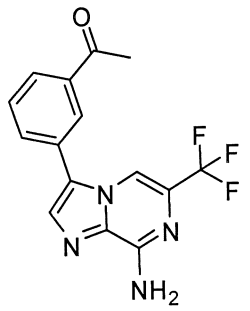


Quy trình tương tự với quy trình được mô tả cho Ví dụ 53 các bước 2-4 được sử dụng, thay thế 1-(5-bromo-2-flophenyl)etan-1-on là keton thu được hợp chất nêu tại đề mục. LCMS cho $C_{16}H_{11}F_7N_4O$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 409,3; phát hiện được 409,1.

Ví dụ 56. 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)phenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol



Bước 1. 1-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)phenyl)etan-1-on

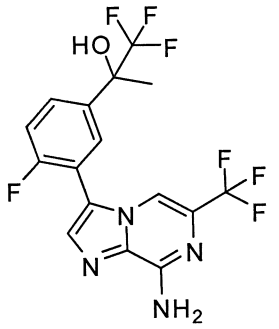


Khử khí và sục bằng N_2 (g) vài lần hỗn hợp gồm 3-bromo-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin (Ví dụ 4, Bước 6; 50 mg, 0,18 mmol), 1-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)etan-1-on (88 mg, 0,36 mmol), kali cacbonat (74 mg, 0,53 mmol), và $Pd(Ph_3P)_4$ (25 mg, 0,021 mmol) trong 1,4-dioxan (2 ml) và nước (0,20 ml) trước khi gia nhiệt trong lọ nhỏ được đóng kín ở 120°C trong 2 giờ. Khi làm mát đến nhiệt độ môi trường pha loãng hỗn hợp phản ứng với etyl axetat (15 mL) và lọc qua nút Celite®. Rửa kỹ các chất vô cơ với etyl axetat và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký Combiflash (cột silica gel 12 g, rửa giải bằng metanol 0-15%/diclometan) thu được sản phẩm mong muốn (66 mg, sản phẩm này được xử lý còn 57 mg). LCMS cho $C_{15}H_{11}F_3N_4O$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 321,3; phát hiện được 321,1.

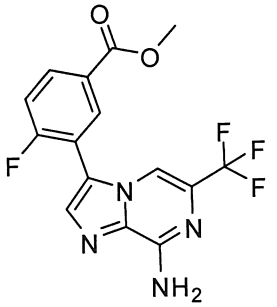
Bước 2. 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)phenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol

Quy trình tương tự với Ví dụ 53 bước 2 được sử dụng, thay thế 1-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)phenyl)etan-1-on là keton. Tinh chế hỗn hợp phản ứng thô bằng sắc ký Combiflash (cột silica gel 12 g, rửa giải bằng metanol 0-15%/diclometan) tiếp theo là tinh chế lần thứ hai trên HPLC điều chế trên Cột C-18 (pH = 2, MeCN 30–48%/TFA 0,1% (trong nước) trong 12 phút, 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn. LCMS cho $C_{16}H_{12}F_6N_4O$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 391,3; phát hiện được 391,1.

Ví dụ 57. 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-flophenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol

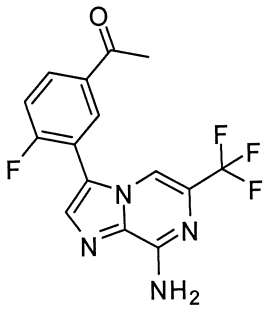


Bước 1. Metyl 3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-flobenzoat



Quy trình tương tự với Ví dụ 56 bước 1 được sử dụng, thay thế axit (2-flo-5-(metoxycarbonyl)phenyl)boronic là axit boronic thu được sản phẩm mong muốn (41 mg, hiệu suất 65%). LCMS cho $C_{15}H_{10}F_4N_4O_2$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 355,3; phát hiện được 355,1.

Bước 2. 1-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-flophenyl)etan-1-on



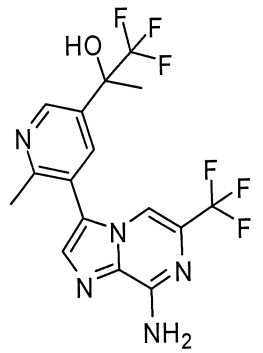
Thêm metylmagie bromua 3,0 M trong dietyl ete (0,2 ml, 0,6 mmol) vào dung dịch 0°C chứa etyl 3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-flobenzoat (41 mg, 0,11 mmol) và *O,N*-dimetylhydroxylamin hydroclorua (11,1 mg, 0,114 mmol) trong THF (0,8 ml) và để dung dịch ấm dần lên đến nhiệt độ môi trường đồng thời khuấy trong 4 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến 0°C trước khi dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung amomi clorua bão hòa (trong nước). Pha loãng hỗn hợp phản ứng với etyl axetat (20 mL) và nước (3 mL). Tách các lớp và rửa lớp hữu cơ với nước (2 x 3 mL) và chiết các pha hữu cơ trong nước đã được gộp lại với etyl axetat (5 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại

với nước muối (5 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký Combiflash (cột silica gel 12 g, rửa giải bằng metanol 0-15%/diclometan) thu được sản phẩm mong muốn (24 mg, hiệu suất 75 %). LCMS cho $C_{15}H_{10}F_4N_4O$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 339,3; phát hiện được 339,0.

Bước 3. 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-flophenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol

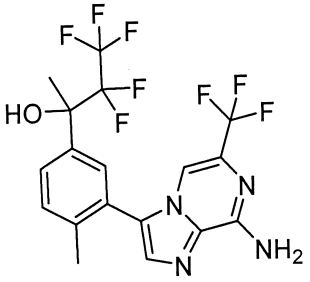
Quy trình tương tự với Ví dụ 56, bước 2 được sử dụng, thay thế 1-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-flophenyl)etan-1-on là keton thu được hợp chất nêu tại đề mục. LCMS cho $C_{16}H_{11}F_7N_4O$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 409,3; phát hiện được 409,1.

Ví dụ 58. 2-(5-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-6-metylpyridin-3-yl)-1,1,1-triflopropan-2-ol

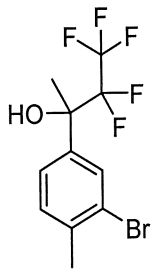


Quy trình tương tự với Ví dụ 54, các bước 1-3 được sử dụng, thay thế axit 5-bromo-6-metylnicotinic là axit carboxylic ban đầu thu được hợp chất nêu tại đề mục. LCMS cho $C_{16}H_{13}F_6N_5O$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 406,3; phát hiện được 406,1.

Các ví dụ 59-60. 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,4,4,4-pentaflobutan-2-ol (Các chất đồng phân đối ảnh 1-2)

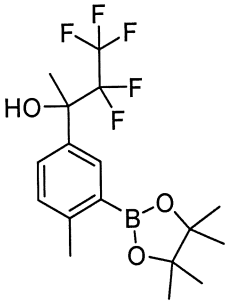


Bước 1. 2-(3-Bromo-4-metylphenyl)-3,3,4,4,4-pentaflobutan-2-ol



Thêm tetrabutylamomi florua (4 µL, 4 µmol, 1,0 M trong THF) vào hỗn hợp gồm 1-(3-bromo-4-metylphenyl)etan-1-on (0,10 g, 0,47 mmol) và (pentafloetyl)trimetylsilan (0,098 mL) (TCI, T3011) trong THF (0,47 ml) ở 0°C. Bỏ bể 0°C, và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm. Làm nguội lần nữa hỗn hợp phản ứng đến 0°C, và thêm phần bổ sung của tetrabutylamomi florua (0,47 mL, 0,47 mmol, 1,0 M trong THF) vào. Bỏ bể 0°C, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 6 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước và chiết với Et_2O (3 lần). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại với nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, và cô. Tinh chế thông qua sắc ký silica gel (EtOAc 2-20%/các hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (78 mg, 50%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,37 (s, 1H), 1,78 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -77,84 (s, 3F), -121,37 (d, J = 280 Hz, 1F), -123,02 (d, J = 280 Hz, 1F).

Bước 2. 3,3,4,4,4-Pentaflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)butan-2-ol



Hợp chất nêu tại đề mục được tổng hợp theo quy trình thử nghiệm tương tự với quy trình của các Ví dụ 26-27, Bước 2, thay thế 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-3,3,4,4,4-pentaflobutan-2-ol cho 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol. LCMS cho $C_{17}H_{23}BF_5O_3$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 381,2; phát hiện được 381,1.

Bước 3. 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,4,4,4-pentaflobutan-2-ol (hỗn hợp raxemic)

Khử khí bằng N_2 trong 5 phút hỗn hợp gồm 3-bromo-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin (Ví dụ 4, Bước 6; 15 mg, 0,053 mmol), sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan (8,7 mg, 10,7 µmol), 3,3,4,4,4-pentaflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)butan-2-ol (30 mg, 0,080 mmol) trong THF (0,90 mL), và K_2CO_3 1,0 M (trong nước) (100 µL, 0,11 mmol) và sau đó gia nhiệt ở 80°C trong 16 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Celite®, rửa bằng MeOH. Tinh chế qua HPLC điều chế trên Cột C-18 (pH = 10, MeCN 33–53%/NH_4OH 0,1% (trong nước) trong 5 phút, 60 mL/phút) thu được hợp chất raxemic (14 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (s, 1H), 7,66 (br s, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,53 (s 1H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,73 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -67,17 (s, 3F), -77,12 (s, 3F), -120,31 (d, *J* = 270 Hz, 1F), -122,20 (d, *J* = 270 Hz, 1F). LCMS cho $C_{18}H_{15}F_8N_4O$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 455,1; phát hiện được 455,1.

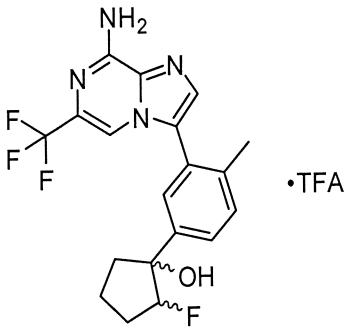
Bước 4. 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,4,4,4-pentaflobutan-2-ol (Các chất đồng phân đối ảnh 1-2)

Tinh chế một phần hợp chất raxemic của Bước 3 bằng HPLC đối xứng trên cột AM-1 (hexan 10%/EtOH, 18 mL/phút) thu được Ví dụ 59 ở dạng cặn trong (Chất đồng phân đối ảnh 1; đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất, t_R = 9,96 phút, 3,4 mg) và Ví dụ 60 ở dạng cặn trong (Chất đồng phân đối ảnh 2; đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai, t_R = 15,7 phút, 3,5 mg).

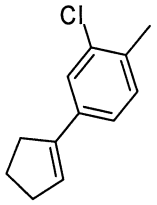
Ví dụ 59 (Chất đồng phân đối ảnh 1): LCMS cho $C_{18}H_{15}F_8N_4O$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 455,1; phát hiện được 455,2.

Ví dụ 60 (Chất đồng phân đối ảnh 2): LCMS cho $C_{18}H_{15}F_8N_4O$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 455,1; phát hiện được 455,2.

Ví dụ 61. Muối 1-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-floxyclopentan-1-ol trifloaxetat (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân)

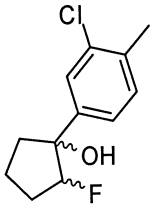


Bước 1. 2-Clo-4-(xyclopent-1-en-1-yl)-1-metylbenzen



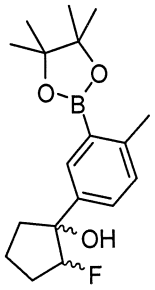
Gia nhiệt hỗn hợp khử khí gồm 4-bromo-2-clo-1-metylbenzen (0,600 g, 2,92 mmol, Aldrich 528889), 2-(xyclopent-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,680 g, 3,50 mmol, Combi-Blocks, PN-2510), Na_2CO_3 (dung dịch 2,0 M, 4,4 mL, 8,8 mmol) và phức [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua với diclometan (162 mg, 0,198 mmol) trong MeCN (5 mL) trong lọ nhỏ được đóng kín đến 110°C trong oil bath trong 3 giờ. Làm nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cho phân bố giữa EtOAc và nước. Rửa lớp hữu cơ với nước, tiếp theo là nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien EtOAc từ 0-50% trong các hexan (520 mg, 92%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,20 – 6,16 (m, 1H), 2,73 – 2,65 (m, 2H), 2,59 – 2,50 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,10 – 1,96 (m, 2H).

Bước 2. 1-(3-Clo-4-metylphenyl)-2-floxyclopentan-1-ol (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân)



Thêm H_2O (0,8 mL) và Selectfluor® (0,110 g, 0,311 mmol) vào dung dịch chứa 2-clo-4-(xyclopent-1-en-1-yl)-1-metylbenzen (0,050 g, 0,26 mmol) trong MeCN (3 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng đến 80°C trong 5 phút. Loại bỏ axetonitril *trong chân không* và rửa hỗn hợp này bằng nước và chiết với DCM. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien EtOAc 0-30% trong các hexan thu được sản phẩm ở dạng dầu không màu (0,040 g, 67%).

Bước 3. 2-Flo-1-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl) xyclopentan-1-ol (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân)



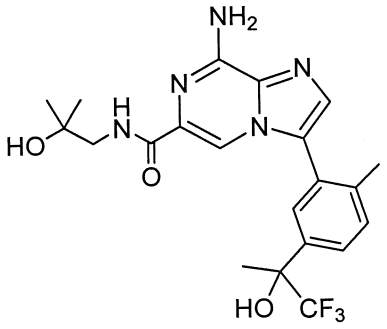
Gia nhiệt hỗn hợp khử khí gồm 1-(3-clo-4-metylphenyl)-2-floxyclopentan-1-ol (0,040 g, 0,18 mmol), bis(pinacolato)dibo (89 mg, 0,350 mmol), kali axetat (57 mg, 0,58 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (3,2 mg, 3,5 µmol) và 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl (6,7 mg, 0,014 mmol) trong dioxan (1,16 mL) trong lọ nhỏ được đóng kín đến 120°C trong 1,5 giờ. Thêm các lượng tương tự của mỗi chất phản ứng vào và tiếp tục gia nhiệt ở 120°C trong 2 giờ nữa. Khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc và lọc qua cartridge 0,5 micromet, rửa bằng EtOAc bổ sung. Rửa dịch lọc với nước, tiếp theo là nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Sản phẩm được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp.

Bước 4. Muối 1-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-floxyclopentan-1-ol trifloaxetat (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân)

Nạp 2-flo-1-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl) xyclopentan-1-ol (0,056 g, 0,18 mmol), 3-bromo-6-(triflometyl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-8-amin (Ví dụ 4, Bước 6; 0,049 g, 0,18 mmol, AFFINITY, ARI-0167) và THF (3 mL) vào lọ nhỏ vi sóng, tiếp theo là bổ sung dung dịch K_2CO_3 (1,0 M, 0,525 mL, 0,525 mmol), sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (0,029 g, 0,035 mmol) vào. Khử khí hỗn hợp phản ứng bằng cách phun N_2 và gia nhiệt trong bể dầu được giữ ở nhiệt độ 90°C trong 3 giờ. Thêm 3-bromo-6-(triflometyl)imidazo[1,2-*a*] pyrazin-8-amin bổ sung (Ví dụ 4, Bước 6; 0,024 g, 0,086 mmol), dung dịch K_2CO_3 (1,0 M, 0,2 mL, 0,2 mmol), sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (0,011 g, 0,013 mmol) và phản ứng được tiếp tục ở 90°C trong 1 giờ. Khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp phản ứng qua Celite® và cho phân bố dịch lọc giữa nước và EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO4, lọc và cô. Pha loãng cặn thô bằng MeCN và H_2O, lọc và tinh chế bằng HPLC-MS điều chế (pH = 2) và làm khô lạnh thu được sản phẩm ở dạng muối TFA (7 mg, 7%). LCMS tính được cho $C_{19}H_{19}F_4N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 395,1, được phát hiện: 395,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 (s, 1H), 7,65

(br s, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,41 (br s, 1H), 4,77 (m, J_{H-F} = 52,0 Hz, 1H), 2,37 – 2,11 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,01 – 1,75 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -66,8 (s), -73,7 (s), -172,6 – -173,1 (m).

Các ví dụ 62-63. 8-amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit (Các chất đồng phân đối ảnh 1-2)

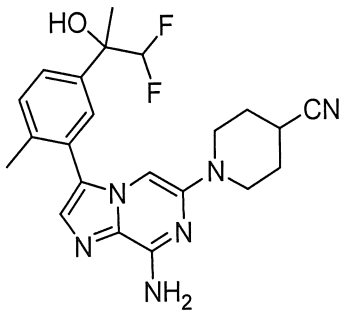


Xử lý dung dịch chứa metyl 8-amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxylat (Ví dụ 8, 0,080 g, 0,203 mmol) trong THF (3,38 mL) với 1-amino-2-metylpropan-2-ol (0,181 g, 2,03 mmol) tiếp theo là trimetylalumi (0,507 mL, 1,01 mmol) (2 M trong toluen) và khuấy ở 80°C qua đêm. Xử lý hỗn hợp phản ứng với trimetylalumi bổ sung (0,70 ml, 1,40 mmol) (2 M trong toluen) và khuấy ở 80°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng metanol, và lọc qua nút Celite. Sau khi rửa bằng MeOH (2x), cô dịch lọc thành dầu màu hổ phách. Tinh chế thông qua sắc ký silica gel (MeOH 0–5%/DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng chất rắn dạng dầu (26 mg, 28%) là hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh. Tách hỗn hợp raxemic này bằng HPLC bất đối xứng điều chế (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250mm, 5 micron], rửa giải bằng etanol 12% trong các hexan, ở tốc độ dòng là 18 mL/phút, nạp ~ 8 mg trong 800 µL etanol). Pic thứ nhất mà được rửa giải có thời gian lưu là 11,9 phút (Ví dụ 62; Chất đồng phân đối ảnh 1). Pic thứ hai mà được rửa giải có thời gian lưu là 16,1 phút (Ví dụ 63, Chất đồng phân đối ảnh 2).

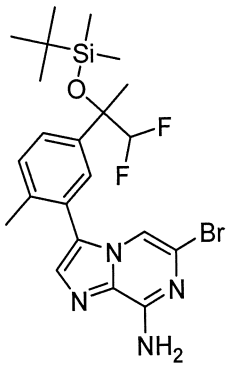
Ví dụ 62 (Chất đồng phân đối ảnh 1): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,22 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,09 (s, 6H). LCMS cho $C_{21}H_{25}F_3N_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 452,2; Được phát hiện: 452,1.

Ví dụ 63 (Chất đồng phân đối ảnh 2): ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,22 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,09 (s, 6H). LCMS cho $C_{21}H_{25}F_3N_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 452,2; Được phát hiện: 452,2.

Ví dụ 64. 1-(8-amino-3-(5-(1,1-diflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo [1,2-a]pyrazin-6-yl)piperidin-4-carbonitril



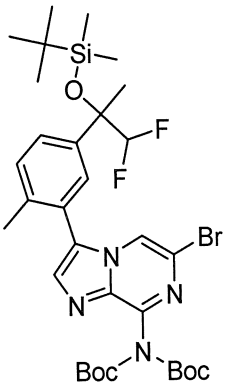
Bước 1. 6-Bromo-3-(5-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-1,1-diflopropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin



Thêm lần lượt 2,6-lutidin (0,59 mL, 5,1 mmol) và *tert*-butyldimetylsilyl triflometan-sulfonat (0,70 mL, 3,0 mmol) vào dung dịch chứa 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a] pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (406 mg, 1,02 mmol) trong DMF khan (3 mL) và khuấy dung dịch tạo thành trong lọ nhỏ được đóng kín ở 60°C trong 4 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng thô đến 0°C và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung amomi clorua bão hòa (trong nước) vào. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc (30 mL) và rửa liên tiếp bằng nước (2 x 4 mL), LiCl 5% (trong nước) (3 x 4 mL), nước muối 50%/nước (2 x 4 mL), và nước muối (2 x 4 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc, và cô *trong chân không*. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký Combiflash (cột silica gel 40 g, rửa giải bằng etyl axetat

0-60%/các hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục. LCMS cho $C_{22}H_{30}BrF_2N_4OSi$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 511,1, 513,1; phát hiện được 511,1, 513,1.

Bước 2. Di-tert-butyl (6-bromo-3-(5-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-1,1-diflopropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)carbamat



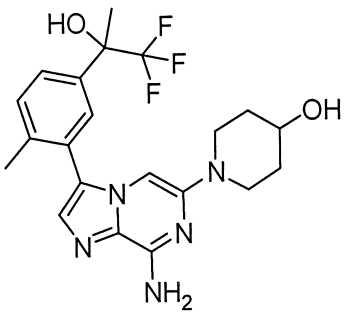
Khuấy dung dịch chứa 6-bromo-3-(5-(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-1,1-diflopropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin (523 mg, 1,02 mmol), di-*tert*-butyl dicacbonat (0,71 mL, 3,1 mmol), và DMAP (18 mg, 0,15 mmol) trong DCM (4 mL) ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Thêm Phần phân ước thứ hai của di-*tert*-butyl dicacbonat (300 µL, 1,3 mmol) và DMAP (9 mg, 0,07 mmol) và tiếp tục khuấy trong 5 giờ. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký Combiflash (cột silica gel 40 g, rửa giải bằng etyl axetat 0-40%/các hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục. LCMS cho $C_{27}H_{38}BrF_2N_4O_3Si$ $(M-Boc+2H)^+$: tính được m/z = 611,2, 613,2; phát hiện được 611,3, 613,3.

Bước 3. 1-(8-amino-3-(5-(1,1-diflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)piperidin-4-carbonitril

Khử khí và sục bằng N_2 vài lần hỗn hợp gồm di-*tert*-butyl (6-bromo-3-(5-(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-1,1-diflopropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)carbamat (19 mg, 0,031 mmol), piperidin-4-carbonitril (10. mg, 0,093 mmol), natri *tert*-butoxit (11,9 mg, 0,124 mmol), và *t*BuXPhos Pd G3 (Aldrich, 76229, CAS [1142811-12-8]) (3,7 mg, 4,7 µmol) trong dioxan (0,57 mL) trước khi gia nhiệt ở 100°C trong lọ nhỏ được đóng kín qua đêm. Khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, rửa hỗn hợp phản ứng thô bằng etyl axetat (15 mL), lọc qua nút celite và cô dịch lọc *trong chân không*. Hòa tan cặn này trong DCM (2 mL), xử lý với TFA (1 mL), và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Loại bỏ các chất bay hơi *trong chân không* và hòa tan lại sản phẩm thô trong MeOH và tinh chế *thông qua* HPLC điều chế trên Cột C-18 (pH 2, MeCN 10–28%/TFA 0,1%

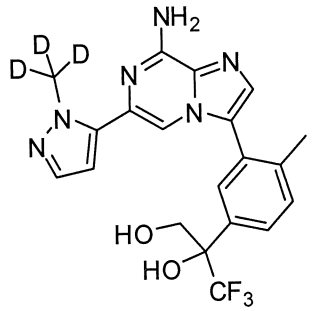
(trong nước) trong 12 phút, 60 mL/phút) thu được hợp chất nêu tại đề mục. LCMS cho $C_{22}H_{25}F_2N_6O$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 427,2; phát hiện được 427,3.

Ví dụ 65. 1-(8-amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl) imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)piperidin-4-ol

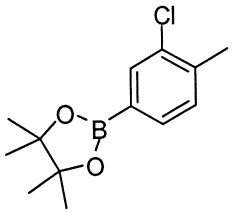


Quy trình tương tự với quy trình được mô tả ở trên trong Ví dụ 64 được sử dụng ngoại trừ vật liệu ban đầu là 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol trong Bước 1 và amin là piperdin-4-ol trong Bước 3. LCMS cho $C_{21}H_{25}F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 436,2; phát hiện được 436,3.

Ví dụ 66. 2-(3-(8-amino-6-(1-(metyl-d3)-1*H*-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol (Chất đồng phân 1)



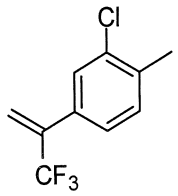
Bước 1. 2-(3-Clo-4-metylphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan



Gia nhiệt hỗn hợp khử khí gồm 4-bromo-2-clo-1-metylbenzen (12,0 g, 58,4 mmol, Aldrich), KOAc (17,2 g, 175 mmol), bis(pinacolato)dibo (16,3 g, 64,2 mmol), và sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (2,39 g, 2,92 mmol) trong dioxan (120 mL) đến 80°C trong 5 giờ. Khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc, lọc

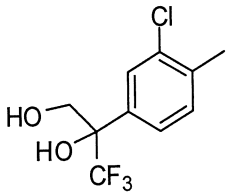
và cô. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien EtOAc 0-5% trong các hexan thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (12,2 g, 82%). LCMS tính được cho $C_{13}H_{19}BClO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 253,1, được phát hiện: 253,0.

Bước 2. 2-Clo-1-metyl-4-(3,3,3-trifloprop-1-en-2-yl)benzen



Gia nhiệt hỗn hợp khử khí gồm 2-(3-clo-4-metylphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (12,2 g, 48,1 mmol), 2-bromo-3,3,3-trifloprop-1-en (11,8 g, 67,4 mmol, Aldrich), K_2CO_3 (1,0 M trong nước, 144 mL, 144 mmol), và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (1,69 g, 2,41 mmol) trong THF (300 mL) trong môi trường khí N_2 đến 65°C trong 5 giờ trong bình cầu đáy tròn dung tích 1L được trang bị bình ngưng hồi lưu. Khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, phân bố hỗn hợp phản ứng giữa EtOAc và nước. Rửa lớp hữu cơ với nước, tiếp theo là nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng các hexan 100% thu được sản phẩm ở dạng dầu màu vàng nhạt (9,75 g, 92%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 5,98 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 5,79 (q, J = 1,5 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -64,93 (s).

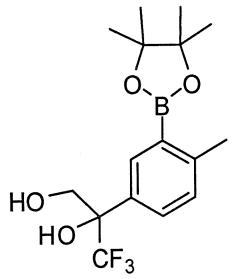
Bước 3. 2-(3-Clo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol



Thêm NMO (5,59 g, 47,7 mmol) và OsO_4 (4% trong nước, 14,0 mL, 2,20 mmol) vào dung dịch chứa 2-clo-1-metyl-4-(3,3,3-trifloprop-1-en-2-yl)benzen (8,10 g, 36,7 mmol) trong axeton (75 mL) và nước (75 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó lọc và cô *trong chân không* để loại bỏ axeton. Chiết hỗn hợp trong nước với ba phần EtOAc. Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien EtOAc 0-50% trong các hexan (7,02 g, 75%). LCMS tính được cho $C_{10}H_{11}ClF_3O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 255,0, được phát hiện: 255,0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,61 – 7,57 (m, 1H), 7,37 – 7,33 (m, 1H), 7,29

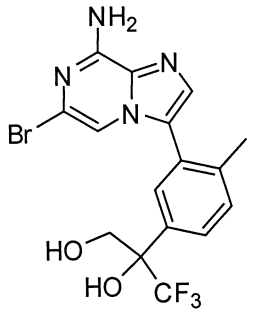
(d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 11,9, 5,8 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 10,6, 7,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,92 (t, J = 6,6 Hz, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -77,25 (s).

Bước 4. 3,3,3-Triflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl) propan-1,2-diol



Gia nhiệt hỗn hợp khử khí gồm 2-(3-clo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol (1,00 g, 3,93 mmol), bis(pinacolato)dibo (2,99 g, 11,8 mmol), KOAc (2,31 g, 23,6 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,180 g, 0,196 mmol) và 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0,374 g, 0,785 mmol) trong dioxan (40 mL) đến 120°C trong lọ nhỏ được đóng kín trong 1,5 giờ. Khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc, lọc qua Celite®, và cô. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien EtOAc 0-40% trong các hexan (1,16 g, 85%).

Bước 5. 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol



Gia nhiệt hỗn hợp khử khí gồm 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyrazin-8-amin (480. mg, 1,42 mmol, từ Ví dụ 28, Bước 1), 3,3,3-triflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-1,2-diol (490. mg, 1,42 mmol), và tetrakis (triphenylphosphin)paladi(0) (98 mg, 0,085 mmol) trong etanol (10 mL) và Na_2CO_3 (2,0 M trong nước, 1,77 mL, 3,54 mmol) đến 130°C trong lò phản ứng vi sóng trong 35 phút. Khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien MeOH

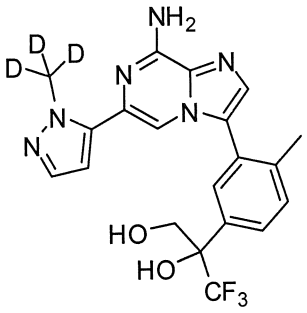
0-8% trong DCM thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,37 g, 61%). LCMS tính được cho $C_{16}H_{15}BrF_3N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 431,0, được phát hiện: 431,0; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (dd, *J* = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,40 – 4,33 (m, 1H), 4,06 (s, 1H), 4,01 – 3,93 (m, 1H), 2,23 (s, 3H).

Tách các chất đồng phân đối ảnh thông qua HPLC bất đối xứng (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2 x 250 mm, 5 µM, nạp: 22,5 mg trong 300 µL EtOH, rửa giải bằng EtOH 30% trong các hexan ở 20 mL/phút). Pic 1 có thời gian lưu: 12,0 phút, Pic 2 có thời gian lưu: 13,6 phút. Pic 1 được sử dụng trong Bước 6.

Bước 6. 2-(3-(8-amino-6-(1-(metyl-d3)-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol (Chất đồng phân 1)

Gia nhiệt hỗn hợp khử khí gồm 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol (50,0 mg, 0,116 mmol, Pic 1 từ Bước 5), 1-(metyl-d3)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (73 mg, 0,35 mmol, được điều chế theo quy trình tìm được trong tài liệu: *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 55(13), 467-469; 2012), và sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (19 mg, 0,023 mmol) trong THF (1,0 mL) và K_2CO_3 (1,0 M, 0,29 mL, 0,29 mmol) đến 95°C trong 2 giờ. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien MeOH từ 0-8% trong DCM. Gom các phân đoạn chứa sản phẩm và loại bỏ dung môi *trong chân không*. Hòa tan cặn này trong hỗn hợp gồm MeCN/H_2O, làm đông lạnh và làm khô lạnh thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (39 mg, 69%). LCMS tính được cho $C_{20}H_{17}D_3F_3N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 436,2, được phát hiện: 436,1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,71 (s, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,41 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,19 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 11,5, 5,8 Hz, 1H), 3,90 (dd, *J* = 11,6, 5,8 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H). ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d6) δ -75,72 (s).

Ví dụ 67. Muối 2-(3-(8-amino-6-(1-(metyl-d3)-1*H*-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol trifloaxetat (Chất đồng phân 2)

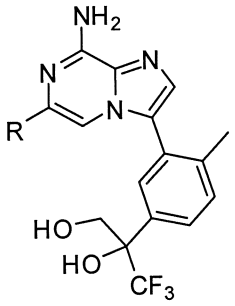


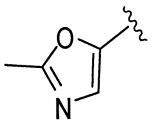
Hợp chất nêu tại đề mục được điều chế theo quy trình của Ví dụ 66, Bước 6 bằng cách sử dụng Pic 2 từ Ví dụ 66, Bước 5. Tinh chế sản phẩm bằng LC-MS (pH = 2). LCMS tính được cho $C_{20}H_{17}D_3F_3N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 436,2, được phát hiện: 436,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,81 (s, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,97 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,89 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -74,71 (s), -75,72 (s).

Ví dụ 68.

Hợp chất trong Bảng 4 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 66, bằng cách sử dụng Pic 1 từ Bước 5 và 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)oxazol (Ark Pharm) trong Bước 6.

Bảng 4.

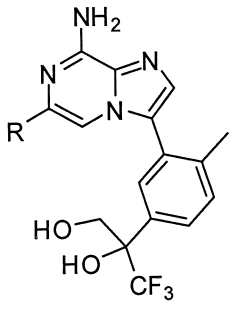


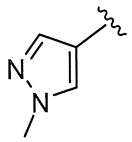
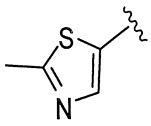
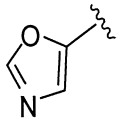
Ví dụ Số	Tên	R	LCMS $[M+H]^+$	Phổ NMR
68	2-(3-(8-amino-6-(2-metyloxazol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol (chất đồng phân đối ảnh đơn được điều chế)		434,1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,67 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,30 (br s, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,20 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,98 (dd, *J* = 11,6, 5,8 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 11,6, 5,7 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,23 (s, 3H); ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO-d6) δ -75,81 (s)

Các ví dụ 69-71.

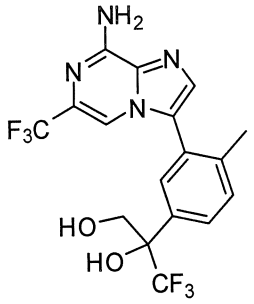
Các ví dụ 69-71 trong Bảng 5 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 66, bằng cách sử dụng hỗn hợp raxemic từ Bước 5 và axit hoặc este của axit boronic được thế một cách thích hợp trong Bước 6. Tinh chế các sản phẩm thông qua LC-MS điều chế (pH = 2).

Bảng 5.



Ví dụ Số	Tên	R	LCMS $[M+H]^+$	Phổ NMR
69	Muối 2-(3-(8-amino-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol trifloaxetat (hỗn hợp raxemic)		433,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,13 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,91 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -74,41 (s), -75,67 (s)
70	muối 2-(3-(8-amino-6-(2-metylthiazol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol trifloaxetat (hỗn hợp raxemic)		450,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,00 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,91 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -74,81 (s), -75,68 (s)
71	muối 2-(3-(8-amino-6-(oxazol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol trifloaxetat (hỗn hợp raxemic)		420,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,38 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,66 – 7,63 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,98 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,91 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -74,63 (s), -75,77 (s)

Các ví dụ 72-73. 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol (Các chất đồng phân 1-2)



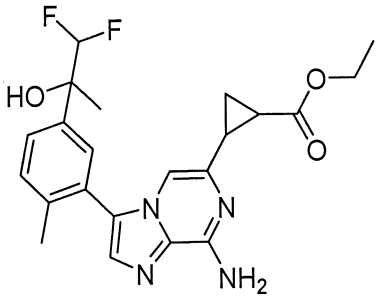
Gia nhiệt hỗn hợp khử khí gồm 3,3,3-triflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-1,2-diol (1,00 g, 2,89 mmol, từ Ví dụ 66, Bước 4), 3-bromo-6-(triflometyl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-8-amin (0,812 g, 2,89 mmol, từ Ví dụ 4, Bước 6), và sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (0,472 g, 0,578 mmol) trong THF (30 mL) và K_2CO_3 (1,0 M, 8,67 mL, 8,67 mmol) đến 90°C trong lọ nhỏ được đóng kín trong 5 giờ. Khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, cho hỗn hợp này phân bố giữa EtOAc và nước. Chiết lớp nước với hai phần EtOAc nữa. Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien MeOH 0-8%/DCM.

Tách các chất đồng phân đối ảnh thông qua HPLC bất đối xứng (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2 x 250 mm, 5 µM, nạp: 54 mg trong 1,8 mL, rửa giải bằng EtOH 15% trong các hexan ở 20 mL/phút trong 30 phút). Pic 1 có thời gian lưu: 16,0 phút, Pic 2 có thời gian lưu: 21,9 phút.

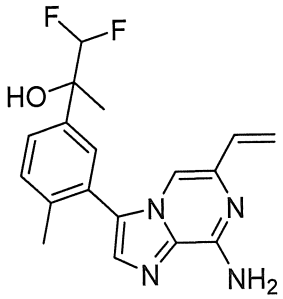
Pic 1 (Ví dụ 72): (2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol; Chất đồng phân 1): (0,20 g, 34%). LCMS tính được cho $C_{17}H_{15}F_6N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 421,1, được phát hiện: 421,1. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 7,79 (s, 1H), 7,68 – 7,64 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,17 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 11,6, 5,8 Hz, 1H), 3,90 (dd, *J* = 11,6, 5,8 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H); ^{19}F NMR (565 MHz, DMSO-d6) δ -66,89 (s), -75,89 (s).

Pic 2 (Ví dụ 73): (2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol; Chất đồng phân 2): LCMS tính được cho $C_{17}H_{15}F_6N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 421,1, được phát hiện: 421,1.

Các ví dụ 74-75. Muối Etyl 2-(8-amino-3-(5-(1,1-diflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)xyclopropan-1-carboxylat trifloaxetat (Các chất đồng phân 1 và 2)



Bước 1. 2-(3-(8-amino-6-vinylimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol



Nạp 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (chất đồng phân 1) (0,20 g, 0,50 mmol) (từ Ví dụ 29, Bước 3), kali vinyltrifloborat, (0,19 g, 1,4 mmol), và diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] paladi (II), sản phẩm cộng diclometan (82 mg, 0,10 mmol) vào lọ nhỏ vi sóng. Thêm THF (8,1 mL) và K_2CO_3 1,0 M (1,4 mL, 1,4 mmol) vào. Khử khí bằng khí N_2 hỗn hợp phản ứng trong 5 phút và sau đó gia nhiệt ở 80°C trong 4 giờ. Ngừng gia nhiệt, và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc (20 mL) và rửa với NaCl 50% bão hòa (20 mL) và nước muối (20 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế thông qua sắc ký silica gel (EtOAc12-100% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng chất rắn màu nâu đỏ (0,16 g, 92%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 7,50 (s biểu kiến, 2H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,46 (dd, J = 17, 11 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 17, 1,8 Hz, 1H), 5,73 (t, J = 57 Hz, 1H), 5,56 (br s, 2H), 5,31 (dd, J = 11, 1,8 Hz, 1H), 2,55 (br s, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,69 (t, J = 1,5 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -129,3 (dd, J = 280, 56 Hz), -130,3 (dd, J = 280, 57 Hz). LCMS cho $C_{18}H_{19}F_2N_4O$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 345,1; phát hiện được 345,1.

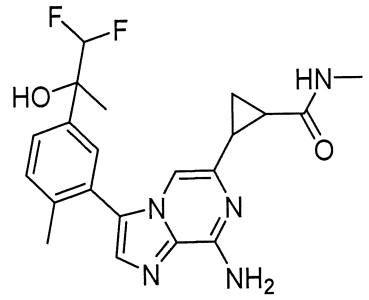
Bước 2. Muối etyl 2-(8-amino-3-(5-(1,1-diflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl) imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)xyclopropan-1-carboxylat trifloaxetat (Các chất đồng phân 1 và 2)

Hai phản ứng được điều chế song song như sau: Thêm từ từ dung dịch chứa etyl diazoaxetat (230 µL, 2,2 mmol) trong toluen (7,0 mL) vào dung dịch chứa 2-(3-(8-amino-6-vinylimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (75 mg, 0,22 mmol) trong toluen (1,4 mL) trong lọ nhỏ vi sóng dung tích 20 mL. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 2,5 ngày. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến 0°C và thêm 2-propanol (1,7 mL, 22 mmol) vào. Sau khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, gộp hai hỗn hợp phản ứng lại và cô *trong chân không* và giữ áp suất >40 mbar. Tinh chế qua HPLC điều chế trên Cột C-18 (pH = 2, MeCN 28–38%/TFA 0,1% (trong nước) trong 5 phút, 60 mL/phút) thu được Ví dụ 74 ở dạng cặn màu vàng (Chất đồng phân 1; rửa giải thứ nhất, t_R = 3,7 phút, 39 mg, 33%) và Ví dụ 75 là hỗn hợp gồm chất rắn màu trắng nhờ và dầu màu vàng (Chất đồng phân 2; rửa giải thứ hai, t_R = 4,5 phút, 76 mg, 64%).

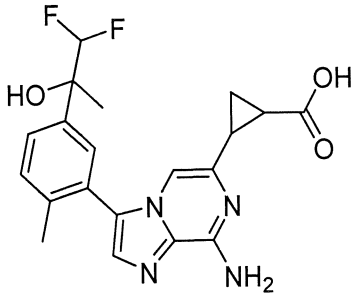
Ví dụ 74 (Chất đồng phân 1): LCMS cho $C_{22}H_{25}F_2N_4O_3$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 431,2; phát hiện được 431,1.

Ví dụ 75 (Chất đồng phân 2): LCMS cho $C_{22}H_{25}F_2N_4O_3$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 431,2; phát hiện được 431,1.

Ví dụ 76. 2-(8-amino-3-(5-(1,1-diflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo [1,2-a]pyrazin-6-yl)-*N*-metylxyclopropan-1-carboxamit



Bước 1. Axit 2-(8-amino-3-(5-(1,1-diflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo [1,2-a]pyrazin-6-yl)xyclopropan-1-carboxylic



Thêm NaOH 2,0 M (74 µL, 0,15 mmol) vào dung dịch chứa muối etyl 2-(8-amino-3-(5-(1,1-diflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl) xyclopropan-1-carboxylat trifloaxetat (8,1 mg, 0,015 mmol; Chất đồng phân 2 từ các ví dụ 74-75, Bước 2) trong hỗn hợp THF/MeOH có tỷ lệ 2:1 (220 µL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Khi làm lạnh đến 0°C, thêm từ từ HCl 0,5 M (330 µL, 0,16 mmol) vào. Chiết hỗn hợp này bằng $CHCl_3$ (3 x 0,5 mL). Lọc các lớp hữu cơ qua nút Na_2SO_4, gộp các dịch lọc lại, và cô thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng cặn màu vàng (6,6 mg). LCMS cho $C_{20}H_{21}F_2N_4O_3$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 403,2; phát hiện được 403,1.

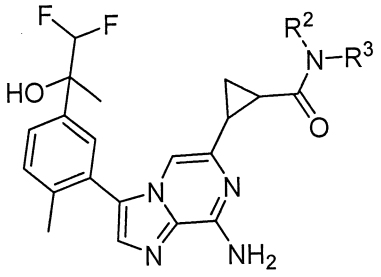
Bước 2. 2-(8-amino-3-(5-(1,1-diflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)-N-metylxyclopropan-1-carboxamit

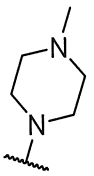
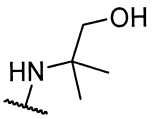
Thêm từng giọt *N*,*N*-diisopropyletylamin (5 µL, 0,03 mmol) vào hỗn hợp gồm metylamin (20 µL, 0,05 mmol, 2,0 M trong THF), axit 2-(8-amino-3-(5-(1,1-diflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)xyclopropan-1-carboxylic (6 mg, 0,02 mmol), và *N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametyl-*O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat (8 mg, 0,02 mmol) trong DMF (400 µL). Khuấy hỗn hợp phản ứng 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với MeOH và tinh chế thông qua HPLC điều chế trên Cột C-18 (pH = 10, MeCN 27–41%/NH_4OH 0,1% (trong nước) trong 5 phút, 60 mL/phút) thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (2,3 mg, 37%). LCMS cho $C_{21}H_{24}F_2N_5O_2$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 416,2; phát hiện được 416,3.

Các ví dụ 77-78.

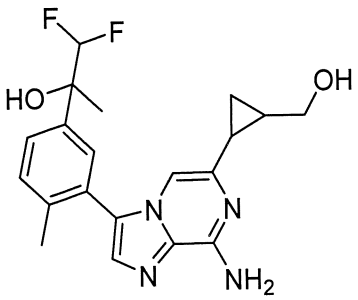
Các ví dụ 77-78 được tổng hợp theo các quy trình tương tự với các quy trình của Ví dụ 76, Bước 2, thay thế 1-metylpiperazin (Ví dụ 77) hoặc 2-amino-2-metyl-1-propanol (Ví dụ 78) trong metylamin. Dữ liệu được liệt kê trong Bảng 6.

Bảng 6.



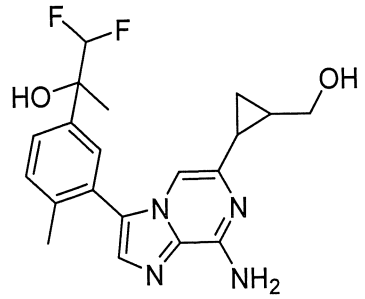
Ví dụ Số	Tên	-NR^2R^3	LCMS $[M+H]^+$
77	muối (2-(8-amino-3-(5-(1,1-diflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)xyclopropyl)(4-metylpiperazin-1-yl)metanon trifloaxetat		485,2
78	2-(8-amino-3-(5-(1,1-diflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)-*N*-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)xyclopropan-1-carboxamit		474,2

Ví dụ 79. 2-(3-(8-amino-6-(2-(hydroxymetyl)xyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (Chất đồng phân 2)



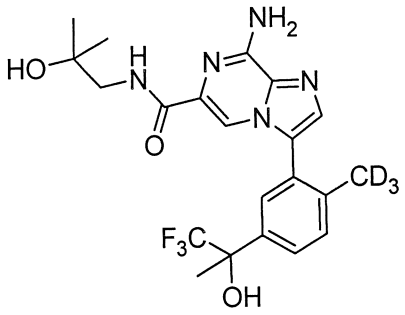
Thêm lithi nhôm hydrua (9,6 µL, 9,6 µmol, 1,0 M trong THF) vào dung dịch chứa muối etyl 2-(8-amino-3-(5-(1,1-diflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo [1,2-a]pyrazin-6-yl)xyclopropan-1-carboxylat trifloaxetat (2,6 mg, 4,8 µmol; Chất đồng phân 2 từ các Ví dụ 74-75, Bước 2) trong THF (0,25 mL) ở 0°C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1,5 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến 0°C, và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung NaOH 1,0 M (50 µL) tiếp theo là bổ sung Na_2SO_4 vào. Khi khuấy hỗn hợp trong 5 phút và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng thể huyền phù đặc tạo thành bằng MeOH và lọc qua nút Celite. Tinh chế thông qua (pH = 2, MeCN 18–38%/TFA 0,1% (trong nước) trong 5 phút, 60 mL/phút) thu được chất rắn màu trắng (2,1 mg). Hòa tan vật liệu này trong EtOAc và trung hòa bằng cách bổ sung NaOH 1 M. Sau khi khuấy trong 25 phút, loại bỏ lớp hữu cơ, và chiết lớp nước với EtOAc (2x). Lọc các lớp hữu cơ qua nút Na_2SO_4, gộp các dịch lọc lại, và cô thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng cặn trong (1,2 mg, 65%). LCMS cho $C_{20}H_{23}F_2N_4O_2$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 389,2; phát hiện được 389,2.

Ví dụ 80. 2-(3-(8-amino-6-(2-(hydroxymetyl)xyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (Chất đồng phân 1)

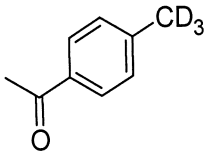


Hợp chất nêu tại đề mục được tổng hợp theo quy trình thử nghiệm tương tự với quy trình của Ví dụ 79, thay thế muối etyl 2-(8-amino-3-(5-(1,1-diflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)xyclopropan-1-carboxylat trifloaxetat (Chất đồng phân 1 từ các ví dụ 74-75, Bước 2) trong muối etyl 2-(8-amino-3-(5-(1,1-diflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)xyclopropan-1-carboxylat trifloaxetat (Chất đồng phân 2 từ các ví dụ 74-75, Bước 2). LCMS cho $C_{20}H_{23}F_2N_4O_2$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 389,2; phát hiện được 389,3.

Ví dụ 81. 8-Amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit

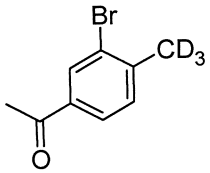


Bước 1. 1-(4-(Metyl-d3)phenyl)etan-1-on



Khử khí với nitơ dung dịch chứa axit (4-axetylphenyl) boronic (1,00 g, 6,10 mmol) [Aldrich, 470821], bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II) (0,108 g, 0,152 mmol), và xeri florua (3,24 g, 21,4 mmol) trong DMF (10,2 mL) và nước (2,03 mL) trong 10 phút, xử lý với iodometan-d_3 (1,44 mL, 23,2 mmol), và khuấy ở 45°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước và etyl axetat. Tách lớp nước và chiết với etyl axetat (2x). Rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại với nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô (bể 60-70 Torr, 25°C) tạo ra sản phẩm mong muốn (546 mg, 65,3%) ở dạng dầu màu vàng dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,26 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H). LCMS cho $C_9H_8D_3O$ $(M+H)^+$: m/z = 138,1; Được phát hiện: 138,1.

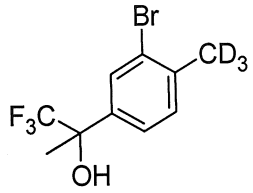
Bước 2. 1-(3-Bromo-4-(metyl-d3)phenyl)etan-1-on



Xử lý huyền phù chứa nhôm clorua (13,6 g, 102 mmol) trong diclometan (24 mL) với từng giọt 1-(4-(metyl-d_3)phenyl)etan-1-on (6,35 g, 46,3 mmol) thông qua ống tiêm trong 5 phút. Rửa vật liệu còn lại trong ống tiêm bằng diclometan (7,0 mL) và thêm vào hỗn hợp phản ứng. Sau giai đoạn tỏa nhiệt ban đầu để hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ trong phòng trong 3 phút, khuấy ở 35°C trong 5 phút, và xử lý với từng giọt brom (2,38 mL, 46,3 mmol) trong 5 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 25 phút và sau đó thêm từ

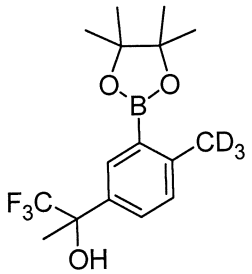
từ vào hỗn hợp gồm diclometan (50 mL), HCl 1 N (100 mL), và nước đá. Rửa hỗn hợp phản ứng còn lại trong hỗn hợp diclometan/HCl/nước đá với diclometan bổ sung. Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng (rt) và tách các lớp. Chiết lớp nước với diclometan (2 x 75 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại với natri bicacbonat bão hòa và nước muối. Gộp nước rửa bằng natri bicacbonat và nước muối chứa sản phẩm và các lớp hữu cơ này, axit hóa với HCl 1M, và chiết với diclometan (2 x 50 mL). Gộp tất cả các lớp hữu cơ lại, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô thành dầu màu vàng. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng etyl axetat trong các hexan (0% - 15%) thu được sản phẩm mong muốn (9,08 g, 90,8%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H). LCMS cho $C_9H_7D_3BrO$ $(M+H)^+$: m/z = 216,0, 218,0; Được phát hiện: 216,0, 218,0.

Bước 3. 2-(3-Bromo-4-(metyl-d3)phenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol



Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 1, bước 1, bằng cách sử dụng 1-(3-bromo-4-(metyl-d_3)phenyl)etan-1-on là vật liệu ban đầu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 – 7,72 (m, 1H), 7,48 – 7,35 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 2,41 (br s, 1H), 1,76 (s, 3H).

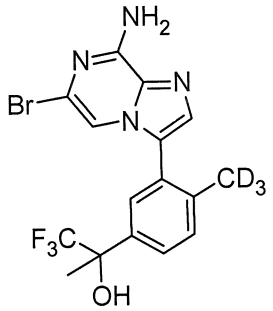
Bước 4. 1,1,1-Triflo-2-(4-(metyl-d_3)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol



Xử lý huyền phù chứa bis(pinacolato)dibo (12,8 g, 50,2 mmol) và kali axetat (8,63 ml, 138 mmol) trong dioxan (24 mL) với 2-(3-bromo-4-(metyl-d_3)phenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol (13,3 g, 41,8 mmol). Rửa 2-(3-bromo-4-(metyl-d_3)phenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol còn lại với dioxan (106 mL) và thêm vào hỗn hợp phản ứng đã được khử

khí với nitơ trong 10 phút. Xử lý hỗn hợp phản ứng với bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (1,16 g, 1,67 mmol), khử khí với nitơ trong 10 phút nữa, và khuấy ở 100°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, khử khí với nitơ trong 5 phút, xử lý với bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua bổ sung (1,16 g, 1,67 mmol), khử khí với nitơ trong 5 phút nữa, và khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng trong Celite và rửa bằng THF và etyl axetat. Rửa dịch lọc với nước/nước muối tỷ lệ 1:1 (300 mL). Chiết lại lớp nước với etyl axetat. Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên magie sulfat, lọc, và cô thành dầu màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng MTBE trong các hexan (0% - 20%) thu được sản phẩm mong muốn (14,4 g, 84,7%) ở dạng dầu màu vàng nhợt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 1H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,43 (br s, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,34 (s, 12H). LCMS cho $C_{16}H_{20}D_3BF_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 334,2; Được phát hiện: 334,3.

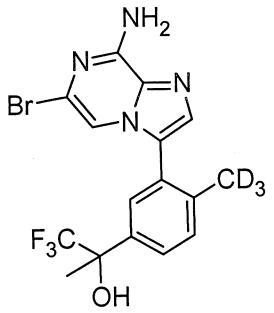
Bước 5. 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-(metyl-d$_3$)phenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol (hỗn hợp raxemic)



Xử lý dung dịch chứa 1,1,1-triflo-2-(4-(metyl-d$_3$)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol (14,5 g, 35,6 mmol) trong dioxan (178 mL) với 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin (12,1 g, 35,6 mmol), khử khí với nitơ trong 5 phút, xử lý với sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan (5,81 g, 7,11 mmol), và khử khí với nitơ trong 5 phút nữa. Xử lý hỗn hợp phản ứng với kali cacbonat 1,0 M trong nước (107 ml, 107 mmol), khử khí với nitơ trong 5 phút, và khuấy ở 80°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua Celite. Rửa Celite bằng etyl axetat và nước. Pha loãng dịch lọc bằng nước (150 mL) và chiết với etyl axetat (3 x 100 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên magie sulfat, lọc, và cô thành dầu sẫm màu. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng metanol trong diclometan (0% - 5%) và tinh chế lại bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng etyl axetat trong các hexan (0% - 100%) thu được sản phẩm mong muốn (13,8 g,

92,8%). LCMS cho $C_{16}H_{12}D_3BrF_3N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 418,1, 420,1; Được phát hiện: 418,0, 420,0.

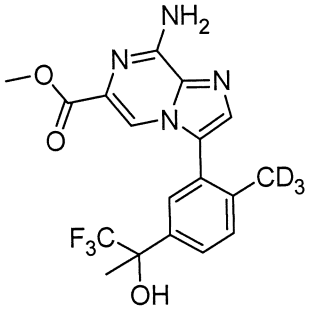
Bước 6. Đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai của 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-(metyl-d3)phenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol



Tách hỗn hợp raxemic của 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-(metyl-d_3)phenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol bằng HPLC bất đối xứng điều chế (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250mm, 5 micron], rửa giải bằng etanol 20% trong các hexan, ở tốc độ dòng là 20 mL/phút, nạp ~ 200 mg trong 4 mL etanol). Pic thứ nhất mà được rửa giải có thời gian lưu là 9,6 phút. Pic thứ hai mà được rửa giải có thời gian lưu là 14,6 phút.

Pic 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 – 7,59 (m, 2H), 7,59 – 7,53 (m, 3H), 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 1,71 (s, 3H). LCMS cho $C_{16}H_{12}D_3BrF_3N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 418,1, 420,1; Được phát hiện: 418,0, 420,0.

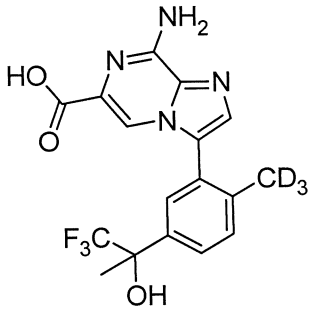
Bước 7. Metyl 8-amino-3-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl) imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh đơn được điều chế)



Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 8, bước 5, bằng cách sử dụng 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-(metyl-d_3)phenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol (Pic 2 từ Bước 6) là vật liệu ban đầu. LCMS cho $C_{18}H_{15}D_3F_3N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 398,1; Được phát hiện: 398,3.

Bước 8. Axit 8-Amino-3-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)

imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh đơn được điều chế)



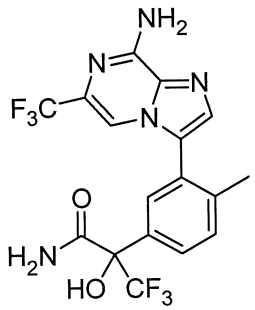
Xử lý dung dịch chứa metyl 8-amino-3-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxylat (4,49 g, 11,3 mmol) (chất đồng phân đối ảnh đơn từ bước 7) trong metanol (113 mL) với natri hydroxit 1,0 M (56,5 mL, 56,5 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng để loại bỏ metanol, pha loãng bằng nước (50 mL), và chiết với etyl axetat (50 mL, sau đó là 20 mL). Chiết các lớp etyl axetat đã được gộp lại với natri hydroxit 1,0 M bổ sung (3 x 20 mL). Điều chỉnh các lớp nước bazơ đã được gộp lại này tới độ pH ~ 5 bằng axit xitric (7,6 g). Chiết lớp nước với diclometan (2 x 150 mL). Rửa lớp nước bằng nước muối và chiết với etyl axetat (150 mL). Cô các lớp hữu cơ đã được gộp lại tạo ra sản phẩm mong muốn (4,06 g, 93,8%) ở dạng chất rắn màu nâu vàng, chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (br s, 2H), 6,66 (s, 1H), 1,71 (s, 3H). LCMS cho $C_{17}H_{13}D_3F_3N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 384,1; Được phát hiện: 384,2.

Bước 9. 8-Amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit

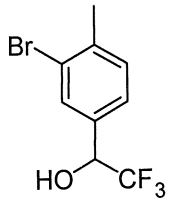
Xử lý dung dịch chứa axit 8-amino-3-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxylic (4,06 g, 10,6 mmol) (chất đồng phân đối ảnh đơn từ bước 8) trong DMF (106 mL) với 1-amino-2-metylpropan-2-ol (1,44 g, 16,2 mmol) [Ark Pharm, AK-37803] và HATU (6,16 g, 16,2 mmol), khuấy trong 15 phút, xử lý với trietylamin (4,43 mL, 31,8 mmol), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (500 mL) và nước muối (100 mL) và chiết với etyl axetat (3 x 150 mL). Rửa các chất hữu cơ đã được gộp lại với amomi clorua bão hòa (150 mL), natri cacbonat 11% (150 mL), và nước muối (100 mL), làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô thành dầu màu hổ phách. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng metanol trong diclometan (0% - 5%) thu được sản phẩm mong muốn (4,28

g, 89,0%) ở dạng bọt. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 – 8,05 (m, 1H), 7,74 – 7,69 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,62 – 7,54 (m, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,23 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,10 (s, 6H). LCMS cho $C_{21}H_{22}D_3F_3N_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 455,2; Được phát hiện: 455,2.

Ví dụ 82. 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit

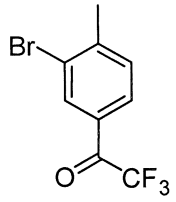


Bước 1. 1-(3-Bromo-4-metylphenyl)-2,2,2-trifloetan-1-ol



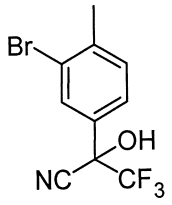
Làm nguội dung dịch chứa 3-bromo-4-metylbenzaldehyt (6,51 g, 32,7 mmol) [Aldrich, 565334] trong tetrahydrofuran (65,4 mL) đến 0°C và xử lý với trimetyl(triflometyl)silan (6,28 mL, 42,5 mmol). Xử lý hỗn hợp màu vàng với tetrabutylamomi florua 1,0 M trong tetrahydrofuran (0,654 mL, 0,654 mmol) ở 0°C và khuấy trong vài phút ở 0°C. Bỏ bể nước đá và khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 1,5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng trở lại 0°C và xử lý với nước (6,48 mL, 360 mmol) và tetrabutylamomi florua 1,0 M trong tetrahydrofuran (6,54 mL, 6,54 mmol). Bỏ bể nước đá và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng màu vàng với nước muối (150 mL) và chiết với etyl axetat (200 mL). Rửa lớp hữu cơ với amomi clorua bão hòa (100 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô tạo ra dầu màu nâu vàng. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng metyl tert-butyl ete (MTBE) trong các hexan (0% đến 50%) thu được sản phẩm mong muốn (8,42 g, 95,7%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS cho $C_9H_7BrF_3$ $(M-OH)^+$: m/z = 251,0, 253,0; Được phát hiện: 250,9, 252,8.

Bước 2. 1-(3-Bromo-4-metylphenyl)-2,2,2-trifloetan-1-on



Xử lý hỗn hợp gồm 1-(3-bromo-4-metylphenyl)-2,2,2-trifloetan-1-ol (8,41 g, 31,3 mmol) trong diclometan (125 mL) ở 0°C với Dess-Martin periodinan (19,9 g, 46,9 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng (bằng cách làm bay hơi quay với bể nước được chỉnh nhiệt độ ở 30°C) thành chất rắn dạng dầu, pha loãng chất rắn này bằng dietyl ete (200 mL) thấy nhiều chất rắn kết tủa. Lọc hỗn hợp này qua Celite® và rửa Celite® bằng dietyl ete bổ sung (200 mL). Rửa dịch lọc với dung dịch natri bicacbonat bão hòa (3 x 200 mL) và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô tạo ra chất rắn dạng dầu. Phân bố chất rắn dạng dầu này giữa dietyl ete (150 mL) và nước (100 mL). Tách lớp hữu cơ và rửa với dung dịch natri bicacbonat bão hòa (2 x 75 mL) và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô tạo ra sản phẩm mong muốn (7,93 g, 95,0%) ở dạng dầu, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. LCMS cho $C_9H_7BrF_3O$ $(M+H)^+$: m/z = 267,0, 269,0; Được phát hiện: 267,1, 268,9.

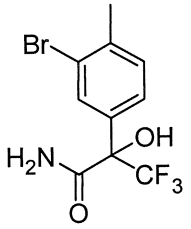
Bước 3. 2-(3-Bromo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropannitril



Xử lý dung dịch chứa 1-(3-bromo-4-metylphenyl)-2,2,2-trifloetan-1-on (7,92 g, 29,7 mmol) trong diclometan (29,7 mL) với trimetylsilyl xyanua (8,70 mL, 65,2 mmol), kali xyanua (0,290 g, 4,45 mmol), và 1,4,7,10,13,16-hexaoxaxyclooctadecan (18-crown-6) (0,290 g, 1,10 mmol) và khuấy trong 1 giờ. Làm lạnh phản ứng với bể nước đá do phản ứng tỏa nhiệt sau khi thêm 1,4,7,10,13,16-hexaoxaxyclooctadecan (18-crown-6). Cô hỗn hợp phản ứng (bằng cách làm bay hơi quay với bể nước được chỉnh nhiệt độ ở 28°C) tạo ra chất rắn màu nâu đỏ. Hòa tan chất rắn này trong THF (29,6 mL), làm nguội đến 0°C, xử lý với HCl 1,8 M (10,9 mL, 19,6 mmol), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng (rt) trong 1,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (75 mL) và chiết với dietyl ete (3 x 75 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại với nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và

cô. Cô lại từ các hexan thu được sản phẩm mong muốn (8,70 g, 99,8%) ở dạng chất rắn màu da cam, chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. LCMS cho $C_9H_7BrF_3O$ $(M\text{-}CN)^+$: m/z = 267,0, 269,0; Được phát hiện: 266,9, 269,0.

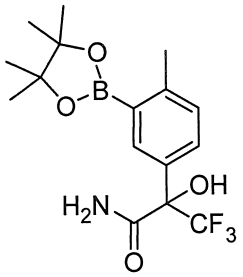
Bước 4. 2-(3-Bromo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit (đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai)



Xử lý dung dịch chứa 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropannitril (8,70 g, 29,6 mmol) trong 1,4-dioxan (59,2 mL) ở 0°C với HCl đậm đặc (9,00 mL, 108 mmol) mà đã được làm lạnh trước trong bể nước đá. Trong khi khuấy ở 0°C, sục hỗn hợp phản ứng với khí HCl trong 45 phút. Bỏ bể làm lạnh và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 61 giờ. Sục hỗn hợp phản ứng với nitơ trong 10 phút để loại bỏ một lượng trong số HCl, làm nguội đến 0°C, và pha loãngbằng nước muối (200 mL), nước (50 mL), và etyl axetat (200 mL). Tách lớp hữu cơ và pha loãng lớp nước bằng nước (100 mL) để hòa tan các chất rắn còn lại. Chiết lớp nước với etyl axetat (100 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại với nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô tạo ra dầu màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng MTBE trong các hexan (0% đến 60%) thu được sản phẩm raxemic ở dạng chất rắn dạng dầu màu vàng. Tách hỗn hợp raxemic này bằng HPLC bất đối xứng điều chế (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250mm, 5 micron], rửa giải bằng etanol 95% trong các hexan, ở tốc độ dòng là 18 mL/phút, nạp khoảng 100 mg trong 2 mL etanol) tạo ra đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai mong muốn (4,50 g, 48,8%) ở dạng dầu nhớt màu vàng. Đồng phân đối ảnh thứ nhất mà được rửa giải có thời gian lưu là 4,0 phút. Đồng phân đối ảnh thứ hai mà được rửa giải có thời gian lưu là 5,3 phút.

Đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 – 7,53 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H). LCMS cho $C_{10}H_{10}BrF_3NO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 312,0, 314,0; Được phát hiện: 312,0, 314,0.

Bước 5. 3,3,3-Triflo-2-hydroxy-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanamit



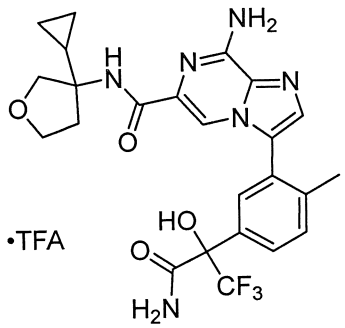
Xử lý dung dịch chứa 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit (3,57 g, 11,5 mmol) (Ví dụ 1, Bước 4, đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai) trong 1,4-dioxan (57,2 mL) với bis(pinacolato)dibo (3,49 g, 13,7 mmol) và kali axetat (3,71 g, 37,8 mmol) và khử khí với nitơ trong 5 phút. Xử lý hỗn hợp phản ứng với bis(triphenylphosphin)paladi(II)clorua (0,482 g, 0,687 mmol), khử khí trong 5 phút, và khuấy ở 100°C trong 2,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với etyl axetat (50 mL), lọc qua Celite®, và rửa bằng etyl axetat bổ sung (100 mL). Rửa dịch lọc với nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô thành bọt màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng MTBE trong các hexan (0% đến 100%) thu được sản phẩm mong muốn (3,35 g, 81,5%) ở dạng bọt đặc màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,30 (s, 12H). LCMS cho $C_{16}H_{22}BF_3NO_4$ $(M+H)^+$: m/z = 360,2; Được phát hiện: 360,1.

Bước 6. 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit

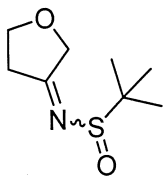
Xử lý dung dịch chứa 3-bromo-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin (7,50 g, 26,7 mmol) và 3,3,3-triflo-2-hydroxy-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanamit (10,5 g, 29,4 mmol, Ví dụ 82, Bước 5) trong 1,4-dioxan (133 mL) với kali cacbonat 1,0 M trong nước (53,4 mL, 53,4 mmol), khử khí bằng nitơ 5 phút, xử lý với sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan (3,27 g, 4,00 mmol), khử khí bằng nitơ 5 phút nữa, và khuấy ở 100°C trong 19 giờ. Xử lý hỗn hợp phản ứng với etyl axetat (200 mL) và nước muối (50 mL), lọc qua Celite và rửa Celite bằng etyl axetat bổ sung. Tách lớp nước từ dịch lọc và chiết với etyl axetat (200 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại trên natri sulfat, lọc, và

cô thành bọt màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng MeOH trong diclometan (0% đến 10%) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng bọt màu đỏ/nâu không hoàn toàn tinh khiết. Tinh chế lại vật liệu này bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng MeOH trong diclometan (0% đến 15%) tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng bọt màu vàng/nâu mà vẫn không hoàn toàn tinh khiết. Tinh chế lại vật liệu này bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng etyl axetat (chứa MeOH 5%) trong các hexan (0% đến 100%) tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng bọt màu trắng mà vẫn còn chứa tạp chất. Tinh chế lại vật liệu này bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng axetonitril (chứa MeOH 5%) trong diclometan (0% đến 100%) tạo ra sản phẩm mong muốn (4,67 g, 40,4%) ở dạng bọt màu trắng. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (s, 1H), 7,76 – 7,71 (m, 2H), 7,71 – 7,64 (m, 4H), 7,61 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H). LCMS cho $C_{17}H_{14}F_6N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 434,1; Được phát hiện: 434,1.

Ví dụ 83. Muối 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-oxopropan-2-yl)-2-metylphenyl)-*N*-(3-xyclopropyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-6-carboxamit trifloaxetat

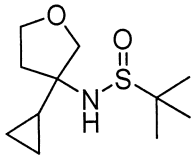


Bước 1. N-(Dihydrofuran-3(2H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



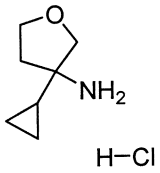
Gia nhiệt dung dịch chứa dihydrofuran-3(2*H*)-on (300 mg, 3,48 mmol), 2-metylpropan-2-sulfinamit (422 mg, 3,48 mmol), và titan(IV) isopropoxit (1,07 ml, 3,66 mmol) trong THF (5 ml) đến 60°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc, và rót vào nước biển. Lọc huyền phù này và tách các lớp. Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Cặn này được sử dụng mà không cần tinh chế. LCMS tính được cho $C_8H_{16}NO_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 190,1, được phát hiện: 190,1.

Bước 2. N-(3-Xyclopropyltetrahydrofuran-3-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit



Thêm trimetylalumi (0,12 ml, 0,23 mmol) vào dung dịch chứa *N*-(dihydrofuran-3(2*H*)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (40 mg, 0,21 mmol) trong toluen (1 ml) ở -78°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này trong 30 phút. Trong bình phản ứng riêng, xử lý dung dịch chứa bromoxyclopropan (60 µl, 0,75 mmol) trong Et_2O (1,0 ml) ở -78°C với *sec*-butyllithi (0,54 ml, 0,75 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 1 giờ. Chuyển từng giọt dung dịch chứa phức hợp sulfinamit thông qua ống thông vào dung dịch mới được điều chế chứa xyclopropyllithi (0,85 ml, 0,63 mmol) trong Et_2O (1 ml). Để hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung NH_4Cl bão hòa vào và chiết với EtOAc. Tách các lớp và rửa lớp hữu cơ với nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn này được sử dụng mà không cần tinh chế. LCMS tính được cho $C_{11}H_{22}NO_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 232,1, được phát hiện: 232,2.

Bước 3. 3-Xyclopropyltetrahydrofuran-3-amin hydroclorua



Khuấy *N*-(3-Xyclopropyltetrahydrofuran-3-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (49 mg, 0,21 mmol) trong HCl (4M/dioxan) (2 ml)/MeOH (2 ml) trong 30 phút và cô. Nghiền chất rắn còn lại với ete và sử dụng mà không cần tinh chế. Hiệu suất định lượng là giả định và không thu thập dữ liệu phân tích.

Bước 4. 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-oxopropan-2-yl)-2-metylphenyl)-N-(3-xyclopropyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit, trifloaxetat

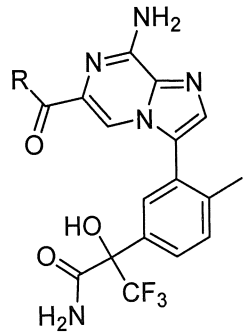
Thêm DIPEA (13 µl, 73 µmol) vào dung dịch chứa axit 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-oxopropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-6-carboxylic (10 mg, 24 µmol), 3-xyclopropyltetrahydrofuran-3-amin hydroclorua (10 mg, 73 µmol), và HATU (11 mg, 29 µmol) trong DMF (1,0 ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở

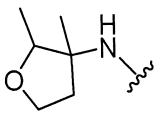
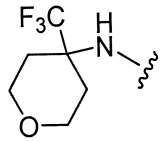
nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với MeOH và tinh chế bằng HPLC điều chế (pH 2). LCMS tính được cho $C_{24}H_{26}F_3N_6O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 519,2, được phát hiện: 519,2.

Các ví dụ 84-85.

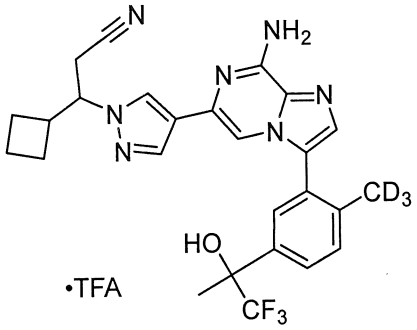
Các hợp chất này được tổng hợp theo quy trình được nêu trong Ví dụ 83, bằng cách sử dụng amin thích hợp có bán trên thị trường trong Bước 4.

Bảng 7.



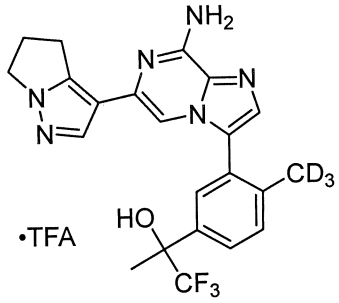
Ví dụ Số	Tên	R	LCMS [M+H]+
84	8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-oxopropan-2-yl)-2-metylphenyl)-*N*-(2,3-dimetyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-6-carboxamit, trifloaxetat (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang)		507,2
85	8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-oxopropan-2-yl)-2-metylphenyl)-*N*-(4-(triflometyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-6-carboxamit, trifloaxetat		561,2

Ví dụ 86. 3-(4-(8-amino-3-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl) imidazo[1,2-*a*]pyrazin-6-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-xyclobutylpropannitril, trifloaxetat



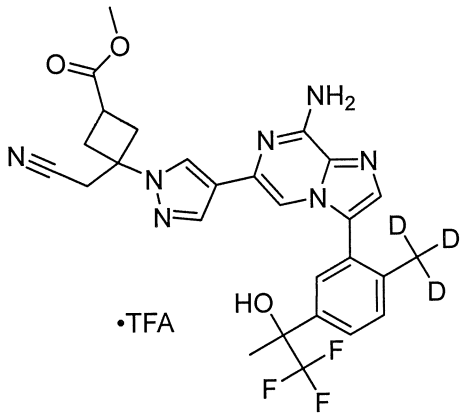
Thêm natri cacbonat (7,6 mg, 72 µmol) vào dung dịch chứa 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)-4-(metyl-d_3)phenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol [Ví dụ 81, Bước 5] (10 mg, 24 µmol), 3-xyclobutyl-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)propannitril (10,8 mg, 36 µmol, như được mô tả trong Công bố đơn Quốc tế số WO2009064835), và sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (2 mg, 2,4 µmol) trong dioxan (1 ml) và nước (0,5 mL). Phun hỗn hợp phản ứng bằng khí N_2 và gia nhiệt đến 100°C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với MeOH, lọc, và tinh chế bằng HPLC điều chế (pH 2). LCMS tính được cho $C_{26}H_{24}D_3F_3N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 513,2, được phát hiện: 513,3.

Ví dụ 87. 2-(3-(8-amino-6-(5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[1,2-*b*]pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)-4-(metyl-d_3)phenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol, trifloaxetat

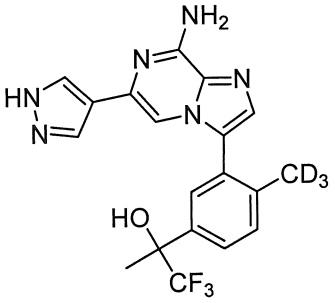


Hợp chất này được điều chế theo quy trình giống với quy trình được mô tả cho Ví dụ 86, bằng cách sử dụng 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[1,2-*b*]pyrazol (Aurum Pharmatech) thay cho 3-xyclobutyl-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)propannitril. LCMS tính được cho $C_{22}H_{19}D_3F_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 446,2, được phát hiện: 446,1.

Ví dụ 88. Metyl 3-(4-(8-amino-3-(2-(metyl-d*3*)-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-6-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-(xyanometyl)xyclobutan-1-carboxylat, trifloaxetat



Bước 1. 2-(3-(8-amino-6-(1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-(metyl-d3)phenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol



Phun N_2 và gia nhiệt hỗn hợp gồm 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)-4-(metyl-d_3)phenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol (150 mg, 0,36 mmol), *tert*-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-carboxylat (158 mg, 0,54 mmol), sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (14,6 mg, 0,018 mmol), và natri cacbonat (114 mg, 1,08 mmol) trong dioxan (2 ml) và nước (0,5 ml) đến 100°C trong 3 giờ. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa nước và EtOAc, và tách các lớp. Chiết lớp nước với EtOAc và rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại với nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế cặn này bằng sắc ký nhanh (EtOAc 0-100%/các hexan tiếp theo là MeOH 0-25%/DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (hiệu suất định lượng được giả định). LCMS tính được cho $C_{19}H_{15}D_3F_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 406,2, được phát hiện: 406,2.

Bước 2. Metyl 3-(4-(8-amino-3-(2-(metyl-d3)-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-(xyanometyl)xyclobutan-1-carboxylat, trifloaxetat

Thêm metyl 3-(xyanometylen)xyclobutan-1-carboxylat (37 mg, 0,25 mmol) và DBU (37 µl, 0,25 mmol, như được mô tả trong Công bố đơn Quốc tế số WO2009114512) vào dung dịch chứa 2-(3-(8-amino-6-(1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)-4-

(metyl-d_3)phenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol (20 mg, 49 μmol) trong axetonitril (1 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với MeCN, lọc, và tinh chế bằng HPLC điều chế (pH 2). LCMS tính được cho $C_{27}H_{24}D_3F_3N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 557,2, được phát hiện: 557,2.

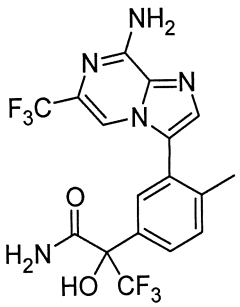
Các ví dụ P1-P6.

Trong các ví dụ P1-P6 dưới đây, phân tích Nhiễu xạ Bột Tia X được thực hiện trên Thiết bị đo nhiễu xạ bột tia X Bruker D8 Advance ECO (XRPD) với các thông số dưới đây: nguồn chiếu xạ là Cu ở 1,5418 Å và bộ dò LYNXEYETM và nguồn tia X là 40 KV, 25 mA. Bột mẫu được phân tán trên giá đỡ mẫu nền không. Các điều kiện đo tổng quát là: Góc bắt đầu – 3°; Góc kết thúc – 30°; Lấy mẫu ở góc – 0,015 độ; và tốc độ quét – 2 độ/phút.

Thử nghiệm nhiệt lượng quét vi sai (DSC) được thực hiện trên thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai TA, Discovery DSC2500 có bộ lấy mẫu tự động. Các điều kiện thử nghiệm tổng quát như sau: 20-300 °C ở 10 °C/phút, dòng khí nitơ ở tốc độ 50 mL/phút, sử dụng cốc mẫu nhôm.

Phân tích nhiệt trọng trường (TGA) được thực hiện trên máy phân tích Nhiệt trọng trường TA, TGA5500 có bộ lấy mẫu tự động ở các điều kiện sau: đoạn dốc ở 10 °C/phút từ 25 °C đến 600 °C; khí nitơ ở lưu lượng thổi cân bằng là 25 mL/phút; và cốc mẫu plantin.

Ví dụ P1. Điều chế và xác định đặc điểm của 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo [1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit, Dạng tinh thể I (Bazơ tự do)



Nạp 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit (0,050 g, 0,115 mmol) vào lọ nhỏ và khuấy ở 80°C trong khi thêm từng giọt dung dịch được trộn trước isopropyl axetat (0,676 mL)/heptan có tỷ lệ 1:2 (1,34 mL) vào. Sau khi thêm 2 mL vào, chất rắn không hòa tan hoàn toàn và một số còn lại ở đáy lọ nhỏ. Sau khi hầu hết các chất rắn đã hòa tan, các chất rắn mới được tạo thành trên thành lọ nhỏ. Các chất rắn tạo thành nhiều hơn sau khi khuấy ở 80°C trong 2

giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, lọc các chất rắn và rửa với heptan. Thu các chất rắn và làm khô dưới áp suất giảm trong 30 phút tạo ra 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit (Dạng I) (33,2 mg, 66,4%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Dạng I được xác nhận là chất rắn tinh thể theo phân tích XRPD. Mẫu hình XRPD của Dạng I được thể hiện trên Fig. 1 và dữ liệu pic được đưa ra trong Bảng 8 dưới đây.

Bảng 8. Dữ liệu Pic XRPD cho Dạng I.

2-Theta (°)	Cường độ tương đối (%)
8,2	0,9
8,6	21,5
9,5	34,3
10,3	92,1
10,8	1,0
12,8	1,1
13,0	5,0
13,6	7,8
14,2	4,1
14,9	100
16,5	2,3
17,3	43,8
17,8	22,6
18,1	1,3
19,0	29,9
19,2	49,7
19,5	8,1
19,9	1,6
20,1	25,4
20,4	15,1
20,6	39,6
21,2	16,8
21,5	6,6

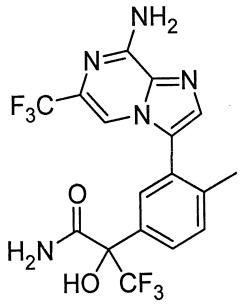
2-Theta (°)	Cường độ tương đối (%)
21,8	0,6
22,2	26,6
22,5	4,0
23,0	0,8
23,6	3,2
24,0	42,4
24,3	8,2
24,6	4,2
25,6	7,4
25,8	7,6
26,3	4,3
26,8	12,9
27,4	9,9
27,9	4,4
28,2	1,7
28,7	37,4
29,6	1,3

Phân tích DSC cho Dạng I đã cho thấy một pic với nhiệt độ khởi đầu là 191,9°C và tối đa là 193,2°C. Biểu đồ nhiệt DSC được cung cấp trong Fig. 2.

Phân tích TGA cho Dạng I đã cho thấy lượng mẫu đáng kể bị mất khi nhiệt độ ở trên 200°C do sự phân hủy mẫu. Biểu đồ nhiệt TGA được cung cấp trong Fig. 3.

Dạng I được xác nhận là Dạng tinh thể khan, không bị solvat hóa.

Ví dụ P2. Điều chế và xác định đặc điểm của 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo [1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit, Dạng tinh thể II (Bazơ tự do)



Hòa tan xấp xỉ 100 mg bazơ tự do 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit trong 1 mL isopropyl axetat trong lọ nhỏ thủy tinh trong dung tích 4 mL. Thêm 2 mL heptan vào dung dịch này, đồng thời khuấy ở nhiệt độ môi trường. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 80°C đồng thời khuấy trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 1 giờ. Thu lấy chất rắn bằng cách lọc và làm khô trong không khí tạo ra 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit (Dạng II).

Dạng II được xác nhận là chất rắn tinh thể theo phân tích XRPD. Mẫu hình XRPD của Dạng II được thể hiện trên Fig. 4 và dữ liệu pic được đưa ra trong Bảng 9 dưới đây.

Bảng 9. Dữ liệu Pic XRPD cho Dạng II.

2-Theta (°)	Cường độ tương đối (%)
9,1	29,8
10,0	2,2
11,1	38,6
12,6	77,6
13,5	24,8
14,1	5,6
15,4	3,6
16,1	24,0
16,9	41,4
18,0	75,7
18,4	35,0
19,0	77,5

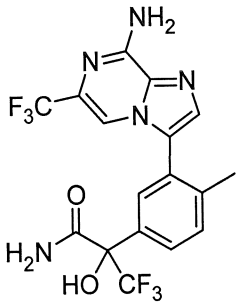
2-Theta (°)	Cường độ tương đối (%)
19,7	25,5
19,9	19,5
20,1	40,9
20,5	58,2
21,0	1,1
21,4	2,1
21,6	1,3
21,9	100
23,7	29,4
23,8	39,7
25,1	22,5
25,3	33,1
25,8	33,9
26,3	13,6
26,4	3,3
27,3	35,5
28,3	13,2
29,6	15,4

Phân tích DSC cho Dạng II đã cho thấy một pic với nhiệt độ khởi đầu là 177,2°C và tối đa là 179,7°C. Biểu đồ nhiệt DSC được cung cấp trong Fig. 5.

Phân tích TGA cho Dạng II đã cho thấy lượng mẫu đáng kể bị mất khi nhiệt độ ở trên 200°C do sự phân hủy mẫu. Biểu đồ nhiệt TGA được cung cấp trong Fig. 6.

Dạng II được xác nhận là Dạng tinh thể khan, không bị solvat hóa.

Ví dụ P3. Điều chế và xác định đặc điểm của 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo [1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit, Dạng tinh thể III (Bazơ tự do)



Hòa tan xấp xỉ 72 mg bazơ tự do 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit trong 1 mL MeOH trong lọ nhỏ thủy tinh trong dung tích 4 mL. Làm bay hơi dung dịch này đến khi khô ở nhiệt độ môi trường. Làm khô chất rắn tạo thành, là MeOH solvat, ở 60°C trong chân không qua đêm thu được 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit (Dạng III).

Dạng III được xác nhận là chất rắn tinh thể theo phân tích XRPD. Mẫu hình XRPD của Dạng III được thể hiện trên Fig. 7 và dữ liệu pic được đưa ra trong Bảng 10 dưới đây.

Bảng 10. Dữ liệu Pic XRPD cho Dạng III.

2-Theta (°)	Cường độ tương đối (%)
8,1	10,0
10,6	44,4
12,4	5,0
12,8	6,7
13,5	100
14,2	60,9
15,8	3,3
16,4	25,7
17,1	28,3
17,9	29,1
19,8	7,8
20,3	60,6
20,8	15,8
21,6	2,7
22,3	6,5

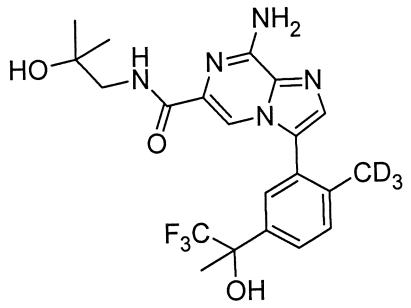
2-Theta (°)	Cường độ tương đối (%)
22,8	10,9
23,5	10,8
24,1	24,6
24,6	15,0
24,8	18,0
25,2	10,0
25,8	10,8
26,6	13,0
27,5	24,0
28,8	6,8
29,2	4,8
29,8	2,1

Phân tích DSC cho Dạng III đã cho thấy một pic với nhiệt độ khởi đầu là 134,3°C và tối đa là 143,0°C. Biểu đồ nhiệt DSC được cung cấp trong Fig. 8.

Phân tích TGA cho Dạng II đã cho thấy lượng mẫu đáng kể bị mất khi nhiệt độ ở trên 200°C do sự phân hủy mẫu. Biểu đồ nhiệt TGA được cung cấp trong Fig. 9.

Dạng III được xác nhận là Dạng tinh thể khan, không bị solvat hóa.

Ví dụ P4. Điều chế và xác định đặc điểm của 8-amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-(metyl-d3)-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit, Dạng tinh thể I (Bazơ tự do)



Nạp 8-amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit (4,60 g, 10,1 mmol) và isopropyl axetat (25,5 mL) mà được gia nhiệt ở 80°C vào bình cầu đáy tròn. Khuấy hỗn

hợp này ở 80°C và các chất rắn bắt đầu tạo thành trong 5 phút. Khuấy hỗn hợp này ở 80°C trong 1 giờ. Ngừng gia nhiệt và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ trong khi làm nguội đến nghiệt độ trong phòng. Xử lý hỗn hợp này với từng giọt heptan (25,5 mL) từ phễu bổ sung trong 35 phút và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Thu các chất rắn, rửa với isopropyl axetat/heptan có tỷ lệ 1:1 (10 mL) và làm khô dưới áp suất giảm ở 60°C trong 24 giờ tạo ra 8-amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit (Dạng I) (4,16 g, 90,4%).

Dạng I được xác nhận là chất rắn tinh thể theo phân tích XRPD. Mẫu hình XRPD của Dạng I được thể hiện trên Fig. 10 và dữ liệu pic được đưa ra trong Bảng 11 dưới đây.

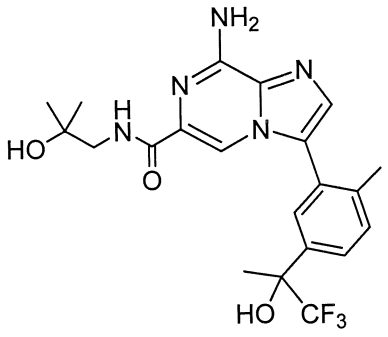
Bảng 11. Dữ liệu Pic XRPD cho Dạng I.

2-Theta (°)	Cường độ tương đối (%)
6,2	100
10,4	6,4
11,3	6,0
11,5	3,7
11,9	17,3
12,5	10,1
13,8	3,5
14,4	5,5
15,6	51,0
16,0	55,2
16,7	66,3
16,9	7,5
17,4	2,9
18,3	8,6
18,8	17,1
19,2	1,4
19,9	20,4
20,2	1,4
20,7	24,4

2-Theta (°)	Cường độ tương đối (%)
21,0	4,1
21,2	47,0
21,8	3,7
22,3	16,6
23,2	17,0
24,1	12,4
24,4	1,9
24,8	1,7
24,9	0,9
25,3	0,8
25,5	3,9
25,9	1,5
27,0	14,7
27,3	3,4
27,9	5,8
29,1	1,4
29,7	1,2

Phân tích DSC cho Dạng I đã cho thấy một pic với nhiệt độ khởi đầu là 173,4°C và tối đa là 179,0°C. Biểu đồ nhiệt DSC được cung cấp trong Fig. 11. Dạng I được xác nhận là Dạng tinh thể khan, không bị solvat hóa.

Ví dụ P5. Điều chế và xác định đặc điểm của 8-amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit, Dạng tinh thể I (Bazơ tự do)



Nạp 8-amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit (Chất đồng phân đối ảnh 2 từ Ví dụ 2, Bước 8; 184 g, 408 mmol) và isopropyl axetat (950 mL) vào bình cầu đáy tròn. Khuấy hỗn hợp này ở 80°C trong 1 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng (RT), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thu các chất rắn tạo ra 8-amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit (Dạng I, 152 g, 82,8%).

Dạng I được xác nhận là chất rắn tinh thể theo phân tích XRPD. Mẫu hình XRPD của Dạng I được thể hiện trên Fig. 12 và dữ liệu pic được đưa ra trong Bảng 12 dưới đây.

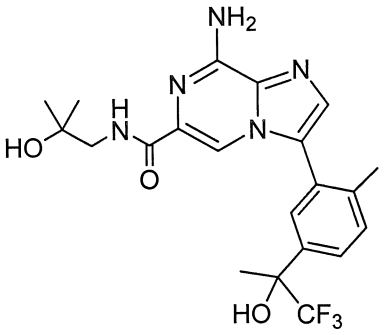
Bảng 12. Dữ liệu Pic XRPD cho Dạng I.

2-Theta (°)	Cường độ tương đối (%)
6,2	31,8
9,6	0,6
10,4	8,8
11,4	12,4
11,6	6,7
12,0	15,6
12,4	4,2
12,6	3,9
13,9	6,0
14,4	10,6
15,1	0,5
15,6	100
16,0	26,8
16,7	49,1
16,9	12,6
17,4	2,9
18,3	9,0
18,9	5,4
19,3	4,3
19,9	19,4

2-Theta (°)	Cường độ tương đối (%)
20,2	2,6
20,7	68,4
21,0	4,0
21,3	21,9
21,9	5,2
22,3	10,4
22,9	0,6
23,2	29,4
23,8	0,5
24,1	8,9
24,4	1,3
24,8	1,5
25,0	1,1
25,5	8,2
26,0	2,3
27,1	16,8
27,3	2,2
28,0	7,9
29,1	3,0
29,7	0,4

Phân tích DSC cho Dạng I đã cho thấy một pic với nhiệt độ khởi đầu là 172,2°C và tối đa là 174,2°C. Biểu đồ nhiệt DSC được cung cấp trong Fig. 13. Dạng I được xác nhận là Dạng tinh thể khan, không bị solvat hóa.

Ví dụ P6. Điều chế và xác định đặc điểm của 8-amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit, Dạng tinh thể II (Bazơ tự do)



Nạp 8-amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit (Chất đồng phân đối ảnh 2 từ Ví dụ 2, Bước 8; 252 mg, 0,559 mmol) và isopropyl axetat (1,25 mL) vào lọ nhỏ và các chất rắn được hòa tan từ từ. Xử lý hỗn hợp này với heptan (0,35 mL) cho đến khi các chất rắn không tan nữa. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 80°C trong 30 phút và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thu các chất rắn tạo ra 8-amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit (Dạng II, 116 mg, 46,0%).

Dạng II được xác nhận là chất rắn tinh thể theo phân tích XRPD. Mẫu hình XRPD của Dạng II được thể hiện trên Fig. 14 và dữ liệu pic được đưa ra trong Bảng 13 dưới đây.

Bảng 13. Dữ liệu Pic XRPD cho Dạng II.

2-Theta (°)	Cường độ tương đối (%)
4,3	59,1
6,2	0,5
7,4	100
8,6	7,6
11,3	2,1
13,3	34,1
14,7	10,5
14,9	4,1
15,3	58,1
15,5	47,3
17,0	78,5
17,2	41,1
18,1	34,9

2-Theta (°)	Cường độ tương đối (%)
18,8	63,6
19,6	15,1
19,8	10,0
20,1	79,7
20,8	0,6
21,4	32,3
22,4	1,5
22,7	6,9
23,5	36,0
24,1	6,8
25,1	6,3
25,8	28,3
26,2	18,0
26,5	13,9
26,9	1,0
27,3	19,5
27,9	14,6
28,4	3,1
28,6	4,0
29,0	3,9
29,3	3,8
29,6	2,4

Phân tích DSC cho Dạng II đã cho thấy một pic với nhiệt độ khởi đầu là 161,7°C và tối đa là 165,4°C. Biểu đồ nhiệt DSC được cung cấp trong Fig. 15. Dạng II được xác nhận là Dạng tinh thể khan, không bị solvat hóa.

Ví dụ P7. Điều chế và Mô tả đặc điểm tinh thể đơn lẻ của muối của axit 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit hydrobromic (HBr)

Hòa tan bazơ tự do 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit (98,81 mg) trong 2,5 mL metanol trong lọ nhỏ thủy tinh trong dung tích 4 mL. Thêm 42,4 µL dung dịch HBr 6M trong nước (1,2 đương lượng) vào dung dịch này và khuấy kỹ. Làm bay hơi dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng thu được tinh thể muối của HBr.

Dữ liệu tinh thể: C35 H32 Br2 F12 N10 O5, từ metanol, không màu, hình thái học dạng tấm không đồng đều, ~0,450 x 0,210 x 0,060 mm, đơn nghiêng, C2, = 20,055(7) Å, b = 10,115(4) Å, c = 21,363(8) Å, beta = 94,953(7), Vol = 4318(3) $Å^3$, Z = 4, T = -40°C, Khối lượng Công thức = 1060,52, Tỷ trọng = 1,631 g/cm^3, µ(Mo) = 1,98mm^{-1}.

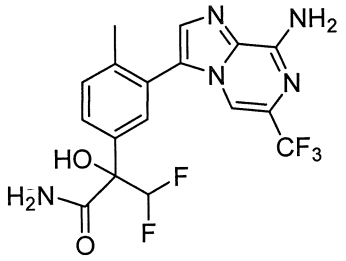
Thu thập dữ liệu: Thực hiện thu thập dữ liệu bằng cách sử dụng hệ Bruker SMART APEX-II CCD, chiếu xạ MoKalpha, ống tiêu cự chuẩn, nguồn anot = 50 kV x 30 mA, khoảng cách từ tinh thể đến tấm = 5,0 cm, 512 x 512 điểm ảnh/khung, Tâm chùm tia = (259,19,253,13), tổng số các khung = 2635, dao động/khung = 0,50°, mức lộ diện/khung = 40,1 sec/khung, phần mềm lấy tích phân SAINT, hkl tối thiểu/tối đa = (-26,26,-12,13,-27,27), nhập dữ liệu vào Shelx = 38968, dữ liệu duy nhất = 9756, khoảng hai-theta = 4,51 đến 55,43°, tính đầy đủ so với hai-theta 55,43 = 99,60%, R(int-xl) = 0,0672, áp dụng hàm bổ chỉnh SADABS.

Giải cấu trúc tinh thể và tinh chỉnh dữ liệu: Giải cấu trúc tinh thể bằng cách sử dụng phần mềm XS(Shelxtl) và tinh chỉnh dữ liệu bằng cách sử dụng gói phần mềm shelxtl. Tinh chỉnh dữ liệu bằng phương pháp bình phương tối thiểu ma trận đầy đủ trên F^2, các hệ số phân tán lấy từ tài liệu: Int. Tab. Tập C các bảng 4.2.6.8 và 6.1.1.4, số lượng dữ liệu = 9756, số lượng các hạn chế = 1, số lượng các tham số= 584, tỷ lệ dữ liệu/tham số = 16,71, mức độ phù hợp trên F2 = 1,14, các chỉ số R [I>4sigma(I)] R1 = 0,0648, wR2 = 0,1560, các chỉ số R (tất cả dữ liệu) R1 = 0,1004, wR2 = 0,1719, sai phân tối đa pic và đáy = 1,795 và -0,642 e/$Å^3$, thông số Flack tinh chỉnh = 0,038(6). Tất cả các nguyên tử hydro được lý tưởng hóa bằng cách sử dụng mô hình quay trượt.

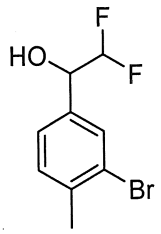
Kết quả: Phép phân tích này đã xác nhận cấu trúc của muối của axit 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit hydrobromic. Đơn vị bất đối xứng chứa hai phân tử của 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit, hai bromua để cân bằng điện tích, và một phân tử dung môi metanol,

như được thể hiện trên các Fig. 16A-16B. Thiết lập đồng phân đối ảnh dựa trên tham số Flack được tinh chỉnh 0,038(6). Nghiên cứu này xác định cấu hình tuyệt đối tại các trung tâm bất đối xứng C15 = *S*- và C35 = *S*-.

Ví dụ 89. 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3-diflo-2-hydroxypropanamit

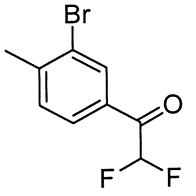


Bước 1. 1-(3-Bromo-4-metylphenyl)-2,2-difloetan-1-ol



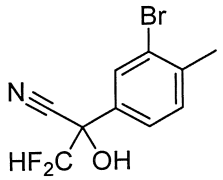
Thêm 3-bromo-4-metylbenzaldehyt (4,1 g, 21 mmol) tiếp theo là xeri florua (0,44 g, 2,9 mmol) vào dung dịch chứa (diflometyl)trimetylsilan (5,1 g, 42 mmol) trong DMF khan (20 ml) ở 0°C. Bỏ bể nước đá, và khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp này trở lại 0°C, thêm nước (2,0 ml) và tetra-*n*-butylamomi florua 1,0 M trong tetrahydrofuran (4,2 ml, 4,2 mmol) vào. Bỏ bể nước đá và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng màu vàng với nước (100 ml), và chiết với Et_2O (150 ml). Rửa lớp hữu cơ với dung dịch NH_4Cl bão hòa (25 ml), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô tạo ra dầu có màu nâu đỏ. Tinh chế trên silica gel bằng cách sử dụng etyl axetat/hexan, 0-60% thu được hợp chất mong muốn ở dạng dầu màu vàng, 3,6 g, 69%. LCMS tính được cho $C_9H_8BrF_2$ $(M\text{-}OH)^+$: m/z = 233,0, 235,0; Được phát hiện: 232,9, 235,1

Bước 2. 1-(3-Bromo-4-metylphenyl)-2,2-difloetan-1-on



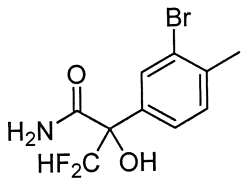
Xử lý hỗn hợp gồm 1-(3-bromo-4-metylphenyl)-2,2-difloetan-1-ol (3,6 g, 14 mmol) trong diclometan (57 ml) ở 0°C với Dess-Martin periodinan (9,1 g, 22 mmol). Bỏ bể nước đá và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1,0 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng thành dầu. Thêm Et_2O vào và chất rắn kết tủa. Lọc hỗn hợp huyền phù này. Rửa dịch lọc với dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và lọc. Cô dung dịch này thành dầu màu vàng, 2,3 g, 64%. LCMS cho $C_9H_8BrF_2O(M+H)^+$ tính được cho $(M+H)^+$: m/z = 249,0, 251,0; Được phát hiện: 248,9, 251,0

Bước 3. 2-(3-Bromo-4-metylphenyl)-3,3-diflo-2-hydroxypropannitril



Thêm trimetylsilyl xyanua (2,7 ml, 20 mmol), kali xyanua (88 mg, 1,4 mmol), và 1,4,7,10,13,16-hexaoxaxyclooctadecan (18-crown-6) (88 mg, 0,33 mmol) vào dung dịch chứa 1-(3-bromo-4-metylphenyl)-2,2-difloetan-1-on (2,3 g, 9,0 mmol) trong diclometan (9,0 ml) trong môi trường khí N_2. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong môi trường khí nitơ. Hòa tan chất rắn này trong THF (9,0 ml) và làm nguội đến 0°C. Thêm dung dịch HCl trong nước (1,8 M, 0,37 ml) vào đồng thời khuấy ở 0°C. Bỏ bể nước đá, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1,5 giờ. Thêm nước(75 ml) vào hỗn hợp phản ứng. Chiết hỗn hợp phản ứng với Et_2O (3 x 75 ml). Rửa các dịch chiết Et_2O đã được gộp lại với dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô tạo ra chất rắn màu da cam, 2,5 g, 100%.

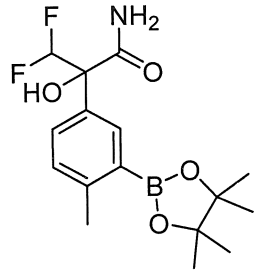
Bước 4. 2-(3-Bromo-4-metylphenyl)-3,3-diflo-2-hydroxypropanamit



Thêm HCl (đậm đặc) (24 ml, 284 mmol) (được làm lạnh trước trong bể nước đá) vào dung dịch chứa 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-3,3-diflo-2-hydroxypropannitril (21,5 g, 78 mmol) trong dioxan (156 ml) trong môi trường khí N_2 ở 0°C. Trong khi làm lạnh ở 0°C, sục mạnh hỗn hợp phản ứng bằng khí HCl trong 10 phút. Đậy chặt bình phản ứng. Bỏ bể làm lạnh và khuấy hỗn hợp này trong 16 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng ở 0°C và pha

loãng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (20 ml), nước (10 ml), và EtOAc (250 ml). Tách lớp EtOAc và rửa với nước, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô thành dầu màu nâu. Hòa tan dầu này trong CH_2Cl_2 và tinh chế trên cột silica gel, EtOAc/hexan, 0-60%. Cô các phân đoạn sản phẩm thành dầu màu vàng, 17 g. Tách hỗn hợp raxemic này bằng HPLC bất đối xứng điều chế (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250mm, 5 micron], rửa giải bằng etanol 85% trong các hexan, ở tốc độ dòng là 20 mL/phút, nạp khoảng 100 mg trong 2 mL etanol) tạo ra đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai mong muốn (8,0 g, 35%) ở dạng thành dầu nhớt. Đồng phân đối ảnh thứ nhất mà được rửa giải có thời gian lưu là 4,2 phút. Đồng phân đối ảnh thứ hai mà được rửa giải có thời gian lưu là 6,4 phút. Đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai: LCMS tính được cho $C_{10}H_{11}BrF_2NO_2$ $(M+H)^+$: m/z =294,0, 296,0; Được phát hiện: 294,0, 296,0.

Bước 5. 3,3-Diflo-2-hydroxy-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanamit



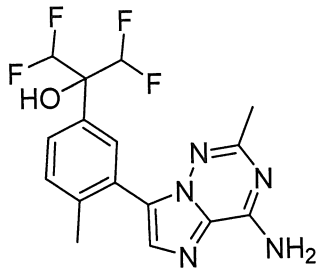
Khử khí trong 5 phút với N_2 hỗn hợp gồm 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-3,3-diflo-2-hydroxypropanamit (1,1 g, 3,7 mmol), (bước 4, chất đồng phân rửa giải thứ hai), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (1,2 g, 4,5 mmol), kali axetat (1,2 g, 12,3 mmol), và diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (105 mg, 0,15 mmol) trong THF (12 ml). Gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng ở 135°C trong 20 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc và lọc qua Celite®, rửa bằng EtOAc. Cô dịch lọc. Tinh chế thông qua sắc ký silica gel (EtOAc 0-100%/các hexan) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng dầu trong. Hiệu suất của sản phẩm là: 78 %, 1,0 g. LCMS tính được cho $C_{16}H_{23}BF_2NO_4(M+H)^+$: m/z = 342,2; Được phát hiện 342,2.

Bước 6. 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3-diflo-2-hydroxypropanamit

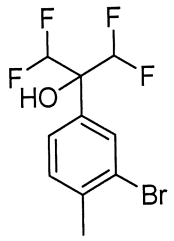
Nạp 3-bromo-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin (700,0 mg, 2,5 mmol), và 3,3-diflo-2-hydroxy-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-

yl)phenyl)propanamit (1,1 g, 3,2 mmol) trong THF (12,5 ml) vào lọ nhỏ. Thêm kali cacbonat trong nước (5,0 ml, 5,0 mmol) vào hỗn hợp này và sục hỗn hợp này với N_2 trong 5 phút. Thêm phức [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (407 mg, 0,50 mmol) vào hỗn hợp này và sục N_2 trong 5 phút. Gia nhiệt phản ứng đến 80°C trong 15 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và tách lớp nước. Làm bay hơi lớp hữu cơ và làm khô cặn này trong chân không trong 2 giờ. Hòa tan vật liệu thô trong DCM và nạp vào cột silica gel (nạp 1%). Tinh chế trên cột silica gel bằng cách sử dụng EtOAc 0-100% trong hexan. Hiệu suất của sản phẩm là 620 mg, 60%, LCMS tính được cho $C_{17}H_{15}F_5N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z =416,1; Được phát hiện 416,2. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 (s, 1H), 7,67 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 2,21 (s, 3H).

Ví dụ 112. Muối 2-(3-(4-Amino-2-metylimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-metylphenyl)-1,1,3,3-tetraflopropan-2-ol trifloaxetat (1,3 TFA:1 phân tử Ví dụ 112)



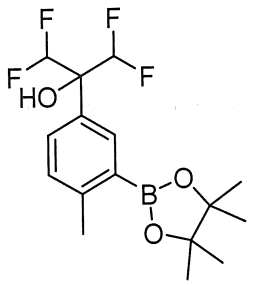
Bước 1. 2-(3-Bromo-4-metylphenyl)-1,1,3,3-tetraflopropan-2-ol



Khuấy hỗn hợp gồm axit 3-bromo-4-metylbenzoic (0,50 g, 2,3 mmol), *N*,*N*-dimetylformamit (9,0 µL, 0,12 mmol), và oxalyl clorua (1,6 mL, 3,3 mmol, 2,0 M trong CH_2Cl_2) trong CH_2Cl_2 (0,70 ml) ở nhiệt độ trong phòng (rt) trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong môi trường trơ. Hòa tan chất rắn màu vàng tạo thành trong MeCN khan (2,3 mL). Thêm lần lượt trimetyl(bromodiflometyl)silan (1,1 mL, 7,0 mmol) (Combi-Blocks, QC-0668), triphenylphosphin (1,5 g, 5,8 mmol), và 1,3-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon (1,1 mL, 9,3 mmol) vào. Bình cầu phản ứng được trang bị bình ngưng hồi lưu,

và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 ngày. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung pyridin trong nước (2,3 mL, 9,3 mmol, 4,0 M). Sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 1,5 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (10 mL) và chiết với *tert*-butyl metyl ete (3 x 10 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế thông qua sắc ký silica gel (*tert*-butyl metyl ete 10-50%/các hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng dầu màu vàng (0,57 g, 77%). ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,24 – 5,87 (m, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,42 (s, 3H). ^{19}F NMR (565 MHz, $CDCl_3$) δ -130,50 – -131,46 (m), -131,74 – -132,68 (m).

Bước 2. 1,1,3,3-Tetraflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol



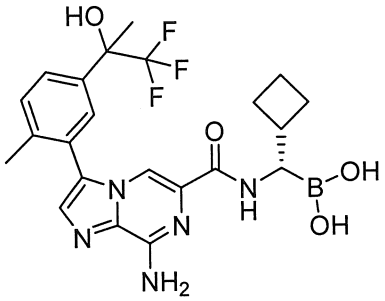
Khử khí trong 5 phút với N_2 hỗn hợp gồm 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-1,1,3,3-tetraflopropan-2-ol (78 mg, 0,26 mmol), bis(pinacolato)dibo (79 mg, 0,31 mmol), kali axetat (84 mg, 0,86 mmol), và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (7 mg, 10 µmol) trong tetrahydrofuran (1,0 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng ở 135°C trong 20 phút. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Celite®, rửa bằng EtOAc. Rửa dịch lọc với nước và sau đó là nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô thu được hợp chất nêu tại đề mục, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. LCMS cho $C_{16}H_{22}BF_4O_3$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 349,2; phát hiện được 349,1.

Bước 3. Muối 2-(3-(4-Amino-2-metylimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-metylphenyl)-1,1,3,3-tetraflopropan-2-ol trifloaxetat (1,3 TFA:1 phân tử Ví dụ 112)

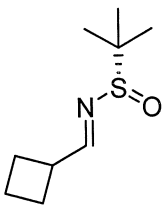
Khử khí bằng N_2 trong 5 phút hỗn hợp gồm 7-bromo-2-metylimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin 2,2,2-trifloaxetat (17 mg, 0,053 mmol) (từ Ví dụ 2, Bước 5), [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), phức với diclometan (8,7 mg, 11 µmol), 1,1,3,3-tetraflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-

2-ol (30 mg, 0,085 mmol) trong tetrahydrofuran (1,0 mL), và K_2CO_3 1,0 M (110 µL, 0,11 mmol) và sau đó gia nhiệt đến 80°C trong 16 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua nút Na_2SO_4 và Celite®, rửa bằng MeOH. Tinh chế qua HPLC điều chế trên Cột C-18 (pH = 2, MeCN 21–41%/TFA 0,1% (trong nước) trong 5 phút, 60 mL/phút) thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (14 mg, 54%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,43 (biểu kiến t, J = 53,9 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO-d_6) δ -74,78 (s), -129,06 – -131,20 (m), -131,72 – -133,01 (m). LCMS cho $C_{16}H_{16}F_4N_5O$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 370,1; phát hiện được 370,1.

Ví dụ 117. Axit ((1*S*)-(8-amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamido)(xyclobutyl)metyl) boronic

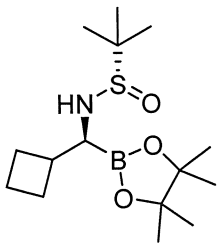


Bước 1. (S,E)-N-(Xyclobutylmetylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit



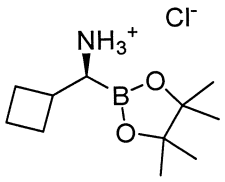
Gia nhiệt hỗn hợp gồm (*S*)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,50 g, 4,1 mmol) (Aldrich, 513210), xyclobutancarbaldehyt (0,37 ml, 4,1 mmol), và titan(IV) etoxit (1,7 ml, 8,3 mmol) ở 70°C trong lò vi sóng trong 10 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc (20 mL) và rót vào nước muối (1 mL) đồng thời khuấy nhanh. Sau khi khuấy trong 10 phút, lọc huyền phù đặc tạo thành qua Celite®, và rửa bánh lọc với EtOAc. Cô dịch lọc đã được gộp lại. Tinh chế thông qua sắc ký silica gel (*tert*-butyl metyl ete 15-45%/các hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng chất lỏng trong suốt (0,64 g, 83%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,46 – 3,25 (m, 1H), 2,35 – 2,12 (m, 4H), 2,12 – 1,99 (m, 1H), 1,99 – 1,85 (m, 1H), 1,20 (s, 9H). LCMS cho $C_9H_{18}NOS$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 188,1; phát hiện được 188,1.

Bước 2. (S)-N-((S)-Xyclobutyl(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit



Khuấy nhanh hỗn hợp gồm trixyclohexylphosphin tetrafloborat (1,2 mg, 3,2 µmol), toluen (53 µL), dung dịch đồng (II) sulfat trong nước (110 µL, 3,2 µmol, 30 mM), và benzylamin (1,5 µL, 0,013 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Thêm dung dịch chứa (*S*,*E*)-*N*-(xyclobutylmetylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (50 mg, 0,27 mmol) trong toluen (480 µL) vào. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến 0°C, và thêm bis(pinacolato)dibo (140 mg, 0,53 mmol) vào. Khuấy nhanh hỗn hợp phản ứng qua đêm trong lúc đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc và lọc qua nút silica gel không có hoạt tính (SiO_2/H_2O tỷ lệ: 100:35). Cô dịch lọc thu được sản phẩm thô (tỷ lệ đồng phân không đối quang (dr) >95:5), sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. Mặc dù không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, hóa học lập thể carbinamin được gán bằng cách tương tự với báo cáo trong tài liệu trước đó (ví dụ xem, Buesking, A. W.; Bacauanu, V.; Cai, I.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* 2014, *79*, 3671). LCMS cho $C_{15}H_{31}BNO_3S$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 316,2; phát hiện được 316,1.

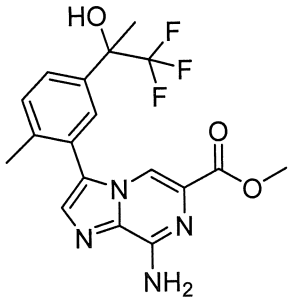
Bước 3. (S)-Xyclobutyl(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)metanamin hydroclorua



Thêm từng giọt HCl (70 µL, 0,3 mmol, 4,0 N trong HCl trong 1,4-dioxan) vào dung dịch chứa (*S*)-*N*-((*S*)-xyclobutyl(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (84 mg, 0,27 mmol) trong 1,4-dioxan (1,3 mL) và MeOH (0,10 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy 10 phút ở 0°C, làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy 1 giờ, cô hỗn hợp phản ứng đến khoảng một phần ba thể tích ban đầu, thêm các hexan/dietyl ete tỷ lệ 2:1 vào, và thu lấy kết tủa bằng cách lọc. Thu gom chất

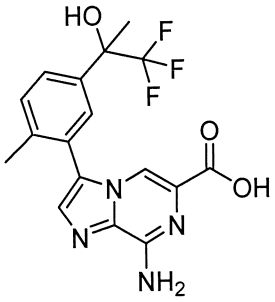
rắn màu trắng sau đó nghiền nhỏ với các hexan/dietyl ete tỷ lệ 2:1 (2x) thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (55 mg, 83%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (br s, 3H), 2,74 – 2,59 (m, 1H), 2,59 – 2,43 (m, 1H), 2,05 – 1,67 (m, 6H), 1,25 (s, 6H), 1,23 (s, 6H).

Bước 4. Metyl 8-amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxylat (chất đồng phân đơn lẻ)



Hợp chất nêu tại đề mục được tổng hợp theo quy trình thử nghiệm tương tự với quy trình của Ví dụ 8, Bước 5, thay thế đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai của 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol (từ Ví dụ 64, Bước 1) cho 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol. LCMS cho $C_{18}H_{18}F_3N_4O_3$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 395,1; phát hiện được 395,1.

Bước 5. Axit 8-Amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6- carboxylic (chất đồng phân đơn lẻ)

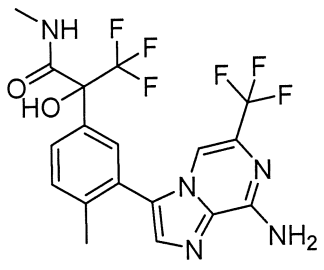


Hợp chất nêu tại đề mục được tổng hợp theo quy trình thử nghiệm tương tự với quy trình của Ví dụ 81, Bước 8, thay thế metyl 8-amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxylat (chất đồng phân đơn lẻ từ Bước 4) cho metyl 8-amino-3-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxylat. LCMS cho $C_{17}H_{16}F_3N_4O_3$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 381,1; phát hiện được 381,1.

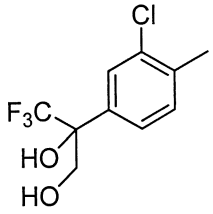
Bước 6. Axit ((1S)-(8-amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl) imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamido)(xyclobutyl)metyl) boronic

Nạp axit 8-amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl) imidazo[1,2-a]pyrazin-6- carboxylic (15 mg, 0,039 mmol) (chất đồng phân đơn lẻ từ Bước 5), *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametyluroni hexaflophosphat (15 mg, 0,039 mmol), và (*S*)-xyclobutyl(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)metanamin hydroclorua (12 mg, 0,047 mmol) (từ Bước 3) vào lọ nhỏ 1-dram. Thêm lần lượt *N*,*N*-Dimetylformamit (0,40 mL) và *N*,*N*-diisopropyletylamin (20 µL, 0,12 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với MeCN/H_2O và lọc. Tinh chế qua HPLC điều chế trên Cột C-18 (pH = 6,5, MeCN 44–59%/NH_4OAc 98 mM (trong nước) trong 5 phút, 60 mL/phút) thu được các phân đoạn chứa chất trung gian boronat este mong muốn. Các phân đoạn này được gộp lại và cô để loại bỏ MeCN, và chiết hỗn hợp trong nước tạo thành với EtOAc (3 lần). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc, và cô thu được cặn (12 mg). Thêm HCl 1,0 N (42 µl, 0,042 mmol) vào hỗn hợp gồm cặn này và axit (2-metylpropyl) boronic (16 mg, 0,16 mmol) trong pentan/metanol tỷ lệ 1:1 (420 µL). Khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng trong 23 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng và sau đó rửa bằng MeOH/nước. Tinh chế qua HPLC điều chế trên Cột C-18 (pH = 6,5, MeCN 28–47%/NH_4OAc 98 mM (trong nước) trong 5 phút, 60 mL/phút) thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (3,2 mg, 16%). ^{1}H NMR (400 MHz, 5:1 DMSO-d_6/D_2O) δ 7,68 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,23 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,94 – 1,55 (m, 9H). ^{19}F NMR (376 MHz, 5:1 DMSO-d_6/D_2O) δ -79,76. LCMS cho $C_{22}H_{26}BF_3N_5O_4$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 492,2; phát hiện được 492,2.

Ví dụ 118. 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxy-*N*-metylpropanamit

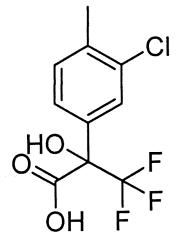


Bước 1. 2-(3-Clo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol (chất đồng phân đơn lẻ)



Thêm dung dịch chứa 2-clo-1-metyl-4-(3,3,3-trifloprop-1-en-2-yl)benzen (8,6 g, 39 mmol) (từ Ví dụ 66, Bước 2) trong *t*-BuOH (100 mL)vào huyền phù chứa AD-mix-α (54 g, 120 mmol) trong nước (100 mL) ở 0°C. Sau đó khuấy hỗn hợp này ở 6°C trong 46 giờ. Làm lạnh phản ứng trong bể nước đá đến 0°C, và thêm natri sulfit (18 g) vào. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 30 phút. Loại bỏ *tert*-Butanol *trong chân không* và chiết hỗn hợp trong nước hai lần với EtOAc. Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc, và loại bỏ dung môi *trong chân không*. Tinh chế thông qua sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien EtOAc 0-40% trong các hexan thu được sản phẩm không phải raxemic (scalemic) ở dạng dầu không màu (8,7 g, 88%). Sau đó tinh chế thông qua HPLC điều chế bất đối xứng trên cột Phenomenx Lux Amylose-1 (EtOH 5%/các hexan, 20 mL/phút) thu được hợp chất nêu tại đề mục, hợp chất này được làm giàu tiếp (tỷ lệ chất đồng phân đối ảnh (er) >98:2) trong chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất (t_R = 19,3 phút). Do sử dụng AD-mix-α, hợp chất nêu tại đề mục được cho là chất đồng phân đối ảnh (*S*)- chiếm chủ yếu (đối với cơ sở lý luận hóa học lập thể, *xem ở trên*). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 11,9, 6,1 Hz, 1H), 3,91 – 3,84 (m, 1H), 3,70 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,88 – 1,79 (dd, *J* = 7,1, 6,3 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -77,25 (s).

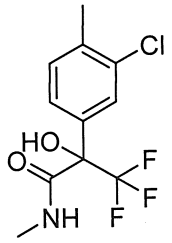
Bước 2. axit 2-(3-Clo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanoic



Thêm một giọt chất chống tạo bọt A đặc (Aldrich A5633) vào hỗn hợp gồm 2-(3-clo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol (chất đồng phân đơn lẻ) (0,40 g, 1,6 mmol) (từ Bước 1), natri bicacbonat (0,14 g, 1,6 mmol), và plantin 5% trên cacbon (0,31 g, 0,079 mmol) trong nước (11,2 mL). Sau đó gia nhiệt hỗn hợp này ở 75°C trong 2,5 ngày trong khi sục không khí qua hỗn hợp phản ứng. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, pha

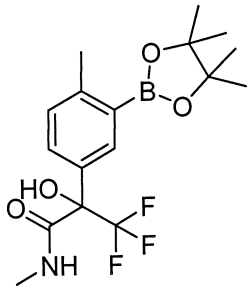
loãng hỗn hợp phản ứng với nước và lọc qua Celite®. Rửa Celite® bằng nước (3 lần), và axit hóa dịch lọc đã được gộp lại đến độ pH 2 thông qua việc thêm từ từ H_2SO_4 1 N. Chiết hỗn hợp trong nước với EtOAc (3 lần). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên $MgSO_4$, lọc, và cô thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (0,36 g, 79%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H). ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -75,31. LCMS cho $C_{10}H_7ClF_3O_3$ $(M-H)^-$: tính được m/z = 267,0; phát hiện được 267,0.

Bước 3. 2-(3-Clo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxy-N-metylpropanamit



Thêm oxalyl clorua (0,070 mL, 0,80 mmol) và một giọt DMF vào huyền phù chứa axit 2-(3-clo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanoic (0,11 g, 0,398 mmol) (từ Bước 4) trong DCM (3,6 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng 2 giờ trong lúc đó từ từ làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Thêm từng giọt metylamin (1,0 mL, 12 mmol, 40 % trọng lượng trong nước) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng hai pha này trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (10 mL), và chiết với EtOAc (3 lần). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại với nước muối (20 mL), làm khô trên $MgSO_4$, và cô. Tinh chế thông qua sắc ký silica gel (MTBE 1-20%/DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (94 mg, 84%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,12 (br s, 1H), 4,85 (s, 1H), 2,90 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,38 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -74,48. LCMS cho $C_{11}H_{12}ClF_3NO_2$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 282,0; phát hiện được 282,0.

Bước 4. 3,3,3-Triflo-2-hydroxy-N-metyl-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanamit

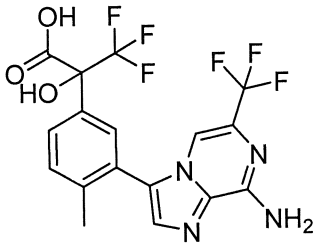


Khử khí bằng N_2 trong 3 phút hỗn hợp gồm 2-(3-clo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxy-*N*-metylpropanamit (42 mg, 0,15 mmol) (từ Bước 5), bis(pinacolato)dibo (110 mg, 0,45 mmol), kali axetat (88 mg, 0,90 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (11 mg, 0,012 mmol), và 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (23 mg, 0,048 mmol) (Aldrich 638064) trong 1,4-dioxan (1,2 mL) và sau đó gia nhiệt ở 120°C trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc và lọc qua Celite®. Cô dịch lọc. Tinh chế thông qua sắc ký silica gel (MTBE 1-100%/các hexan) thu được cặn màu nâu đỏ (39 mg). Vật liệu này được sử dụng tiếp mà không cần tinh chế tiếp. LCMS cho $C_{17}H_{24}BF_3NO_4$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 374,2; phát hiện được 374,1.

Bước 5. 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxy-N-metylpropanamit

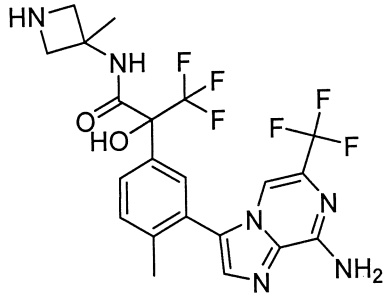
Nạp 3-bromo-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin (14 mg, 0,050 mmol), 3,3,3-triflo-2-hydroxy-*N*-metyl-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanamit (19 mg, 0,050 mmol) (từ Bước 6), và sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (8,14 mg, 9,96 µmol) vào lọ nhỏ 1-dram. Sau đó thêm tetrahydrofuran (0,80 mL) và K_2CO_3 trong nước (0,10 mL, 0,10 mmol, 1,0 M) vào. Khử khí hỗn hợp phản ứng trong 4 phút với N_2 và sau đó gia nhiệt ở 80°C trong 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với MeOH/nước và lọc. Tinh chế qua HPLC điều chế trên Cột C-18 (pH = 2, MeCN 37–49%/TFA 0,1% (trong nước) trong 5 phút, 60 mL/phút) và sau đó tinh chế lại qua HPLC điều chế trên Cột C-18 (pH = 10, MeCN 28–41%/NH_4OH 0,1% (trong nước) trong 5 phút, 60 mL/phút) thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (3,3 mg, 15%). Do sử dụng AD-mix-α trong Bước 1, hợp chất nêu tại đề mục được cho rằng được làm giàu (tỷ lệ chất đồng phân đối ảnh >98:2) trong chất đồng phân đối ảnh (*S*)- (đối với cơ sở lý luận hóa học lập thể, *xem ở trên*), (*S*)-2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxy-*N*-metylpropanamit. LCMS cho $C_{18}H_{16}F_6N_5O_2$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 448,1; phát hiện được 448,1.

Ví dụ 120. Axit 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanoic (muối amomi)



Khuấy huyền phù chứa 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit (0,25 g, 0,58 mmol) (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ, từ Ví dụ 82, Bước 6) trong HCl 12N (2,1 ml) ở 80°C trong 30 phút. Thêm nước (1 mL) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 1,5 giờ. Thêm 1,4-Dioxan (1,0 mL) và HCl 12 N bổ sung (1,0 ml) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 giờ ở 80°C. Sau đó cô hỗn hợp phản ứng. Cho các chất rắn tạo thành phân bố giữa nước (20 mL) và $CHCl_3$/iPrOH có tỷ lệ 3:1 (20 mL). Loại bỏ lớp hữu cơ, và chiết lớp nước với $CHCl_3$/iPrOH có tỷ lệ 3:1 (2 x 20 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Hòa tan cặn tạo thành trong CH_2Cl_2 và cô thu được axit 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanoic ở dạng chất rắn màu nâu đỏ (0,27 g, hiệu suất 83%, độ tinh khiết 77%). Tinh chế phần vật liệu này (8,4 mg) thông qua HPLC điều chế trên Cột C-18 (pH = 10, MeCN 16–30%/NH_4OH 0,1% (trong nước) trong 5 phút, 60 mL/phút) thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (3,5 mg, 40%). LCMS cho $C_{17}H_{13}F_6N_4O_3$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 435,1; phát hiện được 435,0.

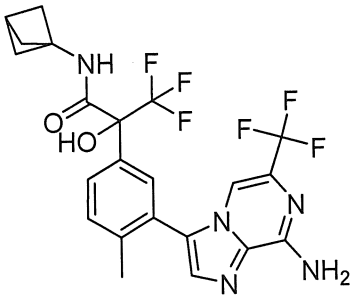
Ví dụ 128. Muối 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxy-*N*-(3-metylazetidin-3-yl)propanamit trifloaxetat



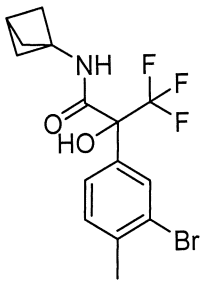
Thêm oxalyl clorua (46 µL, 0,092 mmol, 2,0 M trong CH_2Cl_2) và một giọt *N*,*N*-dimetylformamit vào huyền phù chứa axit 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanoic (20 mg, 0,046 mmol) (từ Ví dụ 120) trong CH_2Cl_2 (0,72 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng 2 giờ trong thời gian

đó làm ấm từ từ bể 0°C đến nhiệt độ trong phòng. Thêm từng giọt dung dịch chứa 3-amino-1-Boc-3-metyl-azetidin (130 mg, 0,69 mmol) (Advanced ChemBlocks, C-2457) trong CH_2Cl_2 (0,25 mL) vào. Bỏ bể, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng, và hòa tan cặn thu được trong TFA (0,36 mL). Sau khi khuấy 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, thêm từng giọt hỗn hợp phản ứng vào MeOH. Tinh chế qua HPLC điều chế trên Cột C-18 (pH = 2, MeCN 30–42%/TFA 0,1% (trong nước) trong 5 phút, 60 mL/phút) thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng cặn màu vàng (2,4 mg, 8,5%). LCMS cho $C_{21}H_{21}F_6N_6O_2$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 503,2; phát hiện được 503,1.

Ví dụ 129. Muối 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-*N*-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit trifloaxetat



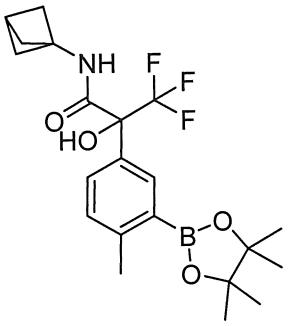
Bước 1. N-(Bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-bromo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit



Nạp etyl 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanoat (53 mg, 0,16 mmol) (chất đồng phân đối ảnh đơn từ Ví dụ 82, Bước 3) và bixyclo[1.1.1]pentan-1-amin hydroclorua (93 mg, 0,78 mmol) vào lọ nhỏ vi sóng. Đặt lọ nhỏ này trong môi trường khí nitơ, và sau đó thêm tetrahydrofuran (1,3 mL) và trietylamin (0,22 mL, 1,6 mmol) vào. Đặt lọ nhỏ này trong bể 0°C, và thêm từng giọt trimetylalumi (0,39 mL, 0,78 mmol, 2 M trong toluen). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Hàn kín lọ nhỏ, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 80°C. Sau khi gia nhiệt trong 15 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng một chút và thông hơi để giảm áp suất. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong 2,5 giờ ở 80°C.

Ngừng gia nhiệt, và đặt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Thêm từ từ hỗn hợp phản ứng vào HCl 1 N (5,5 mL) mà được làm nguội đến 0°C, kết quả là làm khí bay hơi. Làm ấm hỗn hợp trong nước đến nhiệt độ trong phòng và chiết với etyl axetat (3 x 4 mL). Rửa các chất hữu cơ đã được gộp lại với dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (8 mL) và nước muối (8 mL). Sau đó làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế thông qua sắc ký silica gel (MeOH 1-4%/CH_2Cl_2) thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (50 mg, 84%). LCMS cho $C_{15}H_{16}BrF_3NO_2$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 378,0, 380,0; phát hiện được 378,0, 380,0.

Bước 2. N-(Bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-3,3,3-triflo-2-hydroxy-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanamit



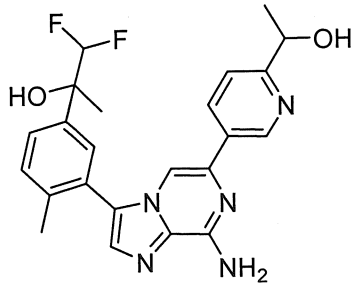
Khử khí trong 3 phút với N_2 hỗn hợp gồm *N*-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-bromo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit (49 mg, 0,13 mmol), bis(pinacolato)dibo (40 mg, 0,16 mmol), kali axetat (45 mg, 0,45 mmol), và diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (4 mg, 5 µmol) trong tetrahydrofuran (0,50 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng ở 135°C trong 20 phút. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Celite®, rửa bằng EtOAc. Rửa dịch lọc với nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng chất rắn dạng sáp màu da cam. Vật liệu này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. LCMS cho $C_{21}H_{28}BF_3NO_4$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 426,2; phát hiện được 426,2.

Bước 3. Muối 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-N-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit trifloaxetat

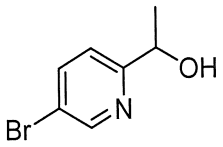
Khử khí trong 5 phút với N_2 hỗn hợp gồm 3-bromo-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin (14 mg, 0,050 mmol), *N*-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-3,3,3-triflo-2-hydroxy-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanamit (28 mg, 0,065 mmol), sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] paladi(II)

diclometan (8 mg, 10 µmol), tetrahydrofuran (0,80 mL), và K_2CO_3 (0,10 mL, 0,10 mmol, 1,0 M trong nước) và sau đó gia nhiệt ở 80°C trong 15 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với MeOH/nước và lọc. Tinh chế qua HPLC điều chế trên Cột C-18 (pH = 2, MeCN 42–54%/TFA 0,1% (trong nước) trong 5 phút, 60 mL/phút) thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng chất rắn màu da cam-nâu (3,8 mg, 12%). LCMS cho $C_{22}H_{20}F_6N_5O_2$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 500,1; phát hiện được 500,1.

Ví dụ 136. 2-(3-(8-amino-6-(6-(1-hydroxyetyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (chất đồng phân đơn lẻ)

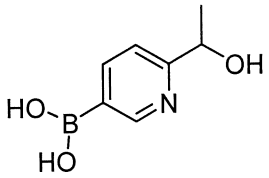


Bước 1. 1-(5-Bromopyridin-2-yl)etan-1-ol (chất đồng phân đơn lẻ)



Hòa tan 1-(5-bromopyridin-2-yl)etan-1-on (20 g, 0,10 mol) và RuCl(p-xymen)[(S,S)-Ts-DPEN] (0,64 g, 1,0 mmol) (Aldrich, 703915) trong CH_2Cl_2 (0,10 L) trong bình cầu đáy tròn dung tích 200 mL. Thêm dung dịch được khuấy trước chứa axit formic (17 mL, 0,43 mol) trong trietylamin (35 mL, 0,25 mol) vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, pha loãng hỗn hợp tạo thành bằng CH_2Cl_2 và rót vào dung dịch Na_2HCO_3 trong nước bão hòa (400 mL). Tách lớp hữu cơ, và chiết lớp nước với CH_2Cl_2. Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế thông qua sắc ký silica gel thu được sản phẩm ở dạng dầu màu vàng (20 g, hiệu suất 97%, 80% lượng dư đồng phân đối quang (ee)). Tinh chế tiếp thông qua HPLC điều chế bất đối xứng trên cột Phenomenx Lux Amylose-1 (EtOH 3%/các hexan, 20 mL/phút) thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng chất đồng phân đơn lẻ, chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất (t_R = 3 phút). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,04 – 4,61 (m, 1H), 3,73 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Bước 2. Axit (6-(1-Hydroxyetyl)pyridin-3-yl)boronic (chất đồng phân đơn lẻ)



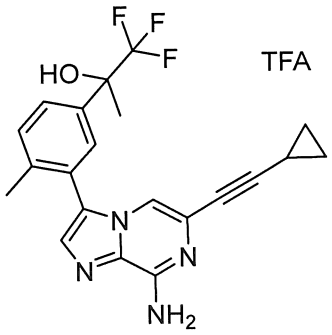
Khử khí nhanh với N_2 hỗn hợp gồm 1-(5-bromopyridin-2-yl)etan-1-ol (0,50 g, 2,5 mmol), bis(pinacolato)dibo (0,75 g, 2,97 mmol), kali axetat (0,73 g, 7,4 mmol), và sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (0,081 g, 0,099 mmol) trong tetrahydrofuran (6,5 mL). Sau đó gia nhiệt hỗn hợp này ở 140°C trong lò vi sóng trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với tetrahydrofuran và lọc qua Celite®, rửa bằng tetrahydrofuran. Cô dịch lọc thông qua bước bay hơi quay và sau đó đặt trong chân không cao trong 1 giờ thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng dầu màu nâu, dầu này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. LCMS cho $C_7H_{11}BNO_3$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 168,1; phát hiện được 168,1.

Bước 3. 2-(3-(8-amino-6-(6-(1-hydroxyetyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (chất đồng phân đơn lẻ)

Nạp 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol (0,54 g, 1,2 mmol) (từ Ví dụ 29, Bước 3) và [1,1′-bis(di-xyclohexylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (0,092 g, 0,12 mmol) vào bình cầu đáy tròn dung tích 50 mL ba cổ. Thêm dung dịch chứa axit (6-(1-hydroxyetyl)pyridin-3-yl) boronic (từ Bước 2) trong tetrahydrofuran (9,4 mL) và sau đó là K_2CO_3 1,0 M (3,1 ml, 3,1 mmol) vào. Khử khí hỗn hợp phản ứng bằng cách sục N_2 qua hỗn hợp này trong 5 phút và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc (15 mL) và rửa với nước (15 mL) và nước muối (15 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc, và cô thông qua bước bay hơi quay. Sau đó đặt dầu màu nâu thu được trong chân không cao trong 1 giờ thu được sản phẩm thô ở dạng chất rắn dạng bọt màu nâu (1,1 g). Tinh chế thông qua sắc ký silica gel (EtOH 3-25%/CH_2Cl_2) và sau đó tinh chế qua HPLC điều chế trên Cột C-18 (pH = 10, MeCN 26–31%/NH_4OH 0,15% (trong nước) trong 5 phút, 60 mL/phút) thu được các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn, gộp các phân đoạn này lại và cô. Chiết hỗn hợp trong nước tạo thành với EtOAc (2 x 300 mL). Làm khô các dịch chiết đã được gộp lại với Na_2SO_4, lọc, và cô thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (0,26 g, 49%). ^1H NMR (500

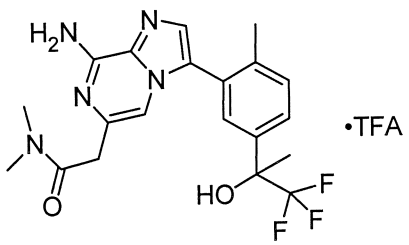
MHz, DMSO-d_6) δ 8,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (br s, 2H), 6,00 (t, J = 56 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,36 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,5 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) -128,9 (dd, J = 270, 56 Hz), -129,6 (dd, J = 270, 56 Hz). LCMS cho $C_{23}H_{24}F_2N_5O_2$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 440,2; phát hiện được 440,4.

Ví dụ 162. Muối 2-(3-(8-amino-6-(xyclopropylethynyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol trifloaxetat

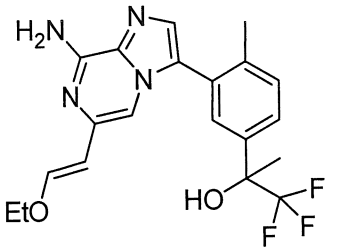


Gia nhiệt hỗn hợp gồm etynylxyclopropan (0,031 mL, 0,36 mmol), 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol (15 mg, 0,036 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (6 mg, 5 µmol), đồng(I) iodua (2 mg, 10 µmol), và trietylamin (0,050 mL, 0,36 mmol) trong DMF (0,5 mL) ở 80°C trong lọ nhỏ được đóng kín qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng thô này qua nút Celite® và rửa kỹ các chất vô cơ với MeOH. Cô dịch lọc *trong chân không* và tinh chế *thông qua* HPLC điều chế trên Cột C-18 (MeCN 23–41%/TFA 0,1% (trong nước) trong 12 phút, 60 mL/phút) thu được hợp chất nêu tại đề mục. LCMS cho $C_{21}H_{20}F_3N_4O$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 401,2; phát hiện được 401,2.

Ví dụ 169. Muối 2-(8-amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)-N,N-dimetylaxetamit trifloaxetat

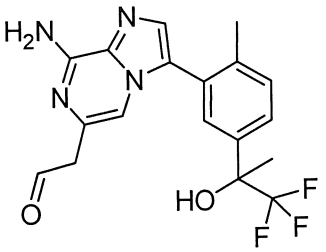


Bước 1. (E)-2-(3-(8-amino-6-(2-etoxyvinyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol.



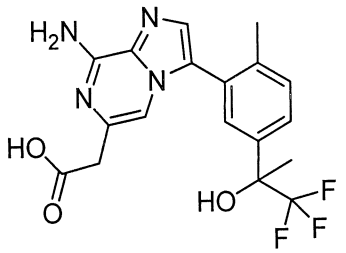
Xử lý dung dịch chứa 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol (400 mg, 0,96 mmol, chất đồng phân đối ảnh 2) và (*E*)-2-(2-etoxyvinyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (477 mg, 2,41 mmol) trong THF (12 mL) với kali cacbonat 1 M trong nước (2,5 mL) và sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan (157 mg, 0,19 mmol). Khử khí hỗn hợp phản ứng bằng khí nitơ trong 5 phút, và khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Pha loãng hỗn hợp tạo thành bằng MeOH và cho đi qua đệm Celite và cô. Tinh chế thông qua sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng etyl axetat trong các hexan (0% đến 100%) thu được sản phẩm mong muốn (250 mg, 0,61 mmol, 64%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS cho $C_{20}H_{22}F_3N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 407,2; Được phát hiện: 407,2.

Bước 2. 2-(8-amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo [1,2-a]pyrazin-6-yl)axetaldehyt.



Xử lý dung dịch chứa (*E*)-2-(3-(8-amino-6-(2-etoxyvinyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol (50 mg, 0,12 mmol) trong THF/H_2O (1 mL/0,5 mL) với 0,5 mL HCl đậm đặc ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Rửa hỗn hợp tạo thành bằng EtOAc và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết lớp nước với EtOAc và làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$) và cô. Tinh chế thông qua sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng etyl axetat trong các hexan (0% đến 100%) thu được sản phẩm mong muốn (25 mg, 0,066 mmol, 55%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS cho $C_{18}H_{18}F_3N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 379,1; Được phát hiện: 379,2.

Bước 3. Axit 2-(8-amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)axetic.



Xử lý dung dịch chứa trong 2-(8-amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)axetaldehyt (40 mg, 0,11 mmol) trong *t*-BuOH/H_2O/2-metyl-2-buten (1 mL/0,5 mL/0,25 mL) với $NaClO_2$ (50 mg, 0,55 mmol) và NaH_2PO_4 (50 mg, 0,42 mmol) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp tạo thành bằng EtOAc/nước. Chiết lớp nước với EtOAc và làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$) và cô. Tinh chế thông qua sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng etyl axetat trong các hexan (50% đến 100%) thu được sản phẩm mong muốn (25 mg, 0,063 mmol, 58%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS cho $C_{18}H_{18}F_3N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 395,1; Được phát hiện: 395,2.

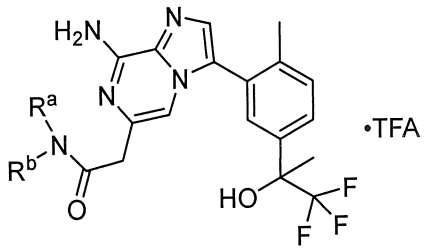
Bước 4. 2-(8-amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo [1,2-a]pyrazin-6-yl)-N,N-dimetylacetamit trifloaxetat

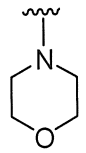
Xử lý dung dịch chứa axit (2-(8-amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)axetic (20 mg, 0,051 mmol) và dimetyl amin (11 mg, 0,25 mmol) trong DMF/bazơ Hünig's (1 mL/0,1 mL) với HATU (30 mg, 0,079 mmol). Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 30 phút trước khi pha loãng bằng MeOH (3 mL). Sau khi lọc qua cartridge. Tinh chế dịch lọc bằng LCMS điều chế (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril trong nước với axit trifloaxetic 0,1%, ở tốc độ dòng là 60 mL/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn (15 mg, 0,036 mmol, 70%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,68 (s,1H), 3,80 (s, 2H), 2,89 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,73 (s, 3H). LCMS cho $C_{20}H_{23}F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 422,2; Được phát hiện: 422,2.

Ví dụ 173.

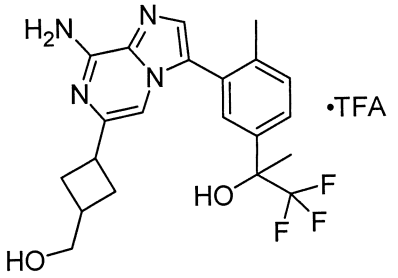
Ví dụ **173** được tổng hợp theo các quy trình tương tự với Ví dụ **169 và** dữ liệu được liệt kê trong Bảng 18.

Bảng 18.



Ví dụ Số	Tên	NR^aR^b	LCMS $[M+H]^+$
173	Muối 2-(8-amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)-1-morpholinoetanon trifloaxetat		464,2

Ví dụ 207-208. 2-(3-(8-amino-6-(3-(hydroxymetyl)xyclobutyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol trifloaxetat (Các chất đồng phân không đối quang 1-2)

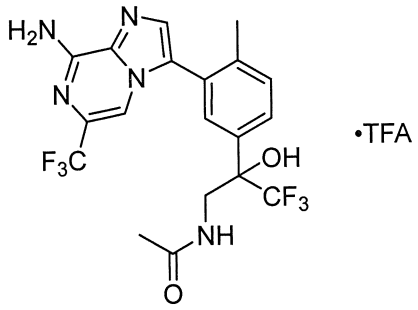


Xử lý dung dịch chứa etyl 3-(8-amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)xyclobutan-1-carboxylat (17 mg, 0,036 mmol) trong THF (1 mL) với $LiAlH_4$ (10 mg, 0,26 mmol). Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 2 giờ trước khi pha loãng bằng MeOH (3 mL). Sau khi lọc qua cartridge. Tinh chế dịch lọc bằng LCMS điều chế (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril trong nước với axit trifloaxetic 0,1%, ở tốc độ dòng là 60 mL/phút) tạo ra các sản phẩm mong muốn được rửa giải ở dạng hai pic. Pic thứ nhất được rửa giải (Ví dụ 207, 3 mg, 0,0071 mmol, 20%) có thời gian lưu là 4,1 phút. Pic thứ hai được rửa giải (Ví dụ 208, 4 mg, 0,0094 mmol, 26%) có thời gian lưu là 4,3 phút.

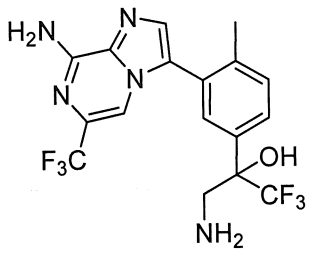
Ví dụ 207 (Chất đồng phân không đối quang 1): LCMS cho $C_{21}H_{24}F_3N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 421,2; Được phát hiện: 421,2.

Ví dụ 208 (Chất đồng phân không đối quang 2): LCMS cho $C_{21}H_{24}F_3N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 421,2; Được phát hiện: 421,2.

Ví dụ 211. N-(2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)axetamit trifloaxetat.



Bước 1. 3-amino-2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol.

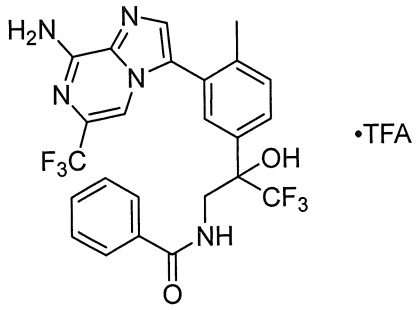


Thêm kali cacbonat 1,0 M trong nước (8,69 mL, 8,69 mmol) và sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan (0,473 g, 0,579 mmol) vào dung dịch chứa 3-bromo-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin (1,06 g, 3,77 mmol) và 3-amino-1,1,1-triflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl) propan-2-ol (Chất trung gian 1, 1,00 g, 2,90 mmol, raxemic) trong dioxan (42,6 mL). Khử khí hỗn hợp tạo thành bằng cách phun N_2 trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở 100°C trong 36 giờ trước khi pha loãng bằng MeOH và cho đi qua đệm Celite và cô. Tinh chế thông qua sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng etyl axetat trong các hexan (0% đến 100%) thu được sản phẩm mong muốn (405 mg, 0,97 mmol, 33%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS cho $C_{17}H_{16}F_6N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 420,1; Được phát hiện: 420,2.

Bước 2. Muối N-(2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)axetamit trifloaxetat

Xử lý dung dịch chứa 3-amino-2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol (5 mg, 0,012 mmol) và axit axetic (7,2 mg, 0,12 mmol) trong DMF/bazơ Hünig (1 mL/0,1 mL) với HATU (10 mg, 0,026 mmol). Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 30 phút trước khi pha loãng bằng MeOH (3 mL). Sau khi lọc qua cartridge. Tinh chế dịch lọc bằng LCMS điều chế (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril trong nước với axit trifloaxetic 0,1%, ở tốc độ dòng là 60 mL/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (s, 1H),7,62 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,97 (dd, J =14,2, 3,9 Hzm 1H), 3,73 (dd, *J* = 14,2, 4,9 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,75 (s, 3H). LCMS cho $C_{19}H_{18}F_6N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 462,1; Được phát hiện: 462,2.

Ví dụ 212. Muối N-(2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)benzamit trifloaxetat

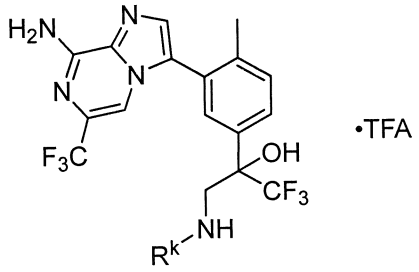


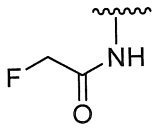
Ví dụ **212** được tổng hợp theo các quy trình tương tự với Ví dụ **211,** bằng cách sử dụng axit benzoic là vật liệu ban đầu thay cho axit axetic. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,71-7,37 (m, 9H), 7,12 (s, 1H), 4,22 (dd, J =14,2, 3,9 Hzm 1H), 3,92 (dd, *J* = 14,2, 4,9 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H). LCMS cho $C_{24}H_{20}F_6N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 524,1; Được phát hiện: 524,2.

Ví dụ 214.

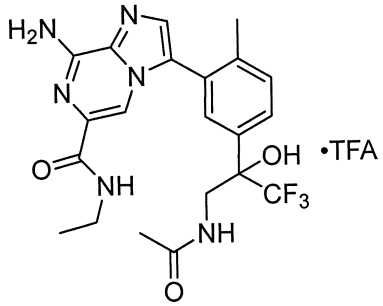
Ví dụ **214** được tổng hợp theo các quy trình tương tự với Ví dụ **212 và** dữ liệu được liệt kê trong Bảng 19.

Bảng 19.

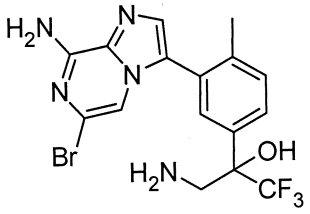


Ví dụ Số	Tên	NHR^k	LCMS $[M+H]^+$
214	Muối N-(2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo [1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2-floaxetamit trifloaxetat		480,2

Ví dụ 221. 3-(5-(3-axetamido-1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)-8-amino-N-etylimidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit trifloaxetat

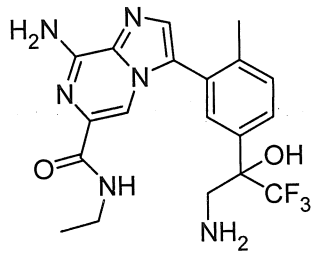


Bước 1. 3-amino-2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol



Xử lý dung dịch chứa 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin (305 mg, 0,90 mmol) và 3-amino-2-(3-(5-amino-6-(2-xyclopropylthiazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol (200 mg, 0,58 mmol, *raxemic*) trong dioxan/nước (5 mL/1 mL) với natri cacbonat (184 mg, 1,74 mmol) và sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan (24 mg, 0,029 mmol). Khử khí hỗn hợp phản ứng bằng khí nitơ trong 5 phút, và khuấy ở 120°C trong 2,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp tạo thành bằng MeOH và cho đi qua đệm Celite và cô. Tinh chế thông qua sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng etyl axetat (chứa MeOH 5%) trong các hexan (0% đến 100%) thu được sản phẩm mong muốn (103 mg, 41%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS cho $C_{16}H_{16}BrF_3N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 430,0; Được phát hiện: 430,1.

Bước 2. 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)-N-etylimidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit



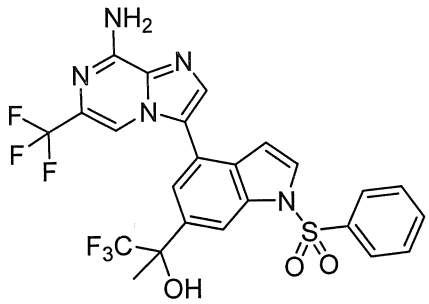
Thêm 3-amino-2-(3-(5-amino-6-clopyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol (103 mg, 0,24 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (47,0 mg, 0,058 mmol), etyl amin (2M trong THF, 1,0 mL, 2,0 mmol), natri cacbonat (61,1 mg, 0,58 mmol), dioxan (5 mL) và nước (1 mL) vào lọ nhỏ vi sóng. Đậy nắp lọ nhỏ này và khử khí bằng dòng nitơ trong 5 phút và làm bão hòa dung dịch với CO bằng cách sục khí này qua hỗn hợp phản ứng trong 10 phút tiếp theo là thêm isopropyl amin bổ sung (2M trong THF, 0,4 mL, 0,8 mmoL). Gia nhiệt phản ứng ở 80°C qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với metanol và cho đi qua đệm Celite®. Cô hỗn hợp thu được và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng MeOH trong CH_2Cl_2 (5% đến 10%) tạo ra sản phẩm mong muốn (70 mg, 69%) ở dạng bọt đặc màu vàng. LCMS cho $C_{19}H_{22}F_3N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 423,2; được phát hiện: 423,2.

Bước 3. 3-(5-(3-axetamido-1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)-8-amino-N-etylimidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit trifloaxetat.

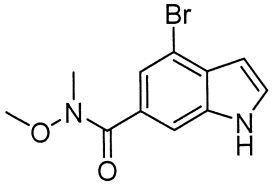
Xử lý dung dịch chứa *8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)-*

2-metylphenyl)-N-etylimidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit (5 mg, 11,84 µmol) (*raxemic*) và axit axetic (20 mg, 0,33 mmol) trong DMF/bazơ Hünig (0,5 mL/0,05 mL) với HATU (10 mg, 26,32 µmol). Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 1 giờ trước khi pha loãng bằng MeOH (3 mL). Sau khi lọc qua cartridge. Tinh chế dịch lọc bằng LCMS điều chế (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril trong nước với axit trifloaxetic 0,1%, ở tốc độ dòng là 60 mL/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn (2,5 mg, 45%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,00 (dd, J =15,0, 7,7 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 15,0, 4,0 Hz, 1H), 3,30 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,04 (t, J = 7,7 Hz, 3H).; LCMS cho $C_{21}H_{24}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 465,2; được phát hiện: 465,2

Ví dụ 224. 2-(4-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-6-yl)-1,1,1-triflopropan-2-ol (raxemic)

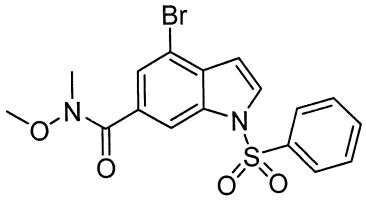


Bước 1. 4-Bromo-N-metoxy-N-metyl-1H-indol-6-carboxamit



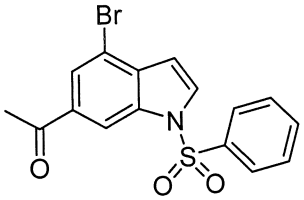
Thêm EDC (0,88 g, 4,6 mmol) vào axit 4-bromo-1*H*-indol-6-carboxylic (1,0 g, 4,2 mmol, Synthonix B15140), *N,O*-dimetylhydroxylamin hydroclorua (0,45 g, 4,6 mmol) và pyridin (0,84 mL, 10 mmol) trong THF (21 mL) ở 0°C. Để hỗn hợp phản ứng ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (3 lần). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien EtOAc từ 0-100% trong các hexan, thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,15 g, 67%). LCMS cho $C_{11}H_{12}BrN_2O_2$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 283,0; phát hiện được 283,0.

Bước 2. 4-Bromo-N-metoxy-N-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-6-carboxamit



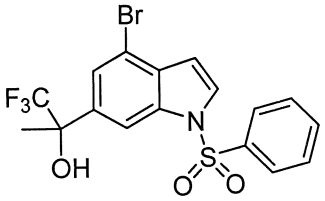
Thêm NaH (60% trong dầu khoáng, 0,63 g, 16 mmol) vào 4-bromo-*N*-metoxy-*N*-metyl-1*H*-indol-6-carboxamit (0,93 g, 3,3 mmol trong DMF (16,5 mL ở 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút. Thêm benzensulfonyl clorua (0,47 mL, 3,6 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước, và chiết hỗn hợp trong nước với EtOAc (3 lần). Rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại với nước, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien EtOAc từ 0-50% trong các hexan, thu được hợp chất nêu tại đề mục (1,1 g, 80%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 – 8,34 (m, 1H), 7,95 – 7,92 (m, 1H), 7,92 – 7,89 (m, 1H), 7,80 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 2H), 6,79 (dd, J = 3,6, 0,9 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,42 (s, 3H).

Bước 3. 1-(4-Bromo-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-6-yl)etan-1-on



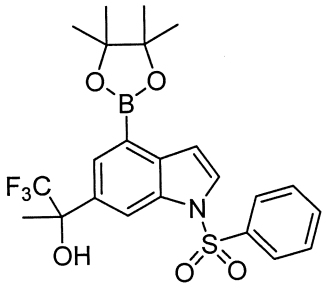
Thêm metylmagie bromua (3,0 M trong Et_2O, 2,9 mL, 8,7 mmol) vào 4-bromo-*N*-metoxy-*N*-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-6-carboxamit (1,1 g, 2,7 mmol) trong THF (27 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 1 giờ, sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm lạnh phản ứng trong bể nước đá, và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước, tiếp theo là dung dịch NH_4Cl bão hòa. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (3 lần), và làm khô các dịch chiết đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Sản phẩm được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp, hiệu suất lý thuyết được giả định. LCMS cho $C_{16}H_{13}BrNO_3S$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 378,0; phát hiện được 377,9.

Bước 4. 2-(4-Bromo-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-6-yl)-1,1,1-triflopropan-2-ol (raxemic)



Làm nguội dung dịch chứa 1-(4-bromo-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-6-yl)etan-1-on (0,20 g, 0,53 mmol) trong THF khan (1,1 mL) đến 0°C, và thêm trimetyl(triflometyl)silan (0,11 mL, 0,74 mmol, Combi Blocks QA-3660) vào. Xử lý dung dịch này với lượng chất xúc tác TBAF (1,0 M trong THF, 0,026 mL, 0,026 mmol) ở 0°C. Sau 5 phút, bỏ bể nước đá, và khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm nguội lần nữa hỗn hợp phản ứng đến 0°C, và thêm trimetyl(triflometyl)silan (0,11 mL, 0,74 mmol) và TBAF (1,0 M trong THF, 0,026 mL, 0,026 mmol) vào. Sau 5 phút, bỏ bể làm lạnh, và khuấy hỗn hợp phản ứng qua ba đêm. Thêm nước vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 4 giờ. Sau đó chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (2x). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien EtOAc từ 0-50% trong các hexan, thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,15 g, 63%). LCMS cho $C_{17}H_{14}BrF_3NO_3S$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 448,0; phát hiện được 447,9.

Bước 5. 1,1,1-Triflo-2-(1-(phenylsulfonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indol-6-yl)propan-2-ol (raxemic)



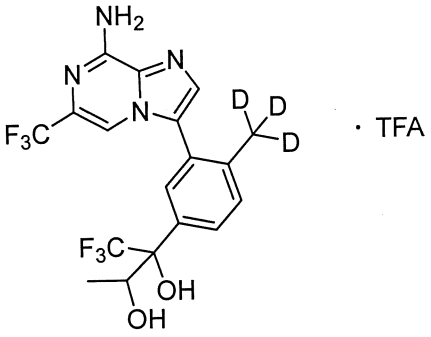
Gia nhiệt hỗn hợp khử khí gồm 2-(4-bromo-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-6-yl)-1,1,1-triflopropan-2-ol (0,15 g, 0,34 mmol), bis(pinacolato)dibo (0,10 g, 0,40 mmol), kali axetat (0,11 g, 1,1 mmol) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (9,4 mg, 0,013 mmol) trong THF (1,2 mL) trong lọ nhỏ được đóng kín trong bể dầu được giữ ở nhiệt độ 120°C trong 1,5 giờ, sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước, và chiết với EtOAc (3 lần). Rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại với nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien EtOAc từ 0-50% trong các hexan, thu được hợp chất

nêu tại đề mục (0,11 g, 67%). LCMS cho $C_{23}H_{25}BF_3NO_5S$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 496,2; phát hiện được 496,1.

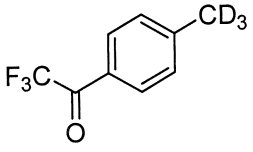
Bước 6. 2-(4-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-6-yl)-1,1,1-triflopropan-2-ol (raxemic)

Nạp 1,1,1-triflo-2-(1-(phenylsulfonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indol-6-yl)propan-2-ol (0,030 g, 0,061 mmol), 3-bromo-6-(triflometyl)imidazo [1,2-*a*]pyrazin-8-amin (26 mg, 0,091 mmol, Ví dụ 4, Bước 6) và THF (2,0 mL) vào lọ nhỏ vi sóng. Thêm dung dịch K_2CO_3 trong nước (1,0 M, 0,24 mL, 0,24 mmol) vào dung dịch này. Phun hỗn hợp phản ứng bằng khí N_2, và thêm sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (9,9 mg, 0,012 mmol) vào. Phun hỗn hợp phản ứng bằng khí N_2, và gia nhiệt trong lò vi sóng đến 120°C trong 50 phút. Tinh chế phần phân ước của hỗn hợp phản ứng lần lượt thông qua các phương pháp tinh chế HPLC-MS điều chế (pH = 2, tiếp theo là tinh chế lại ở pH = 6,5) thu được hợp chất nêu tại đề mục (5,0 mg, 14%). LCMS cho $C_{24}H_{18}F_6N_5O_3S$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 570,1; phát hiện được 570,1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,02 – 8,00 (m, 1H), 8,00 – 7,97 (m, 1H), 7,89 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 6,71 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 1,87 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -70,04 (s), -82,17 (s).

Ví dụ 233. Muối 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)-4-(metyl-d_3)phenyl)-1,1,1-triflobutan-2,3-diol trifloaxetat (chất đồng phân không đối quang đơn lẻ, raxemic)

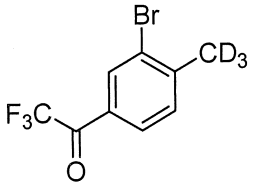


Bước 1. 2,2,2-Triflo-1-(4-(metyl-d_3)phenyl)etan-1-on



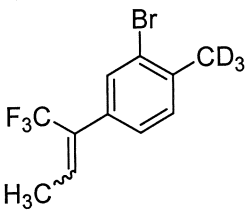
Xử lý từng giọt 1,4-Dibromobenzen (10,0 g, 42,4 mmol, Aldrich) trong THF (94 mL) và Et_2O (94 mL) ở -78 °C với *n*-butyllithi (1,6 M trong các hexan, 26,5 mL, 42,4 mmol). Sau đó thêm etyl 2,2,2-trifloaxetat (6,02 g, 42,4 mmol, Aldrich T5521) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút. Thêm phần *n*-butyllithi khác (1,6 M trong các hexan, 26,5 mL, 42,4 mmol) vào, và sau khi khuấy trong 10 phút, thêm iodometan-d_3 (6,76 g, 46,6 mmol, Aldrich 176036) vào. Sau khi khuấy trong 30 phút, thêm dung dịch HCl đậm đặc được làm lạnh trước (12,5 mL) trong EtOH (6,25 mL) vào. Sau đó rót hỗn hợp phản ứng vào HCl 2,0 N (250 mL). Tách các lớp, và làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc, và cô, thu được hợp chất nêu tại đề mục (7,2 g, 89%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -71,33 (s).

Bước 2. 1-(3-Bromo-4-(metyl-d_3)phenyl)-2,2,2-trifloetan-1-on



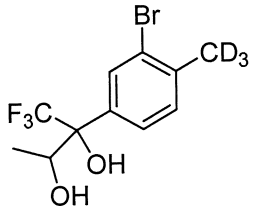
Thêm từ từ từng giọt dung dịch chứa 2,2,2-triflo-1-(4-(metyl-d_3)phenyl)etan-1-on (7,20 g, 37,7 mmol) trong 1,2-dicloetan (10 mL) vào hỗn hợp gồm $AlCl_3$ (11,0 g, 82,9 mmol) trong 1,2-dicloetan (25 mL). Sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 35 °C trong 5 phút. Sau đó thêm từng giọt brom (1,94 mL, 37,7 mmol) vào hỗn hợp được gia nhiệt này. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 35 °C trong 1,5 giờ, sau đó ở 45 °C trong 7 giờ. Khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, dập tắt phản ứng bằng cách rót từ từ hỗn hợp phản ứng này vào hỗn hợp gồm DCM được làm lạnh bằng nước đá và HCl 1,0 N. Tách các lớp, và chiết lớp nước với DCM (2x). Rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại với dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, rửa với nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô thu được hợp chất nêu tại đề mục (9,9 g, 98%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 – 8,22 (m, 1H), 7,96 – 7,89 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -71,50 (s).

Bước 3. (E)- và (Z)-2-Bromo-1-(metyl-d_3)-4-(1,1,1-triflobut-2-en-2-yl)benzen



Tạo huyền phù etyltriphenylphosphoni bromua (0,86 g, 2,3 mmol) trong THF (4,1 mL) và làm nguội hỗn hợp này đến 0 °C. Thêm từng giọt *n*-Butyllithi (1,6 M trong các hexan, 1,4 mL, 2,2 mmol), và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 phút. Thêm từng giọt dung dịch chứa 1-(3-bromo-4-(metyl-d_3)phenyl)-2,2,2-trifloetan-1-on (0,50 g, 1,9 mmol) trong THF (2,0 mL) vào, và bỏ bể làm lạnh. Để hỗn hợp này ấm lên đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước, và chiết với DCM (3 lần). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng các hexan 100%, thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng hỗn hợp của các chất đồng phân olefin có tỷ lệ 1,3 : 1 (0,51 g, 98%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49 (d, J = 1,3 Hz, 1H, chất đồng phân chính), 7,45 (d, J = 1,3 Hz, 1H, chất đồng phân phụ), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H, chất đồng phân phụ), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H, chất đồng phân chính), 7,17 – 7,13 (m, 1H, chất đồng phân chính), 7,11 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H, chất đồng phân phụ), 6,60 – 6,52 (m, 1H, chất đồng phân phụ), 6,19 – 6,11 (m, 1H, chất đồng phân chính), 2,05 (dq, J = 7,5, 3,0 Hz, 3H, chất đồng phân chính), 1,70 (dq, J = 7,3, 2,6 Hz, 3H, chất đồng phân phụ).

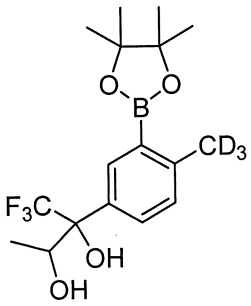
Bước 4. 2-(3-Bromo-4-(metyl-d_3)phenyl)-1,1,1-triflobutan-2,3-diol (hai chất đồng phân không đối quang được tách, mỗi chất ở dạng raxemat)



Thêm *N*-metylmorpholin *N*-oxit (0,27 g, 2,3 mmol), osimi tetroxit (4% trong nước, 0,68 mL, 0,11 mmol), và metansulfonamit (0,17 g, 1,8 mmol) vào dung dịch chứa 2-bromo-1-(metyl-d_3)-4-(1,1,1-triflobut-2-en-2-yl)benzen (0,50 g, 1,8 mmol, hỗn hợp gồm các chất đồng phân (*E*)- và (*Z*)- từ Bước 3) trong axeton (6,0 mL) và nước (6,0 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường qua đêm, sau đó ở 50 °C trong 4,5 giờ, sau đó ở 60 °C trong 1,5 giờ, sau đó lần nữa ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Một chất đồng phân olefin phản ứng ở tốc độ thấp hơn so với chất đồng phân kia và được tiêu thụ không hoàn. Lọc hỗn hợp phản ứng, qua Celite®, và cô dịch lọc *trong chân không*. Cho cặn này phân bố giữa EtOAc và nước. Tách các lớp, và chiết lớp nước với EtOAc. Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế thông qua sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien EtOAc 0-30% trong các hexan, tách được một phần các chất đồng phân không

đối quang. Pic 1 (chất đồng phân không đối quang thứ nhất để rửa giải): 40 mg, Pic 2 (chất đồng phân không đối quang thứ hai để rửa giải): 180 mg. Gộp các phân đoạn hỗn hợp lại: 150 mg. Tổng hiệu suất: 370 mg, 66%. Pic 1 được sử dụng trong Bước 5.

Bước 5. 1,1,1-Triflo-2-(4-(metyl-d_3)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)butan-2,3-diol (chất đồng phân không đối quang đơn lẻ, raxemic)



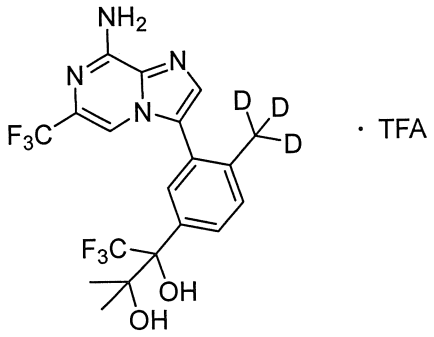
Gia nhiệt hỗn hợp gồm 2-(3-bromo-4-(metyl-d_3)phenyl)-1,1,1-triflobutan-2,3-diol (0,040 g, 0,13 mmol, Pic 1 từ Bước 4), bis(pinacolato)dibo (58 mg, 0,23 mmol), kali axetat (37 mg, 0,38 mmol) và triphenylphosphin paladi clorua (5,3 mg, 7,6 µmol) trong THF (0,8 mL) trong lọ nhỏ được đóng kín trong bể dầu được giữ ở nhiệt độ 120 °C trong 2 giờ, sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 70 °C qua đêm. Khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc, lọc, qua Celite®, và cô dịch lọc. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien EtOAc từ 0-20% trong các hexan, thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,030 g, 65%). LCMS tính được cho $C_{17}H_{25}D_3BF_3NO_4$ $(M+NH_4)^+$: m/z = 381,2, được phát hiện: 381,2.

Bước 6. Muối 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-(metyl-d_3)phenyl)-1,1,1-triflobutan-2,3-diol trifloaxetat (chất đồng phân không đối quang đơn lẻ, raxemic)

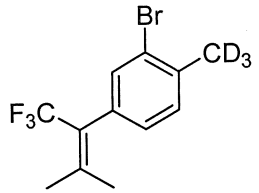
Khử khí bằng cách phun N_2 hỗn hợp gồm 1,1,1-triflo-2-(4-(metyl-d_3)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)butan-2,3-diol (0,030 g, 0,083 mmol), 3-bromo-6-(triflometyl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-8-amin (23 mg, 0,083 mmol, Ví dụ 4, Bước 6) và sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (14 mg, 0,017 mmol) trong THF (0,5 mL) và dung dịch K_2CO_3 trong nước (1,0 M, 0,25 mL, 0,25 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong lò vi sóng trong 35 phút. Thêm phần 3-bromo-6-(triflometyl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-8-amin (4,6 mg, 0,017 mmol) khác vào, và gia nhiệt phản ứng ở 120 °C trong lò vi sóng trong 15 phút. Khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng với MeCN và MeOH và tinh chế thông qua

HPLC-MS điều chế (pH = 2) thu được hợp chất nêu tại đề mục (7,7 mg, 17%). LCMS tính được cho $C_{18}H_{14}D_3F_6N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 438,1, được phát hiện: 438,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (s, 1H), 7,67 (br s, 2H), 7,61 – 7,51 (m, 3H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,45 – 4,37 (m, 1H), 0,85 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -67,05 (s), -72,49 (s), -74,42 (s).

Ví dụ 235. Muối 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)-4-(metyl-d_3)phenyl)-1,1,1-triflo-3-metylbutan-2,3-diol trifloaxetat (raxemic)

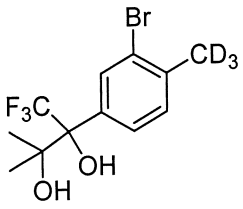


Bước 1. 2-Bromo-1-(metyl-d_3)-4-(1,1,1-triflo-3-metylbut-2-en-2-yl)benzen



Quy trình của Ví dụ **233**, Bước 3, được thực hiện, bằng cách sử dụng isopropyltriphenylphosphoni iodua thay cho etyltriphenylphosphoni bromua, thu được hợp chất nêu tại đề mục. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 2,08 (q, J = 2,5 Hz, 3H), 1,66 (q, J = 2,3 Hz, 3H).

Bước 2. 2-(3-Bromo-4-(metyl-d_3)phenyl)-1,1,1-triflo-3-metylbutan-2,3-diol (raxemic)



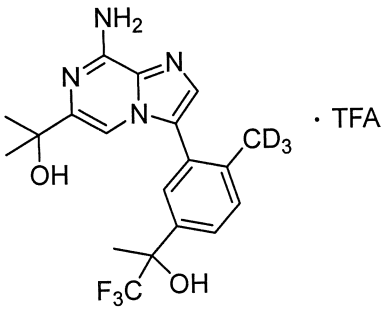
Thêm *N*-metylmorpholin *N*-oxit (160 mg, 1,4 mmol), tiếp theo là osimi tetroxit (4% trong nước, 0,64 mL, 0,10 mmol), và metansulfonamit (120 mg, 1,3 mmol) vào dung dịch chứa 2-bromo-1-(metyl-d_3)-4-(1,1,1-triflo-3-metylbut-2-en-2-yl)benzen (190 mg, 0,64

mmol) trong axeton (3,0 mL) và nước (3,0 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60 °C trong lọ nhỏ được đóng kín trong 5 giờ. Khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, lọc hỗn hợp phản ứng, và cô dịch lọc *trong chân không*. Cho cặn này phân bố giữa EtOAc và nước. Chiết lớp nước với EtOAc (2x). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien EtOAc 0-30% trong các hexan, thu được hợp chất nêu tại đề mục (67 mg, 32%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 1,63 (q, J = 1,7 Hz, 3H), 1,01 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -70,81 (s).

Bước 3. Muối 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-(metyl-d_3)phenyl)-1,1,1-triflo-3-metylbutan-2,3-diol, trifloaxetat (raxemic)

Quy trình của Ví dụ **233**, các Bước 5 và 6 được thực hiện, bằng cách sử dụng 2-(3-bromo-4-(metyl-d_3)phenyl)-1,1,1-triflo-3-metylbutan-2,3-diol (raxemic) thay cho 2-(3-bromo-4-(metyl-d_3)phenyl)-1,1,1-triflobutan-2,3-diol. LCMS tính được cho $C_{19}H_{16}D_3F_6N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 452,2, được phát hiện: 452,2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,66 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,27 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -69,90 (s), -70,50 (s), -77,28 (s).

Ví dụ 253. Muối 2-(3-(8-amino-6-(2-hydroxypropan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)-4-(metyl-d_3)phenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ)



· TFA

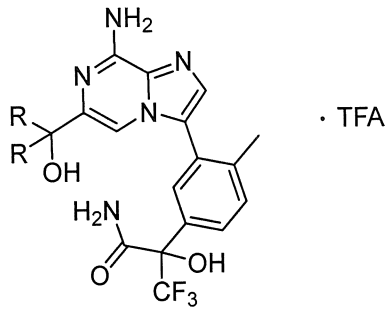
Thêm metylmagie bromua (3,0 M trong dietyl ete. 0,12 mL, 0,35 mmol) vào metyl 8-amino-3-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-*a*] pyrazin-6-carboxylat (0,020 g, 0,050 mmol, từ Ví dụ 81, Bước 7) trong THF (1,0 mL) ở 0°C. Sau 1,5 giờ ở 0 °C, dập tắt phản ứng bằng cách thêm từng giọt nước (1,0 mL) vào. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với MeOH, và lọc. Tinh chế thông qua HPLC-MS điều chế (pH

= 2) thu được hợp chất nêu tại đề mục (9,0 mg, 35%). LCMS tính được cho $C_{19}H_{19}D_3F_3N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 398,2, được phát hiện: 398,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,70 (br s, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,45 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74,23 (s), -79,75 (s).

Ví dụ 255.

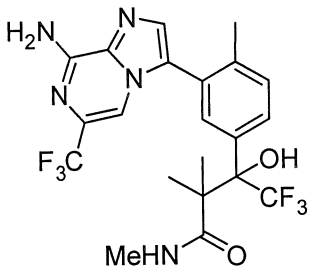
Ví dụ **255** được tổng hợp theo các quy trình tương tự với các quy trình trong Ví dụ **253**, bằng cách sử dụng etyl 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-oxopropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-6-carboxylat (Ví dụ **288**), Bước 1)) thay cho metyl 8-amino-3-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-6-carboxylat là vật liệu ban đầu, và chất phản ứng Grignard thích hợp. Dữ liệu được liệt kê trong Bảng 20.

Bảng 20.

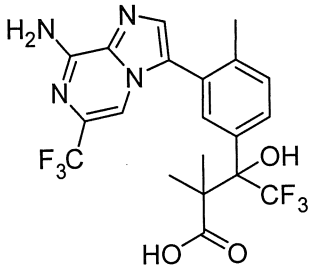


Ví dụ Số	Tên	R	LCMS $[M+H]^+$
255	Muối 2-(3-(8-amino-6-(2-hydroxypropan-2-yl) imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ)	Me	424,2

Ví dụ 262. 3-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-4,4,4-triflo-3-hydroxy-N,2,2-trimetylbutanamit



Bước 1. Axit 3-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-4,4,4-triflo-3-hydroxy-2,2-dimetylbutanoic

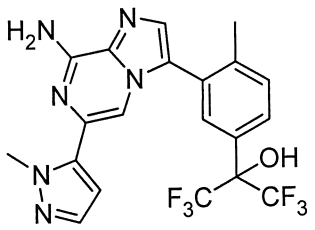


Xử lý dung dịch chứa metyl 3-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-4,4,4-triflo-3-hydroxy-2,2-dimetylbutanoat (0,261 g, 0,532 mmol) trong metanol (1,77 mL) và tetrahydrofuran (1,77 mL) ở 0°C với từng giọt natri hydroxit 1,0 M trong nước (1,60 mL, 1,60 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến 0°C, rửa bằng HCl 1,0 M (2,13 mL, 2,13 mmol), nước (15 mL), và nước muối (15 mL), và chiết với etyl axetat (50 mL). Tách lớp hữu cơ, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô tạo ra sản phẩm mong muốn (0,247 g, 97,2%) ở dạng chất rắn màu trắng, chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. LCMS cho $C_{20}H_{19}F_6N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 477,1; Được phát hiện: 477,1.

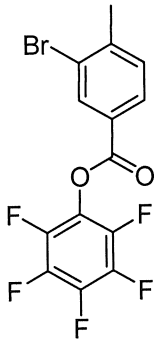
Bước 2. 3-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-4,4,4-triflo-3-hydroxy-N,2,2-trimetylbutanamit

Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 76, Bước 2, bằng cách sử dụng axit 3-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-4,4,4-triflo-3-hydroxy-2,2-dimetylbutanoic thay thế cho axit 2-(8-amino-3-(5-(1,1-diflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)xyclopropan-1-carboxylic là vật liệu ban đầu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 – 8,05 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,72 – 7,61 (m, 4H), 7,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,62 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,01 (s, 3H). LCMS cho $C_{21}H_{22}F_6N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 490,1; Được phát hiện: 490,1.

Ví dụ 264. 2-(3-(8-amino-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol

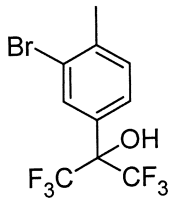


Bước 1. Perflophenyl 3-bromo-4-metylbenzoat



Xử lý dung dịch chứa axit 3-bromo-4-metylbenzoic (0,750 g, 3,49 mmol) [Combi-Blocks, CA-5008] trong tetrahydrofuran (12,9 mL) với 2,3,4,5,6-pentaflophenol (0,719 g, 3,91 mmol) tiếp theo là N,N'-dixyclohexylcarbodiimit (0,813 g, 3,94 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng để loại bỏ các chất rắn, rửa các chất rắn này với tetrahydrofuran. Cô dịch lọc thành chất rắn màu nâu vàng. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng MTBE trong các hexan (0% - 30%) thu được sản phẩm mong muốn (1,29 g, 97,0%) ở dạng chất rắn màu nâu vàng. LCMS cho $C_{14}H_7BrF_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 381,0, 383,0; Được phát hiện: 380,9, 382,9.

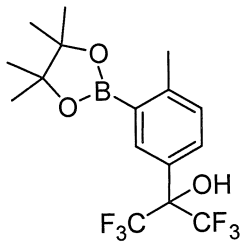
Bước 2. 2-(3-Bromo-4-metylphenyl)-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol



Xử lý dung dịch chứa perflophenyl 3-bromo-4-metylbenzoat (0,737 g, 1,93 mmol) trong toluen (9,67 mL) ở 0°C với trimetyl(triflometyl)silan (2,00 mL, 13,5 mmol) tiếp theo là tetrabutylamomi florua 1,0 M trong tetrahydrofuran (0,677 ml, 0,677 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với amomi clorua bão hòa (20 mL) và chiết với etyl axetat (40 mL). Tách lớp hữu cơ, rửa với nước muối, làm khô

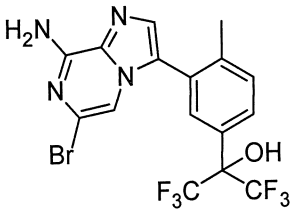
trên natri sulfat, lọc, và cô tạo ra chất rắn dạng dầu màu nâu vàng. Hòa tan cchất rắn dạng dầu trong tetrahydrofuran (9,67 mL), xử lý với HCl 6,0 M (4,83 mL, 29,0 mmol), và khuấy trong 14 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (50 mL) và chiết với etyl axetat (50 mL). Tách lớp hữu cơ, rửa với nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô tạo ra chất rắn dạng dầu màu nâu vàng. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng MTBE trong các hexan (0% - 50%) thu được sản phẩm mong muốn (578 mg, 88,7%) ở dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,91 (s, 1H), 7,83 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,64 – 7,55 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H).

Bước 3. 1,1,1,3,3,3-Hexaflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol



Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 1, Bước 2, bằng cách sử dụng 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol là vật liệu ban đầu. LCMS cho $C_{16}H_{20}BF_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 385,1; Được phát hiện: 385,1.

Bước 4. 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol

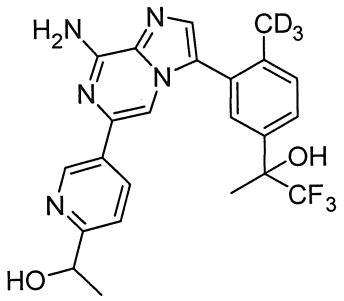


Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 28, Bước 2, bằng cách sử dụng 1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol thay thế cho 1,1-diflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol là vật liệu ban đầu. LCMS cho $C_{16}H_{12}BrF_6N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 469,0, 471,0; Được phát hiện: 469,0, 471,0.

Bước 5. 2-(3-(8-amino-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol

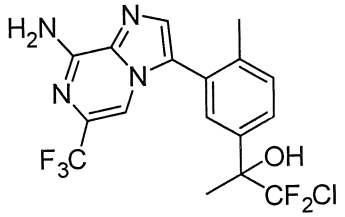
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 10 bằng cách sử dụng 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol thay thế cho 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol và 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol thay thế cho axit (2-(hydroxymetyl)pyridin-4-yl) boronic làm các vật liệu ban đầu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (s, 1H), 7,81 – 7,65 (m, 3H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 6,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). LCMS cho $C_{20}H_{17}F_6N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 471,1; Được phát hiện: 471,1.

Ví dụ 267. 2-(3-(8-amino-6-(6-(1-hydroxyetyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-(metyl-d_3)phenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol

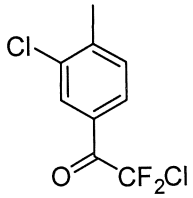


Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 10 bằng cách sử dụng 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-(metyl-d_3)phenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol (từ Ví dụ 81, Bước 6) thay thế cho 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol và axit (6-(1-hydroxyetyl)pyridin-3-yl) boronic (chất đồng phân đơn lẻ từ Ví dụ 136, Bước 2) thay thế cho axit (2-(hydroxymetyl)pyridin-4-yl) boronic làm các vật liệu ban đầu. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,70 – 7,59 (m, 3H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,75 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS cho $C_{23}H_{20}D_3F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 461,2; Được phát hiện: 461,2.

Ví dụ 268. 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1-clo-1,1-diflopropan-2-ol

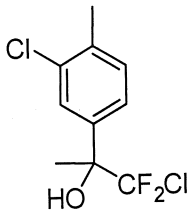


Bước 1. 2-Clo-1-(3-clo-4-metylphenyl)-2,2-difloetan-1-on



Xử lý dung dịch chứa 2-clo-4-iodo-1-metylbenzen (0,561 g, 2,22 mmol) trong dietyl ete (4,94 mL) ở -78°C với butyllithi (2,5 M trong các hexan) (0,933 mL, 2,33 mmol) và khuấy ở -78°C trong 30 phút. Xử lý hỗn hợp phản ứng với etyl clodifloaxetat (0,338 ml, 2,67 mmol), làm ấm từ từ đến 0°C, và khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch amomi clorua bão hòa ở 0°C vào và pha loãng bằng dietyl ete và nước. Tách lớp hữu cơ và rửa với nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô tạo ra sản phẩm mong muốn (0,45 g, 84,7%) ở dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. LCMS cho $C_9H_7Cl_2F_2O$ $(M+H)^+$: m/z = 239,0, 241,0; Được phát hiện: 239,0, 241,0.

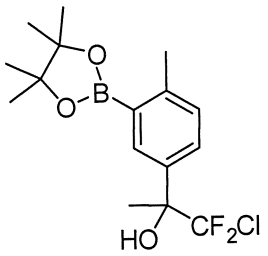
Bước 2. 1-Clo-2-(3-clo-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol



Xử lý dung dịch chứa 2-clo-1-(3-clo-4-metylphenyl)-2,2-difloetan-1-on (0,598 g, 2,50 mmol) trong tetrahydrofuran (10,0 mL) ở 0°C với từng giọt metylmagie bromua (3,0 M trong dietyl ete) (1,67 mL, 5,00 mmol) và khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Bỏ bể làm lạnh và để hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ môi trường. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến 0°C và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung từng giọt amomi clorua bão hòa (30 mL) vào. Pha loãng hỗn hợp tạo thành bằng nước (20 mL) để hòa tan toàn bộ các chất rắn và chiết với dietyl ete (100 mL). Tách lớp hữu cơ và rửa với nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô tạo ra dầu màu nâu vàng. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng

dietyl ete trong các hexan (0% - 50%) thu được sản phẩm mong muốn (465 mg, 72,9%) ở dạng dầu không màu. LCMS cho $C_{10}H_9Cl_2F_2$ $(M\text{-}OH)^+$: m/z = 237,0, 239,0; Được phát hiện: 237,1, 238,9.

Bước 3. 1-Clo-1,1-diflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol



Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 61, Bước 3, bằng cách sử dụng 1-clo-2-(3-clo-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol thay thế cho 1-(3-clo-4-metylphenyl)-2-floxyclopentan-1-ol là vật liệu ban đầu. LCMS cho $C_{16}H_{23}BClF_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 347,1; Được phát hiện: 347,1.

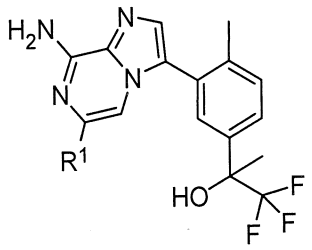
Bước 4. 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1-clo-1,1-diflopropan-2-ol

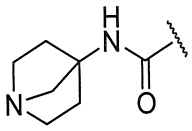
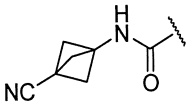
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 1, Bước 7, bằng cách sử dụng 3-bromo-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin thay thế cho 7-bromo-2-(triflometyl)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin và 1-clo-1,1-diflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol thay thế cho 1,1,1-triflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol làm các vật liệu ban đầu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (s, 1H), 7,70 – 7,61 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,75 (s, 3H). LCMS cho $C_{17}H_{15}ClF_5N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 421,0; Được phát hiện: 421,0.

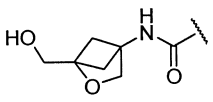
Các ví dụ 277-279.

Các ví dụ **277-279** được tổng hợp theo các quy trình tương tự với các quy trình trong Ví dụ **283** (Phương pháp B). Dữ liệu được liệt kê trong Bảng 21.

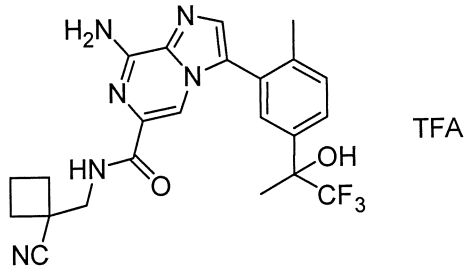
Bảng 21.



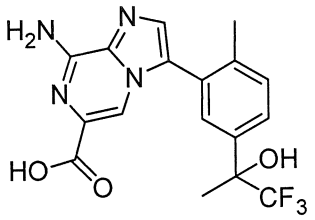
Ví dụ Số	Tên	R^1	Phương pháp	LCMS $[M+H]^+$	Phổ NMR
277	muối 8-Amino-N-(1-azabixyclo[2.2.1]heptan-4-yl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit trifloaxetat		B	475,1	
278	muối 8-Amino-N-(3-xyanobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit trifloaxetat		B	471,1	

Ví dụ Số	Tên	R^1	Phương pháp	LCMS $[M+H]^+$	Phổ NMR
279	muối 8-Amino-N-(1-(hydroxymetyl)-2-oxabixyclo [2.1.1]hexan-4-yl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo [1,2-a]pyrazin-6-carboxamit trifloaxetat		B	492,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (s, 1H), 7,80 – 7,70 (m, 2H), 7,70 – 7,64 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,04 (dd, *J* = 4,3, 1,6 Hz, 2H), 1,81 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 2H), 1,71 (s, 3H).

Ví dụ 283. Muối 8-Amino-N-((1-xyanoxyclobutyl)metyl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit trifloaxetat



Bước 1. Axit 8-Amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo [1,2-a]pyrazin-6- carboxylic

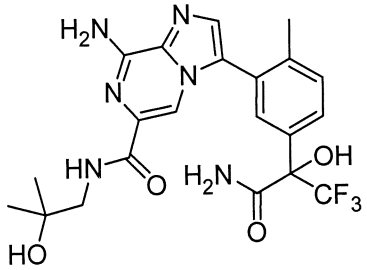


Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 81, Bước 8, bằng cách sử dụng metyl 8-amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo [1,2-a]pyrazin-6-carboxylat thay thế cho metyl 8-amino-3-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxylat là vật liệu ban đầu. LCMS cho $C_{17}H_{16}F_3N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 381,1; Được phát hiện: 381,1.

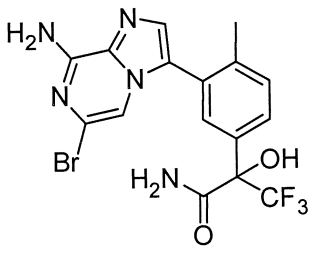
Bước 2. Muối 8-Amino-N-((1-xyanoxyclobutyl)metyl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit trifloaxetat

Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 81, Bước 9, bằng cách sử dụng axit 8-amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo [1,2-a]pyrazin-6- carboxylic thay thế cho axit 8-amino-3-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxylic và 1-(aminometyl) xyclobutan-1-carbonitril thay thế cho 1-amino-2-metylpropan-2-ol làm các vật liệu ban đầu. LCMS cho $C_{23}H_{24}F_3N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 473,2; Được phát hiện: 473,1.

Ví dụ 284. 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-oxopropan-2-yl)-2-metylphenyl)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit



Bước 1. 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit



Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 28, Bước 2, bằng cách sử dụng 3,3,3-triflo-2-hydroxy-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanamit (Ví dụ 82, Bước 5) thay thế cho 1,1-diflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol là vật liệu ban đầu. LCMS cho $C_{16}H_{14}BrF_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 444,0, 446,0; Được phát hiện: 444,1, 446,1.

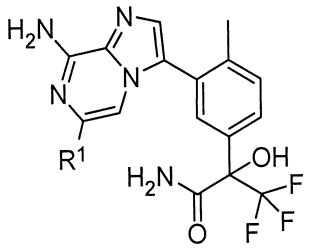
Bước 2. 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-oxopropan-2-yl)-2-metylphenyl)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit

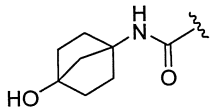
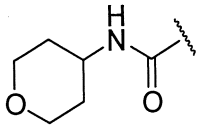
Hòa tan 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit (0,010 g, 0,023 mmol) và 1-amino-2-metylpropan-2-ol (0,020 g, 0,23 mmol) trong 1,4-dioxan (0,375 mL) trong lọ nhỏ vi sóng và xử lý với trietylamin (0,013 ml, 0,090 mmol). Khử khí hỗn hợp phản ứng bằng khí nitơ trong 5 phút, xử lý với sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan (3,68 mg, 4,50 µmol), và khử khí với nitơ trong 5 phút nữa. Đậy nắp lọ nhỏ này và làm bão hòa dung dịch này với CO bằng cách sục khí này qua dưới bề mặt phản ứng trong 5 phút. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 80°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, hòa tan trong metanol và nước khử ion (DI), và cho đi qua phễu lọc 0,45 µm. Tinh chế dịch lọc bằng LCMS điều chế (Cột XBridge® C18, rửa giải bằng gradien axetonitril trong nước với axit trifloaxetic 0,1%, ở tốc độ dòng là 60 mL/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn (6,30 mg, 58,2%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 – 8,02 (m, 1H), 7,77 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,74 – 7,68 (m, 3H), 7,66 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (br s, 2H), 3,23 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,10 (s, 6H). LCMS cho $C_{21}H_{24}F_3N_6O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 481,2; Được phát hiện: 481,2.

Các ví dụ 260 và 285.

Các ví dụ **260** và **285** được tổng hợp theo các quy trình tương tự với các quy trình được trình bày trong Ví dụ **284**. Dữ liệu được liệt kê trong Bảng 22.

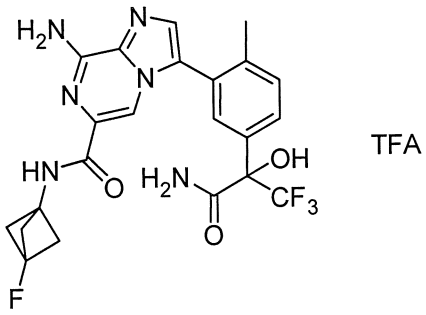
Bảng 22.



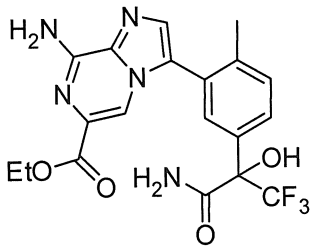
Ví dụ Số	Tên	R^1	LCMS $[M+H]^+$	Phổ NMR
260	muối 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-oxopropan-2-yl)-2-metylphenyl)-*N*-(4-hydroxybixyclo[2.2.1] heptan-1-yl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-6-carboxamit trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ)		519,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (br s, 1H), 7,78 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,75 – 7,71 (m, 2H), 7,71 – 7,63 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,58 – 7,42 (br s, 1H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,05 – 1,90 (m, 2H), 1,88 – 1,77 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,76 – 1,63 (m, 2H), 1,63 – 1,49 (m, 2H).
285	8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-oxopropan-2-yl)-2-metylphenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,2-a] pyrazin-6-carboxamit		493,2	

Ví dụ 288. Muối 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-oxopropan-2-yl)-2-

metylphenyl)-N-(3-flobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit trifloaxetat

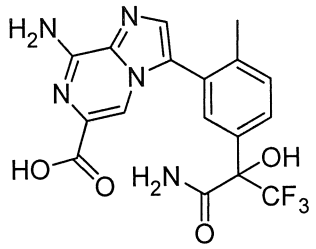


Bước 1. Etyl 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-oxopropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxylat



Trong lọ vi sóng, hòa tan 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit (0,233 g, 0,525 mmol) (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ) trong etanol (14,0 mL) và xử lý với trietylamin (0,292 mL, 2,10 mmol). Khử khí hỗn hợp phản ứng bằng khí nitơ trong 5 phút, xử lý với sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan (0,043 g, 0,052 mmol), và khử khí với nitơ trong 5 phút nữa. Đậy nắp lọ nhỏ này và làm bão hòa dung dịch này với CO bằng cách sục khí này qua dưới bề mặt phản ứng trong 5 phút. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 80°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, cho đi qua phễu lọc 0,45 µm, và rửa bằng metanol. Tinh chế dịch lọc bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng metanol trong diclometan (0% - 10%) tạo ra sản phẩm mong muốn (172 mg, 75,1%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS cho $C_{19}H_{19}F_3N_5O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 438,1; Được phát hiện: 438,0.

Bước 2. Axit 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-oxopropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6- carboxylic

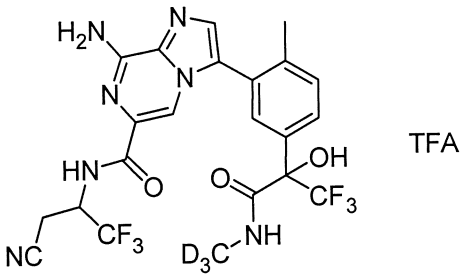


Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ 81, Bước 8, bằng cách sử dụng etyl 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-oxopropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxylat thay thế cho metyl 8-amino-3-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxylat là vật liệu ban đầu. LCMS cho $C_{17}H_{15}F_3N_5O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 410,1; Được phát hiện: 410,0.

Bước 3. 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-oxopropan-2-yl)-2-metylphenyl)-N-(3-flobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit, TFA

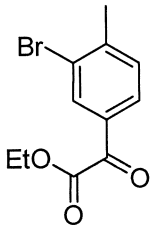
Nạp HATU (6,97 mg, 0,018 mmol), axit 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-oxopropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6- carboxylic (0,005 g, 0,012 mmol), và 3-flobixyclo[1.1.1]pentan-1-amin, HCl (2,52 mg, 0,018 mmol) tiếp theo là DMF (0,244 mL) vào lọ nhỏ và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Xử lý hỗn hợp phản ứng với trietylamin (5,11 µl, 0,037 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với metanol và nước và tinh chế bằng LCMS điều chế (Cột XBridge® C18, rửa giải bằng gradien axetonitril trong nước với axit trifloaxetic 0,1%, ở tốc độ dòng là 60 mL/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn (2,20 mg, 29,7%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS cho $C_{22}H_{21}F_4N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 493,2; Được phát hiện: 493,1.

Ví dụ 289. Muối 8-Amino-N-(3-xyano-1,1,1-triflopropan-2-yl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-((metyl-d3)amino)-3-oxopropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit trifloaxetat



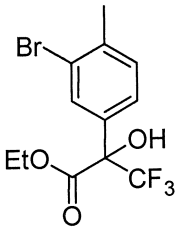
TFA

Bước 1. Etyl 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-2-oxoaxetat



Làm nguội bình cầu đáy tròn chứa etyl 2-oxo-2-(p-tolyl)axetat (4,26 g, 22,16 mmol) [Oakwood 023031] được đến 0°C và xử lý từ từ với axit sulfuric (11,8 mL, 222 mmol). Duy trì hỗn hợp phản ứng ở 0°C, xử lý với từng phần nhỏ N-bromosucxinimit (4,14 g, 23,3 mmol), và khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Làm nguội hỗn hợp gồm nước (25 mL) và MTBE (25 mL) đến 0°C. Thêm từ từ hỗn hợp phản ứng vào hỗn hợp nước/MTBE. Tách lớp nước và chiết lại với MTBE. Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại với $Na_2S_2O_3$ 10% và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô thành dầu màu vàng nhạt. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng etyl axetat trong các hexan (0% - 20%) thu được sản phẩm mong muốn (5,71 g, 95,0%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,48 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,45 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

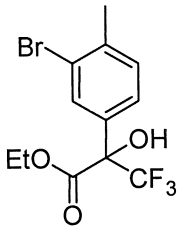
Bước 2. Etyl 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanoat



Xử lý dung dịch chứa etyl 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-2-oxoaxetat (4,75 g, 17,5 mmol) trong tetrahydrofuran (35,0 mL) với trimetyl(triflometyl)silan (3,63 ml, 24,5 mmol) tiếp theo là xeri cacbonat (2,85 g, 8,76 mmol) và khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng để loại bỏ xeri cacbonat. Cô dịch lọc thành dầu, đặt dầu trong chân không trong 1 giờ. Pha loãng dầu thô này bằng tetrahydrofuran (35,0 mL), xử lý với tetrabutylamomi florua 1,0 M trong tetrahydrofuran (1,75 ml, 1,75 mmol) và nước (4,10 mL), và khuấy ở 20°C trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước và etyl axetat. Tách lớp hữu cơ và chiết lớp nước với etyl axetat (2x). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại với nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô tạo ra dầu màu vàng nhạt. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng etyl axetat trong các hexan (0% - 20%) thu được sản phẩm mong muốn (5,90 g, 98,7%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS cho $C_{12}H_{13}BrF_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z

= 341,0, 343,0; Được phát hiện: 341,0, 343,0.

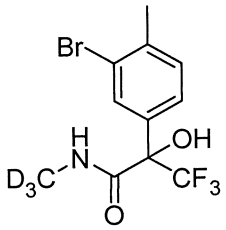
Bước 3. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất của etyl 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanoat



Tách hỗn hợp raxemic của etyl 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanoat bằng HPLC bất đối xứng điều chế (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250mm, 5 micron], rửa giải bằng etanol 10% trong các hexan, ở tốc độ dòng là 20 mL/phút, nạp ~ 81 mg trong 1 mL etanol). Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất có thời gian lưu là 5,1 phút. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai có thời gian lưu là 6,5 phút.

Pic 1: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,72 – 7,56 (m, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 4,52 – 4,33 (m, 2H), 4,31 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

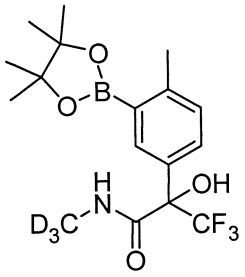
Bước 4. 2-(3-Bromo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxy-N-(metyl-d3)propanamit



Xử lý dung dịch chứa etyl 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanoat (1,50 g, 4,40 mmol) (chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất từ Bước 3) và metan-d_3-amin hydroclorua (1,55 g, 22,0 mmol) trong tetrahydrofuran (36,6 mL) với trietylamin (6,12 mL, 44,0 mmol) và làm nguội đến 0°C. Xử lý hỗn hợp phản ứng với trimetylalumi 2,0 M trong toluen (11,0 mL, 22,0 mmol) trong 5 phút, khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó ở 80°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng HCl 1 N (150 mL) mà đã được làm lạnh trong bể nước đá. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và chiết với etyl axetat (3 x 100 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại với natri bicacbonat trong nước bão hòa và nước

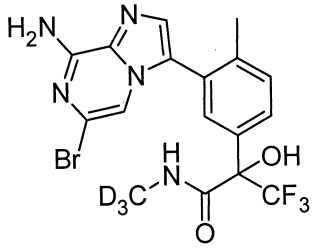
muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô thành dầu màu vàng nhợt. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng metanol trong diclometan (0% - 10%) thu được sản phẩm mong muốn (1,46 g, 98,7%) ở dạng dầu không màu. LCMS cho $C_{11}H_9D_3BrF_3NO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 329,0, 331,0; Được phát hiện: 329,1, 331,1.

Bước 5. 3,3,3-Triflo-2-hydroxy-N-(metyl-d3)-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanamit



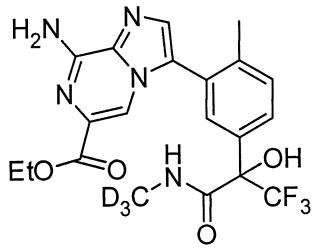
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ **1**, Bước 5, bằng cách sử dụng 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxy-N-(metyl-d3)propanamit thay thế cho 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit là vật liệu ban đầu. LCMS cho $C_{17}H_{21}D_3BF_3NO_4$ $(M+H)^+$: m/z = 377,2; Được phát hiện: 377,1.

Bước 6. 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxy-N-(metyl-d3)propanamit



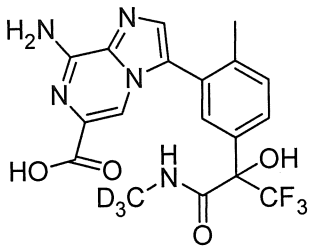
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ **28**, Bước 2, bằng cách sử dụng 3,3,3-triflo-2-hydroxy-N-(metyl-d_3)-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanamit thay thế cho 1,1-diflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol là vật liệu ban đầu. LCMS cho $C_{17}H_{13}D_3BrF_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 461,1, 463,1; Được phát hiện: 461,0, 463,0.

Bước 7. Etyl 8-amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-((metyl-d3)amino)-3-oxopropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxylat



Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ **288**, Bước 1, bằng cách sử dụng 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxy-N-(metyl-d_3)propanamit thay thế cho 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit là vật liệu ban đầu. LCMS cho $C_{20}H_{18}D_3F_3N_5O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 455,2; Được phát hiện: 455,1.

Bước 8. axit 8-Amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-((metyl-d3)amino)-3-oxopropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxylic



Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ **81**, Bước 8, bằng cách sử dụng etyl 8-amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-((metyl-d3)amino)-3-oxopropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxylat thay thế cho metyl 8-amino-3-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxylat là vật liệu ban đầu. LCMS cho $C_{18}H_{14}D_3F_3N_5O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 427,1; Được phát hiện: 427,2.

Bước 9. 8-Amino-N-(3-xyano-1,1,1-triflopropan-2-yl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-((metyl-d3)amino)-3-oxopropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit, TFA

Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của Ví dụ **288**, Bước 3, bằng cách sử dụng axit 8-amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-((metyl-d3)amino)-3-oxopropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6- carboxylic thay thế cho axit 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-oxopropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6- carboxylic và 3-amino-4,4,4-triflobutannitril thay thế cho 3-

flobixyclo[1.1.1]pentan-1-amin hydroclorua làm các vật liệu ban đầu. LCMS cho $C_{22}H_{17}D_3F_6N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 547,2; Được phát hiện: 547,2.

Ví dụ A. Thử nghiệm ELISA đối với THP-1 RPS6

Để đo mức Protein trong Ribosom S6 (RPS6) được phosphoryl hóa trong dịch ly giải tế bào, các tế bào THP-1 (Bệnh bạch cầu đơn nhân cấp tính ở người) được mua của hãng ATCC (Manassas, VA) và được duy trì trong môi trường RPMI cùng với FBS 10% ((Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA). Để thử nghiệm, các tế bào THP-1 được bỏ đói huyết thanh trong môi trường RPMI, sau đó dàn mỏng trong RPMI ($2x10^5$/giếng trong 90 µL) vào các đĩa đáy phẳng 96 giếng được xử lý bằng dịch nuôi cấy mô (Corning, Corning, NY), với sự có mặt hoặc không có mặt của các hợp chất thử nghiệm với một khoảng nồng độ. Ủ các tấm đã được phủ trong 2 giờ ở 37 ^{0}C, CO_2 5% sau đó xử lý hoặc không xử lý với MCP-1 10 nM (MYBioSource, San Diego, CA) trong 15 phút ở 37°C, CO_2 5%. Ly tâm các đĩa với tốc độ 1600 vòng/phút và loại bỏ các chất nổi trên bề mặt. Làm tan các tế bào trong dịch đệm ly giải (Cell Signaling, Danvers, MA) với chất ức chế proteaza (Calbiochem/EMD, Đức), PMSF (Sigma, St Louis MO), HALTS (Thermo Fisher, Rockford, IL) trong 30 phút trên nước đá ướt. Làm đông lạnh các dịch ly giải tế bào ở -80°C trước khi thử nghiệm. Các dịch ly giải này được thử nghiệm trong phương pháp ELISA đối với Phospho-RPS6 người/chuột cống/chuột nhắt (R&D Systems, Inc. Minn, MN). Đo thông số đĩa này bằng cách sử dụng thiết bị đọc vi đĩa (SpectraMax M5 – Molecular Devices, LLC Sunnyvale, CA) được thiếp lập ở bước sóng 450 nm với bước sóng hiệu chỉnh là 540. Tiến hành xác định giá trị IC_{50} bằng phương pháp chỉnh hợp đường cong ức chế theo phần trăm của chất ức chế so với log của nồng độ chất ức chế sử dụng phần mềm GraphPad Prism 5,0.

Ví dụ B. Thử nghiệm lân cận nhấp nháy đối với PI3K-γ

Vật liệu

[γ-^{33}P]ATP (10 mCi/mL) và các hạt nhấp nháy YSi SPA làm từ Agglutinin mầm lúa mì (WGA) được mua của hãng Perkin–Elmer (Waltham, MA). Cơ chất Lipit kinaza, D-myo-Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphat (PtdIns(4,5)P2)D (+)-sn-1,2-di-O-octanoylglyxeryl, 3-O-phospho đã liên kết (PIP2), CAS 204858-53-7, được mua của hãng Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). Protein tái tổ hợp người PI3Kγ (p110γ) được

mua của hãng Life technology (Grand Island, NY). ATP, $MgCl_2$, DTT, EDTA, MOPS và CHAPS được mua của hãng Sigma–Aldrich (St. Louis, MO).

Thực hiện phản ứng kinaza trong đĩa màu trắng Greiner Bio-one 384 giếng chất liệu polystyren của hãng Thermo Fisher Scientific với thể tích cuối là 25 µL. Đầu tiên pha loãng liên tục các chất ức chế trong DMSO và thêm vào các giếng của đĩa trước khi thêm các thành phần phản ứng khác. Nồng độ DMSO cuối trong thử nghiệm này là 2%. Thử nghiệm PI3Kγ được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng trong MOPS 20 mM, pH 6,7, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 5 mM và CHAPS 0,03%. Bắt đầu các phản ứng bằng cách bổ sung ATP, hỗn hợp phản ứng cuối chứa PIP2 20 µM, ATP 2 µM, [γ-^{33}P] ATP 0,5 µCi, PI3Kγ 13 nM. Ủ các phản ứng trong 120 phút và chấm dứt phản ứng bằng cách bổ sung 40 µL các hạt SPA đã được tạo huyền phù trong đệm dập tắt phản ứng: kali phosphat 163 mM pH 7,8, glyxerol 20%, EDTA 25 mM. Nồng độ cuối của các hạt SPA là 1,0 mg/mL. Sau khi đậy kín đĩa, lắc các đĩa qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và ly tâm với tốc độ 1500 vòng/phút trong 10 phút, xác định hoạt tính phóng xạ của sản phẩm bằng phương pháp đếm nhấp nháy trên thiết bị Topcount (Perkin–Elmer). Tiến hành xác định giá trị IC_{50} bằng phương pháp chỉnh hợp đường cong hoạt tính đối chứng của dung môi theo phần trăm so với log của nồng độ chất ức chế sử dụng phần mềm GraphPad Prism 6.0.

Ví dụ C. Thử nghiệm lân cận nhấp nháy đối với PI3Kδ

Vật liệu

[γ-^{33}P]ATP (10 mCi/mL) và các hạt nhấp nháy YSi SPA làm từ Agglutinin mầm lúa mì (WGA) được mua của hãng Perkin–Elmer (Waltham, MA). Cơ chất Lipit kinaza, D-myo-Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphat (PtdIns(4,5)P2)D (+)-sn-1,2-di-O-octanoylglyxeryl, 3-O-phospho đã liên kết (PIP2), CAS 204858-53-7, được mua của hãng Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). Protein tái tổ hợp người PI3Kδ (p110δ/p85α) được mua của hãng Eurofins (St Charles, MO)). ATP, $MgCl_2$, DTT, EDTA, MOPS và CHAPS được mua của hãng SigmaAldrich (St. Louis, MO).

Thực hiện phản ứng kinaza trong đĩa màu trắng Greiner Bio-one 384 giếng chất liệu polystyren của hãng Thermo Fisher Scientific với thể tích cuối là 25 µL. Đầu tiên pha loãng liên tục các chất ức chế trong DMSO và thêm vào các giếng của đĩa trước khi thêm các thành phần phản ứng khác. Nồng độ DMSO cuối trong thử nghiệm này là 2%. Thử nghiệm PI3Kδ được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng trong MOPS 20 mM, pH 6,7, $MgCl_2$ 10 mM,

DTT 5 mM và CHAPS 0,03%. Bắt đầu các phản ứng bằng cách bổ sung ATP, hỗn hợp phản ứng cuối chứa PIP2 20 µM, ATP 2 µM, [γ-^{33}P] ATP 0,5 µCi, PI3Kδ 3,4 nM. Ủ các phản ứng trong 120 phút và chấm dứt phản ứng bằng cách bổ sung 40 µL các hạt SPA đã được tạo huyền phù trong đệm dập tắt phản ứng: kali phosphat 163 mM pH 7,8, glyxerol 20%, EDTA 25 mM. Nồng độ cuối của các hạt SPA là 1,0 mg/mL. Sau khi đậy kín đĩa, lắc các đĩa qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và ly tâm ở tốc độ 1500 vòng/phút trong 10 phút, xác định hoạt tính phóng xạ của sản phẩm bằng phương pháp đếm nhấp nháy trên thiết bị Topcount (PerkinElmer). Tiến hành xác định giá trị IC_{50} bằng phương pháp chỉnh hợp đường cong hoạt tính đối chứng của dung môi theo phần trăm so với log của nồng độ chất ức chế sử dụng phần mềm GraphPad Prism 6.0.

Các hợp chất của các Ví dụ được thử nghiệm trong các thử nghiệm được mô tả trong các Ví dụ A, B và C, và được phát hiện có các giá trị IC_{50} được thể hiện trong Bảng 23.

Bảng 23.

Ví dụ Số	IC_{50} của PI3Kγ (nM)	IC_{50} của PI3Kδ (nM)	IC_{50} của PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA (nM)
1	+	++	##
2	+	+++	###
3	+	+++	-
4	+	++	##
5	+	++	###
6	+	++	##
7	+	++	-
8	+	+++	###
9	+	++	##
10	+	+	##
11	+	+	##
12	+	+	#

Ví dụ Số	IC_{50} của PI3Kγ (nM)	IC_{50} của PI3Kδ (nM)	IC_{50} của PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA (nM)
13	+	++	##
14	+	++	#
15	+	++	##
16	+	++	###
17	+	+++	-
18	+	++	##
19	+	++	####
20	+	+	##
21	+	+	##
22	+	+	##
23	+	+++	###
24	+	+++	###
25	+	++	##
26	+	+++	###
27	+	++	##
28	+	+	##
29	+	++	##
30	+	++	##
31	+	++	##
32	+	+++	-
33	+	++	#
34	+	+	##
35	+	+	#
36	+	+	##

Ví dụ Số	IC_{50} của PI3Kγ (nM)	IC_{50} của PI3Kδ (nM)	IC_{50} của PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA (nM)
37	+	+	#
38	+	+	#
39	+	+	#
40	+	+	##
41	+	++	##
42	+	++	##
43	+	++	###
44	+	+	#
45	+	+	##
46	+	++	#
47	+	+	#
48	+	++	##
49	+	++	##
50	+	++	##
51	+	+	#
52	+	++	##
53	+	-	-
54	+	-	-
55	+	-	-
56	+	-	-
57	+	-	-
58	++	-	-
59	+	+++	-
60	+	+++	####

Ví dụ Số	IC_{50} của PI3Kγ (nM)	IC_{50} của PI3Kδ (nM)	IC_{50} của PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA (nM)
61	+	++	##
62	+	++	####
63	+	++	##
64	+	+++	-
65	+	++	-
66	+	+	#
67	+	++	-
68	+	+	-
69	+	+	#
70	+	+	#
71	+	+	#
72	+	++	#
73	+	++	###
74	+++	+++	-
75	+	++	##
76	+	++	##
77	+	++	-
78	+	++	##
79	+	+++	##
80	+	+++	-
81	+	+	##
82	+	+	#
83	+	++	#
84	+	++	##

Ví dụ Số	IC_{50} của PI3Kγ (nM)	IC_{50} của PI3Kδ (nM)	IC_{50} của PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA (nM)
85	+	+++	##
86	+	++	##
87	+	+	##
88	+	++	##
89	+	+	#
100	+	++	##
106	+	++	##
108	+	+	#
112	+	+++	###
117	+	+++	####
118	+	+	#
120	+	++	####
128	+	+	#
129	+	+	#
136	+	++	#
162	+	++	##
169	++	+++	-
173	++	+++	-
207	+	+	#
208	+	+	#
211	+	++	-
212	+	++	-
214	+	++	##
221	+	++	-

Ví dụ Số	IC_{50} của PI3Kγ (nM)	IC_{50} của PI3Kδ (nM)	IC_{50} của PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA (nM)
224	++	+++	-
233	+	++	##
235	+	++	-
253	+	++	##
255	+	+	#
260	+	++	###
262	+	++	####
264	+	+	#
267	+	+	#
268	+	++	##
277	++	++	-
278	+	++	##
279	+	++	-
283	+	+	####
284	+	++	#
285	+	+++	##
288	+	++	#
289	+	++	#

+ chỉ ra giá trị $IC_{50} \leq 100$ nM; ++ chỉ ra giá trị $IC_{50} \leq 500$ nM; +++ chỉ ra giá trị $IC_{50} < 2000$ nM; ++++ chỉ ra giá trị $IC_{50} \geq 2000$ nM.

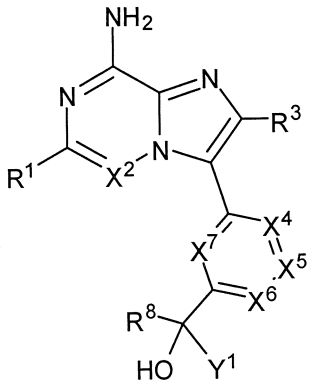
chỉ ra giá trị $IC_{50} \leq 100$ nM; ## chỉ ra giá trị $IC_{50} \leq 500$ nM; ### chỉ ra giá trị $IC_{50} < 1000$ nM; #### chỉ ra giá trị $IC_{50} \geq 1000$ nM.

- chỉ ra không có dữ liệu.

Những cải biến khác nhau của sáng chế, ngoài những đặc điểm được mô tả trong bản mô tả này, sẽ là hiển nhiên đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này từ phần mô tả trên đây. Những cải biến như vậy cũng được dự định nằm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ dưới đây. Mỗi tài liệu tham khảo, bao gồm tất cả các bằng sáng chế, đơn đăng ký sáng chế và các công bố, được trích dẫn trong đơn sáng chế này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối dược dụng của các hợp chất này; trong đó:

X^2 là N hoặc CR^2;

X^4 là N hoặc CR^4;

X^5 là N hoặc CR^5;

X^6 là N hoặc CR^6;

X^7 là N hoặc CR^7;

với điều kiện là X^4, X^5, và X^6 không phải đều là N;

Y^1 là C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi halogen được chọn từ F hoặc Cl, trong đó haloalkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế Y^2 được chọn một cách độc lập;

R^1 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a, $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, $OS(O)(=NR^i)R^a$, SF_5, $P(O)R^aR^a$, $P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6}alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến

10 cạnh của R^1 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7 mỗi nhóm được chọn một cách độc lập từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6}alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl có 4 đến 10 cạnh, OH, NO_2, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6}alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6}alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập;

R^8 được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10}xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, NO_2, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, SF_5, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^8 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập;

hoặc hai nhóm thế bất kỳ trong số các nhóm thế R^4, R^5, R^6 và R^7, cùng với các nguyên tử trên vòng mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm aryl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh,

xycloalkyl, heteroaryl, hoặc nhóm heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

hoặc Y^1 và R^8, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập;

mỗi R^i độc lập được chọn từ H, CN, OH, C_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkoxy;

mỗi Y^2 độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6}alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6}alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6}alkylcarbamyl, di(C_{1-6}alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-6}alkylcarbonylamino, C_{1-6}alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6}alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino;

mỗi R^a độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^a mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

mỗi R^b độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^c, SR^c, $NHOR^c$, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^i)R^c$, $C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, SF_5, $-P(O)R^cR^c$,

-P(O)(OR^c)(OR^c), B(OR^c)$_2$, và S(O)$_2$NR^{c}R^c, trong đó C$_{1-6}$ alkyl, C$_{2-6}$ alkenyl, C$_{2-6}$ alkynyl, C$_{1-6}$ haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C$_{3-10}$ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C$_{1-6}$ alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C$_{3-10}$ xycloalkyl-C$_{1-6}$ alkyl-, heteroaryl-C$_{1-6}$ alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C$_{1-6}$ alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^b mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ D, halo, C$_{1-6}$ alkyl, C$_{2-6}$ alkenyl, C$_{2-6}$ alkynyl, C$_{1-6}$ haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C$_{3-10}$ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C$_{1-6}$ alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C$_{3-10}$ xycloalkyl-C$_{1-6}$ alkyl-, heteroaryl-C$_{1-6}$ alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C$_{1-6}$ alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO$_2$, OR^k, SR^k, NHOR^k, C(O)R^k, C(O)NR^{k}R^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^{k}R^k, NR^{k}R^k, NR^{k}C(O)R^k, NR^{k}C(O)OR^k, NR^{k}C(O)NR^{k}R^k, C(=NR^i)R^k, C(=NR^i)NR^{k}R^k, NR^{k}C(=NR^i)NR^{k}R^k, NR^{k}C(=NOH)NR^{k}R^k, NR^{k}C(=NCN)NR^{k}R^k, NR^{k}S(O)R^k, NR^{k}S(O)$_2$R^k, NR^{k}S(O)$_2$NR^{k}R^k, S(O)R^k, S(O)NR^{k}R^k, S(O)$_2$R^k, SF$_5$, -P(O)R^{k}R^k, -P(O)(OR^k)(OR^k), B(OR^k)$_2$, và S(O)$_2$NR^{k}R^k, trong đó C$_{1-6}$ alkyl, C$_{2-6}$ alkenyl, C$_{2-6}$ alkynyl, C$_{1-6}$ haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C$_{3-10}$ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C$_{1-6}$ alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C$_{3-10}$ xycloalkyl-C$_{1-6}$ alkyl-, heteroaryl-C$_{1-6}$ alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C$_{1-6}$ alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^9 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập;

mỗi R^c độc lập được chọn từ H, D, C$_{1-6}$ alkyl, C$_{2-6}$ alkenyl, C$_{2-6}$ alkynyl, C$_{1-6}$ haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C$_{3-10}$ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C$_{1-6}$ alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C$_{3-10}$ xycloalkyl-C$_{1-6}$ alkyl-, heteroaryl-C$_{1-6}$ alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C$_{1-6}$ alkyl- có 4 đến 10 cạnh, trong đó C$_{1-6}$ alkyl, C$_{2-6}$ alkenyl, C$_{2-6}$ alkynyl, C$_{1-6}$ haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C$_{3-10}$ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C$_{1-6}$alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C$_{3-10}$ xycloalkyl-C$_{1-6}$ alkyl-, heteroaryl-C$_{1-6}$ alkyl- có 5 đến 10 cạnh và heteroxycloalkyl-C$_{1-6}$ alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^c mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^c, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm heteroaryl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi R^d độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^e, SR^e, $NHOR^e$, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e, $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $C(=NR^i)R^e$, $C(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $NR^eS(O)R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, SF_5, $-P(O)R^eR^e$, $-P(O)(OR^e)(OR^e)$, $B(OR^e)_2$, và $S(O)_2NR^eR^e$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^d mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^f được chọn một cách độc lập;

mỗi R^e độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^e mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^f được chọn một cách độc lập;

mỗi R^f độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, CN, NO_2, OR^g, SR^g, $NHOR^g$, $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NR^gR^g, $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $C(=NR^i)R^g$, $C(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$, $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$, $NR^gS(O)R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, SF_5, $-P(O)R^gR^g$, $-P(O)(OR^g)(OR^g)$, $B(OR^g)_2$, và $S(O)_2NR^gR^g$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-,

heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^f mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập;

mỗi R^g độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^g mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập;

mỗi R^h độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino;

mỗi R^k độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6}alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^k mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập;

mỗi R^q độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6}

alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^m, SR^m, $NHOR^m$, $C(O)R^m$, $C(O)NR^mR^m$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^mR^m$, NHR^m, NR^mR^m, $NR^mC(O)R^m$, $NR^mC(O)OR^m$, $NR^mC(O)NR^mR^m$, $C(=NR^i)R^m$, $C(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NOH)NR^mR^m$, $NR^mC(=NCN)NR^mR^m$, $NR^mS(O)R^m$, $NR^mS(O)_2R^m$, $NR^mS(O)_2NR^mR^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^mR^m$, $S(O)_2R^m$, SF_5, $-P(O)R^mR^m$, $-P(O)(OR^m)(OR^m)$, $B(OR^m)_2$, và $S(O)_2NR^mR^m$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^q mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^n được chọn một cách độc lập;

mỗi R^m độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^m mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^n được chọn một cách độc lập;

mỗi R^n độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, CN, NO_2, OR^o, SR^o, $NHOR^o$, $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, NR^oR^o, $NR^oC(O)R^o$, $NR^oC(O)OR^o$, $NR^oC(O)NR^oR^o$, $C(=NR^i)R^o$, $C(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NOH)NR^oR^o$, $NR^oC(=NCN)NR^oR^o$, $NR^oS(O)R^o$, $NR^oS(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2NR^oR^o$, $S(O)R^o$, $S(O)NR^oR^o$, $S(O)_2R^o$, và $S(O)_2NR^oR^o$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^n mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập; và

mỗi R^o độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^o mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, trong đó X^2 là N hoặc CH.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, trong đó X^4 là CR^4.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, trong đó R^4 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, trong đó X^5 là CH.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, trong đó X^6 là CR^6.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, trong đó R^6 được chọn từ H, D, và halo.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, trong đó X^7 là CH.

9. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, trong đó R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7 mỗi nhóm được chọn một cách độc lập từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, CN, OR^a, và SR^a, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl và C_{1-6} haloalkoxy của R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, trong đó R^1 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh,

heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, OR^a, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, NR^aR^a, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $S(O)_2R^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó Y^1 được chọn từ CF_3, CCl_3, CF_2H, CCl_2H, CF_2Y^2, CCl_2Y^2, CFH_2, $CClH_2$, $CFHY^2$, $CClHY^2$, $CF(Y^2)_2$ và $CCl(Y^2)_2$.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, trong đó R^8 được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, trong đó R^8 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, và $C(O)NR^aR^a$, trong đó C_{1-6} alkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, trong đó R^3 là H.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, trong đó R^3, R^5, và R^7 mỗi nhóm là H.

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, trong đó mỗi R^a độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, phenyl, C_{3-7}xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và

heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^a mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập.

17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, trong đó mỗi R^b độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, OR^c, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, và $S(O)_2NR^cR^c$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập.

18. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, trong đó:

X^2 là N hoặc CR^2;

X^4 là N hoặc CR^4;

X^5 là N hoặc CR^5;

X^6 là N hoặc CR^6;

X^7 là N hoặc CR^7;

với điều kiện là X^4, X^5, và X^6 không phải đều là N;

Y^1 là C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi halogen được chọn từ F hoặc Cl;

R^1 độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6}alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a, $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6}alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^1 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7 mỗi nhóm được chọn một cách độc lập từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6}alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl có 4 đến 10 cạnh, OH, NO_2, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6}alkylcarbonyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6}alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6}alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6}alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6}alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino, trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập;

R^8 được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6}alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10}xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, NO_2, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^8 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập ;

hoặc Y^1 và R^8, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập;

mỗi R^i độc lập được chọn từ H, CN, OH, C_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkoxy;

mỗi R^a độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh,

heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^a mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

mỗi R^b độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^c, SR^c, $NHOR^c$, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^i)R^c$, $C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, và $S(O)_2NR^cR^c$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^b mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^k, SR^k, $NHOR^k$, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k, $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $C(=NR^i)R^k$, $C(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$, $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$, $NR^kS(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, và $S(O)_2NR^kR^k$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5

đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^9 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập;

mỗi R^c độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6}alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6}alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^c mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi R^d độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^e, SR^e, $NHOR^e$, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e, $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $C(=NR^i)R^e$, $C(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $NR^eS(O)R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, và $S(O)_2NR^eR^e$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^d mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^f được chọn một cách độc lập;

mỗi R^e độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh;

mỗi R^h độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6}alkylcarbamyl, di(C_{1-6}

alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-6}alkylcarbonylamino, C_{1-6}alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl) aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl) aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino; và

mỗi R^k độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6}alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh.

19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

2-(3-(4-Amino-2-(triflometyl)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol;

2-(3-(4-Amino-2-metylimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol;

2-(3-(4-Aminoimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-metylimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol;

Metyl 8-amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxylat;

8-Amino-N-metyl-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl) imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit;

8-Amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-N-((3-metylisoxazol-5-yl)metyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit;

2-(3-(8-Amino-6-(2-(hydroxymetyl)pyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(2-xyclopropylthiazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(5-metoxythiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol;

1-(3-(8-Amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-2,2,2-triflo-1-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)etan-1-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflo-4-(metylamino)butan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflo-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)butan-2-ol;

3-(3-(8-Amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-4,4,4-triflobutan-1,3-diol;

1-(3-(8-Amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1-xyclopropyl-2,2,2-trifloetan-1-ol;

1-(3-(8-Amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-2,2,2-trifloetan-1-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1-flopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1-(metyl-d_3)-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(2-metyloxazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol;

3-(8-Amino-3-(5-(1,1-diflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)-4-flobenzamit;

2-(3-(8-Amino-6-(pyrimidin-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(2-metoxypyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(2-metylthiazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(3-flo-2-metylpyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl) -1,1-diflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1,4-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(2-(hydroxymetyl)pyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(3-metylisoxazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflobutan-2-ol;

2-(3-(4-Amino-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol;

2-(3-(4-Amino-2-(2-metyloxazol-5-yl)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol;

2-(5-(8-Amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-2-flo-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol;

2-(4-(8-Amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-5-metylpyridin-2-yl)-1,1,1-triflopropan-2-ol;

2-(5-(8-Amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-2-flophenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)phenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-flophenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol;

2-(5-(8-Amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-6-metylpyridin-3-yl)-1,1,1-triflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,4,4,4-pentaflobutan-2-ol;

1-(3-(8-Amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-floxyclopentan-1-ol; và

8-amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit;

hoặc muối dược dụng của các hợp chất này.

20. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

1-(8-Amino-3-(5-(1,1-diflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)piperidin-4-carbonitril;

1-(8-Amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)piperidin-4-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1-(metyl-d3)-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol;

2-(3-(8-Amino-6-(2-metyloxazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol;

2-(3-(8-Amino-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol;

2-(3-(8-Amino-6-(2-metylthiazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol;

2-(3-(8-Amino-6-(oxazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol;

2-(3-(8-Amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol;

Etyl 2-(8-amino-3-(5-(1,1-diflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)xyclopropan-1-carboxylat;

2-(8-Amino-3-(5-(1,1-diflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)-N-metylxyclopropan-1-carboxamit;

(2-(8-Amino-3-(5-(1,1-diflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)xyclopropyl)(4-metylpiperazin-1-yl)metanon;

2-(8-Amino-3-(5-(1,1-diflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)-N-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)xyclopropan-1-carboxamit;

2-(3-(8-Amino-6-(2-(hydroxymetyl)xyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol; và

8-Amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-(metyl-d3)-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit;

hoặc muối dược dụng của các hợp chất này.

21. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

2-(3-(8-Amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit;

8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-oxopropan-2-yl)-2-metylphenyl)-N-(3-xyclopropyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit;

8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-oxopropan-2-yl)-2-metylphenyl)-N-(2,3-dimetyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit;

8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-oxopropan-2-yl)-2-metylphenyl)-N-(4-(triflometyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit;

3-(4-(8-Amino-3-(2-(metyl-d3)-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl) imidazo [1,2-a]pyrazin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-xyclobutylpropannitril;

2-(3-(8-Amino-6-(5,6-dihydro-4H-pyrrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-a] pyrazin-3-yl)-4-(metyl-d3)phenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol; và

Metyl 3-(4-(8-amino-3-(2-(metyl-d3)-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl) phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-(xyanometyl)xyclobutan-1-carboxylat;

hoặc muối dược dụng của các hợp chất này.

22. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

2-(3-(8-Amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3-diflo-2-hydroxypropanamit;

2-(3-(4-(8-amino-3-(5-(1,1-diflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo [1,2-a]pyrazin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(xyclobutancarbonyl)azetidin-3-yl)axetonitril;

2-(3-(8-Amino-6-(5-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol;

Axit (4-(8-amino-3-(5-(1,1-diflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)imidazo [1,2-a]pyrazin-6-yl)phenyl)boronic;

2-(3-(4-Amino-2-metylimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-metylphenyl)-1,1,3,3-tetraflopropan-2-ol;

Axit ((1S)-(8-Amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl) imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamido)(xyclobutyl)metyl)boronic;

2-(3-(8-Amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxy-N-metylpropanamit;

Axit 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanoic;

2-(3-(8-Amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxy-N-(3-metylazetidin-3-yl)propanamit;

2-(3-(8-Amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-N-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit;

2-(3-(8-Amino-6-(6-(1-hydroxyetyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1-diflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(xyclopropylethynyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol;

2-(8-amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a] pyrazin-6-yl)-N,N-dimetylaxetamit;

2-(8-amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a] pyrazin-6-yl)-1-morpholinoetanon;

2-(3-(8-amino-6-(3-(hydroxymetyl)xyclobutyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol;

N-(2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)axetamit;

N-(2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)benzamit;

N-(2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2-floaxetamit;

3-(5-(3-axetamido-1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)-8-amino-N-etylimidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit;

2-(4-(8-Amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-6-yl)-1,1,1-triflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-(metyl-d_3)phenyl)-1,1,1-triflobutan-2,3-diol;

2-(3-(8-Amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-(metyl-d_3)phenyl)-1,1,1-triflo-3-metylbutan-2,3-diol;

2-(3-(8-Amino-6-(2-hydroxypropan-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-(metyl-d_3)phenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(2-hydroxypropan-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit;

3-(3-(8-Amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-4,4,4-triflo-3-hydroxy-N,2,2-trimetylbutanamit;

2-(3-(8-Amino-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(6-(1-hydroxyetyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-(metyl-d_3)phenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1-clo-1,1-diflopropan-2-ol;

8-Amino-N-(1-azabixyclo[2.2.1]heptan-4-yl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit;

8-Amino-N-(3-xyanobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit;

8-Amino-N-(1-(hydroxymetyl)-2-oxabixyclo[2.1.1]hexan-4-yl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit;

8-Amino-N-((1-xyanoxyclobutyl)metyl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit;

8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-oxopropan-2-yl)-2-metylphenyl)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit;

8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-oxopropan-2-yl)-2-metylphenyl)-N-(4-hydroxybixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit;

8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-oxopropan-2-yl)-2-metylphenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit;

8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-oxopropan-2-yl)-2-metylphenyl)-N-(3-flobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit; và

8-Amino-N-(3-xyano-1,1,1-triflopropan-2-yl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-((metyl-d_3)amino)-3-oxopropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit;

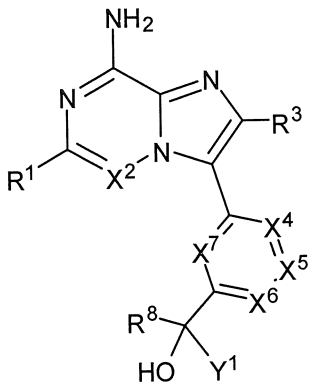
hoặc muối dược dụng của các hợp chất này.

23. Hợp chất theo điểm 1, hợp chất này là 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit, hoặc muối dược dụng của các hợp chất này.

24. Hợp chất theo điểm 1, hợp chất này là 2-(3-(8-amino-6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit.

25. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24, hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, và tá dược hoặc chất mang dược dụng.

26. Hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối dược dụng của các hợp chất này; trong đó:

X^2 là N hoặc CR^2;

X^4 là N hoặc CR^4;

X^5 là N hoặc CR^5;

X^6 là N hoặc CR^6;

X^7 là N hoặc CR^7;

với điều kiện là X^4, X^5, và X^6 không phải đều là N;

Y^1 là C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi halogen được chọn từ F hoặc Cl, trong đó haloalkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế Y^2 được chọn một cách độc lập;

R^1 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a, $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, $OS(O)(=NR^i)R^a$, SF_5, $P(O)R^aR^a$, $P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6}alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^1 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7 mỗi nhóm được chọn một cách độc lập từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6}alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl có 4 đến 10 cạnh, OH, NO_2, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6}alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6}alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập;

R^8 được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10

cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10}xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, NO_2, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, SF_5, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^8 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập;

hoặc hai nhóm thế bất kỳ trong số các nhóm thế R^4, R^5, R^6 và R^7, cùng với các nguyên tử trên vòng mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm aryl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc nhóm heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

hoặc Y^1 và R^8, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập;

mỗi R^i độc lập được chọn từ H, CN, OH, C_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkoxy;

mỗi Y^2 độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6}alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6}alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6}alkylcarbamyl, di(C_{1-6}alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-6}alkylcarbonylamino, C_{1-6}alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6}alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino;

mỗi R^a độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6}

alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^a mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

mỗi R^b độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^c, SR^c, $NHOR^c$, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^i)R^c$, $C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, SF_5, $-P(O)R^cR^c$, $-P(O)(OR^c)(OR^c)$, $B(OR^c)_2$, và $S(O)_2NR^cR^c$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^b mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^k, SR^k, $NHOR^k$, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k, $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $C(=NR^i)R^k$, $C(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$, $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$, $NR^kS(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, SF_5, $-P(O)R^kR^k$, $-P(O)(OR^k)(OR^k)$, $B(OR^k)_2$, và $S(O)_2NR^kR^k$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^9 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập;

mỗi R^c độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6}alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^c mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^c, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm heteroaryl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi R^d độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^e, SR^e, $NHOR^e$, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e, $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $C(=NR^i)R^e$, $C(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $NR^eS(O)R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, SF_5, $-P(O)R^eR^e$, $-P(O)(OR^e)(OR^e)$, $B(OR^e)_2$, và $S(O)_2NR^eR^e$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^d mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^f được chọn một cách độc lập;

mỗi R^e độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-

C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^e mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^f được chọn một cách độc lập;

mỗi R^f độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, CN, NO_2, OR^g, SR^g, $NHOR^g$, $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NR^gR^g, $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $C(=NR^i)R^g$, $C(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$, $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$, $NR^gS(O)R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, SF_5, $-P(O)R^gR^g$, $-P(O)(OR^g)(OR^g)$, $B(OR^g)_2$, và $S(O)_2NR^gR^g$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^f mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập;

mỗi R^g độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^g mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập;

mỗi R^h độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino;

mỗi R^k độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6}alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^k mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập;

mỗi R^q độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^m, SR^m, $NHOR^m$, $C(O)R^m$, $C(O)NR^mR^m$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^mR^m$, NHR^m, NR^mR^m, $NR^mC(O)R^m$, $NR^mC(O)OR^m$, $NR^mC(O)NR^mR^m$, $C(=NR^i)R^m$, $C(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NOH)NR^mR^m$, $NR^mC(=NCN)NR^mR^m$, $NR^mS(O)R^m$, $NR^mS(O)_2R^m$, $NR^mS(O)_2NR^mR^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^mR^m$, $S(O)_2R^m$, SF_5, $-P(O)R^mR^m$, $-P(O)(OR^m)(OR^m)$, $B(OR^m)_2$, và $S(O)_2NR^mR^m$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-6} alkyl- có 6 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 10 cạnh của R^q mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^n được chọn một cách độc lập;

mỗi R^m độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^m mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^n được chọn một cách độc lập;

mỗi R^n độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, CN, NO_2, OR^o, SR^o, $NHOR^o$, $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, NR^oR^o, $NR^oC(O)R^o$, $NR^oC(O)OR^o$, $NR^oC(O)NR^oR^o$, $C(=NR^i)R^o$, $C(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NOH)NR^oR^o$, $NR^oC(=NCN)NR^oR^o$, $NR^oS(O)R^o$, $NR^oS(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2NR^oR^o$, $S(O)R^o$, $S(O)NR^oR^o$, $S(O)_2R^o$, và $S(O)_2NR^oR^o$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^n mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập; và

mỗi R^o độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, heteroaryl-C_{1-6} alkyl- có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl-C_{1-6} alkyl- có 4 đến 7 cạnh của R^o mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^h được chọn một cách độc lập

hoặc muối dược dụng của hợp chất này để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính bất thường của kinaza PI3Kγ, trong đó bệnh hoặc rối loạn được chọn từ:

(a) bệnh hoặc rối loạn tự miễn, ung thư, bệnh tim mạch hoặc bệnh thoái hóa thần kinh; hoặc

(b) ung thư phổi, u hắc sắc tố, ung thư tuyến tụy, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư gan, ung thư ruột kết, ung thư nội mạc tử cung, ung thư bàng quang, ung thư da, ung thư tử cung, ung thư thận, ung thư dạ dày, u tinh bào, u quái ác tính, u bào hình sao, u nguyên bào thần kinh, u thần kinh đệm, hoặc sacôm.

(c) u Askin, sacôm hình bồ đào, sacôm sụn, sacôm Ewing, u nội mô mạch máu ác tính, u tế bào Schwann ác tính, sacôm xương, sacôm phần mềm phế nang, sacôm mạch, sacôm nang diệp thể, sacôm bì xơ lồi, u xơ, u tế bào tròn nhỏ tạo mô sợi dính, sacôm biểu

mô, sacôm sụn ngoài xương, sacôm xương ngoài xương, sacôm xơ, u mô đệm đường dạ dày ruột (GIST), u tế bào quanh mao mạch, sacôm mạch máu, sacôm Kaposi, sacôm cơ trơn, sacôm mỡ, sacôm bạch huyết, sacôm lympho, u vỏ bao thần kinh ngoại biên ác tính (MPNST), sacôm xơ thần kinh, sacôm cơ vân, sacôm bao hoạt dịch, hoặc sacôm đa dạng không biệt hóa; hoặc

(d) bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh bạch cầu đơn nhân to cấp tính, u lympho lympho bào nhỏ, bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính (CLL), bệnh bạch cầu nguyên bào tủy mãn tính (CML), đa u tủy xương, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho tế bào T cấp tính (T-ALL), u lympho tế bào T ở da, bệnh bạch cầu lympho bào hạt lớn, u tân sinh tế bào t (ngoại biên) ở người trưởng thành (PTCL), u lympho tế bào lớn thoái biến (ALCL), hoặc u lympho nguyên bào lympho; hoặc

(e) bệnh bạch cầu tiền lympho bào tế bào T, bệnh bạch cầu lympho bào có hạt tế bào T, bệnh bạch cầu tế bào NK tiến triển nhanh, u sùi dạng nấm/hội chứng Sezary, u lympho tế bào lớn thoái biến (loại tế bào T), u lympho tế bào T kiểu bệnh ruột non, bệnh bạch cầu/u lympho tế bào T ở người trưởng thành, hoặc u lympho tế bào T nguyên bào máu miễn dịch; hoặc

(f) ALCL hệ thống hoặc ALCL ở da nguyên phát; hoặc

(g) u lympho Burkitt, bệnh bạch cầu nguyên bào tủy cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào mãn tính, u lympho không phải thể Hodgkin, u lympho thể Hodgkin, bệnh bạch cầu tế bào lông, u lympho tế bào vỏ, u lympho lympho bào nhỏ, u lympho nang, bệnh da sừng hóa sắc tố, u quá sản sừng, u lympho tương bào lympho, u lympho vùng rìa ngoài hạch bạch huyết, bệnh tăng globulin đại phân tử trong huyết Waldenstrom, bệnh bạch cầu tiền lympho bào, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính, xơ hóa tủy xương, u lympho mô bạch huyết liên quan đến niêm mạch (MALT), u lympho tế bào B lớn trung thất (tuyến ức), bệnh u hạt dạng u lympho, u lympho vùng rìa của lách, u lympho tràn dịch nguyên phát, u lympho tế bào B lớn nội mạch, bệnh bạch cầu tương bào, u tương bào ngoài tủy, u tủy âm ỉ (còn được gọi là u tủy không có triệu chứng), bệnh gama thể đơn dòng không xác định (MGUS), hoặc u lympho tế bào B lớn lan tỏa; hoặc

(h) NHL tái phát, NHL dai dẳng, NHL thể nang tái phát, NHL mãn tính (iNHL), hoặc NHL xâm lấn (aNHL); hoặc

(i) u lympho tế bào B lớn lan tỏa tương tự tế bào B hoạt tính (ABC), hoặc u lympho tế bào B lớn lan tỏa tế bào B tâm mầm (GCB); hoặc

(j) u lympho Burkitt địa phương, u lympho Burkitt đơn phát, hoặc u lympho tương tự Burkitt; hoặc

(k) viêm khớp dạng thấp, bệnh đa xơ cứng rải rác, luput ban đỏ hệ thống, hen suyễn, dị ứng, viêm mũi dị ứng, viêm tụy, bệnh vảy nến, sốc phản vệ, viêm thận tiểu cầu, bệnh viêm ruột, chứng huyết khối, viêm màng não, viêm não, bệnh võng mạc do bệnh tiểu đường, phì đại lành tính tiền liệt tuyến, bệnh nhược cơ, hội chứng Sjögren, viêm xương khớp, tái phát hẹp, hoặc vữa xơ động mạch; hoặc

(l) chứng phì đại tim, rối loạn chức năng tế bào cơ tim, hội chứng mạch vành cấp tính, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), viêm phế quản mãn tính, tăng huyết áp, thiếu máu cục bộ, tổn thương tái tưới máu sau thiếu máu cục bộ, co mạch, bệnh thiếu máu, nhiễm vi khuẩn, nhiễm virut, thải bỏ ghép, bệnh thận, sốc quá mẫn xơ hóa, teo cơ xương, phì đại cơ xương, sự tạo mạch, nhiễm trùng, bệnh thể chủ chống lại miếng ghép, cấy ghép khác loài hoặc dị sinh, xơ cứng tiểu cầu thận, xơ hóa thận tiến triển, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (ITP), thiếu máu tan huyết miễn dịch, viêm mạch, luput ban đỏ hệ thống, viêm thận luput, bệnh pemphigut, hoặc bệnh màng thận; hoặc

(m) ITP tái phát hoặc ITP dai dẳng; hoặc

(n) bệnh Behçet, hội chứng Cogan, viêm động mạch tế bào khổng lồ, đau cơ dạng thấp (PMR), viêm động mạch Takayasu, bệnh Buerger (viêm mạch tạo huyết khối tắc nghẽn), viêm mạch hệ thần kinh trung ương, bệnh Kawasaki, viêm đa động mạch nút, hội chứng Churg-Strauss, viêm mạch globulin lạnh trong máu hỗn hợp (vô căn hoặc hoặc do virut viêm gan C (HCV) gây ra), ban xuất huyết Henoch-Schönlein (HSP), viêm mạch quá mẫn, viêm nhiều mạch vi mô, u hạt Wegener, hoặc viêm mạch hệ thống liên quan đến kháng thể kháng bào tương của bạch cầu đoạn trung tính (ANCA)(AASV); hoặc

(o) bệnh Alzheimer, chấn thương hệ thần kinh trung ương, hoặc đột quỵ.

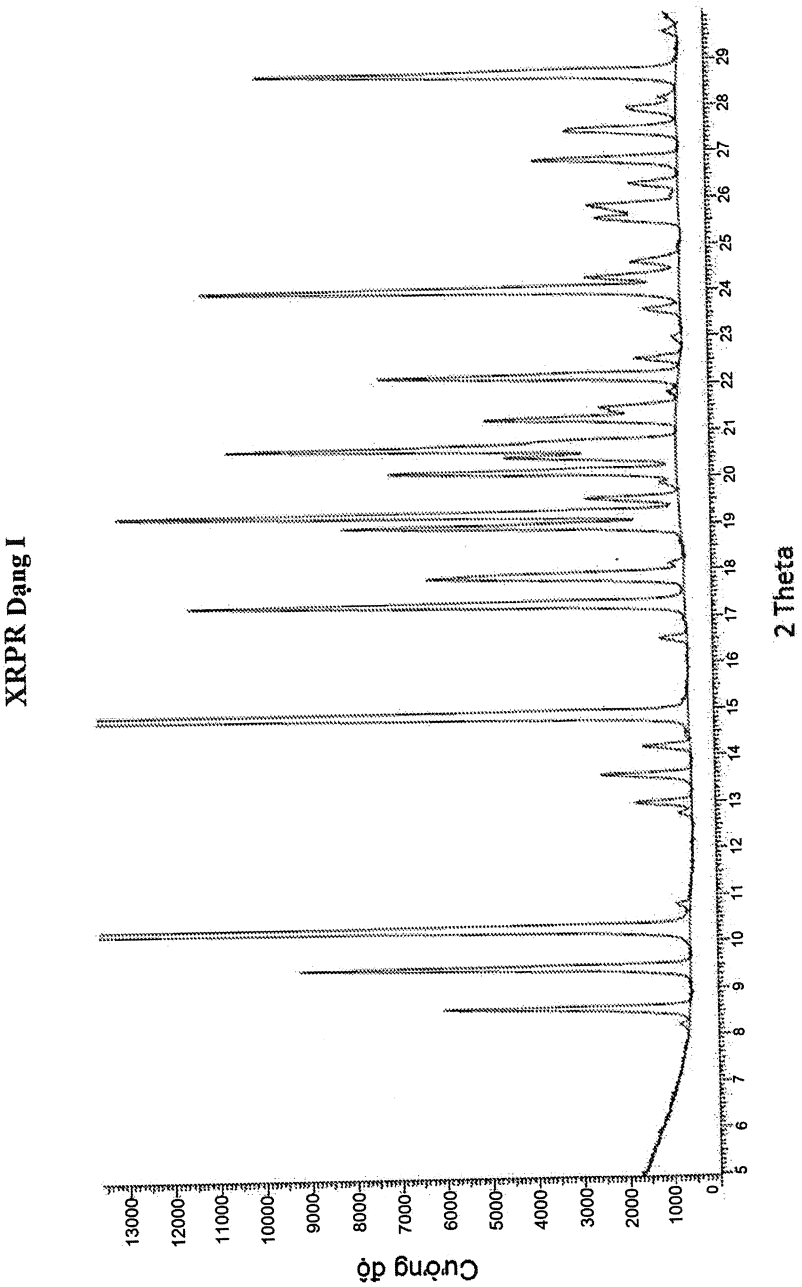

XRPR Dạng I
Cường độ
13000
12000
11000
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
2 Theta

Fig. 1

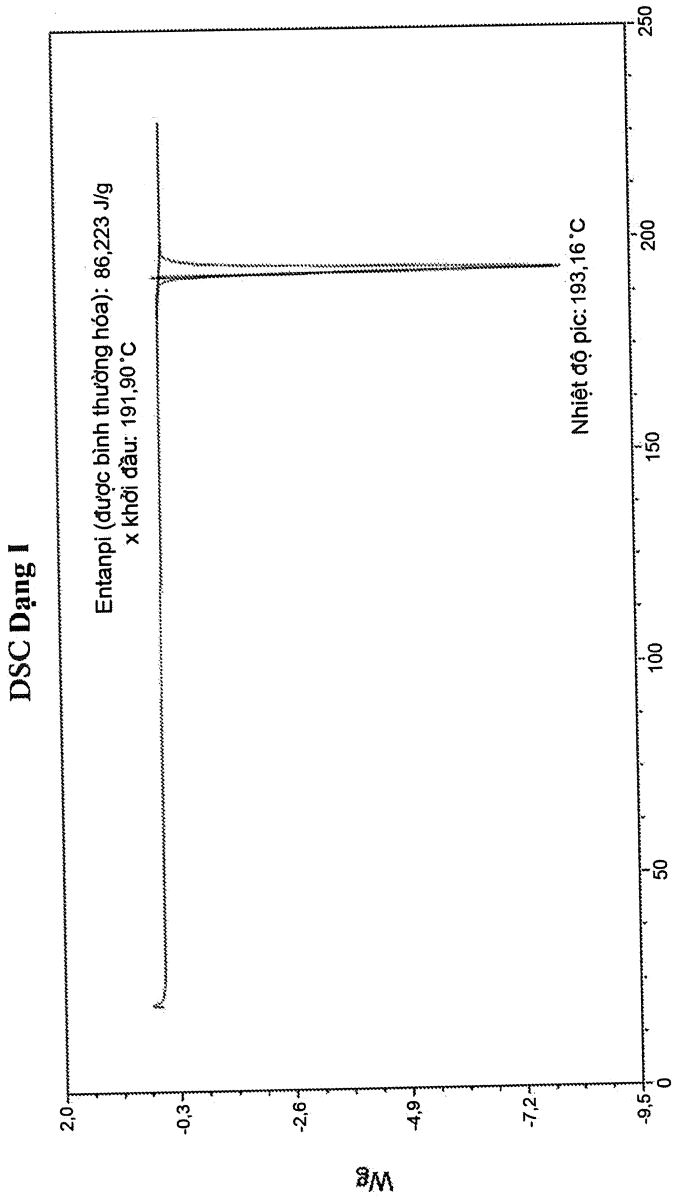

DSC Dạng I
Entanpi (được bình thường hóa): 86,223 J/g
x khởi đầu: 191,90 °C
Nhiệt độ pic: 193,16 °C
W/g
2,0
-0,3
-2,6
-4,9
-7,2
-9,5
0
50
100
150
200
250
Nhiệt độ (độ Celsius)

Fig. 2

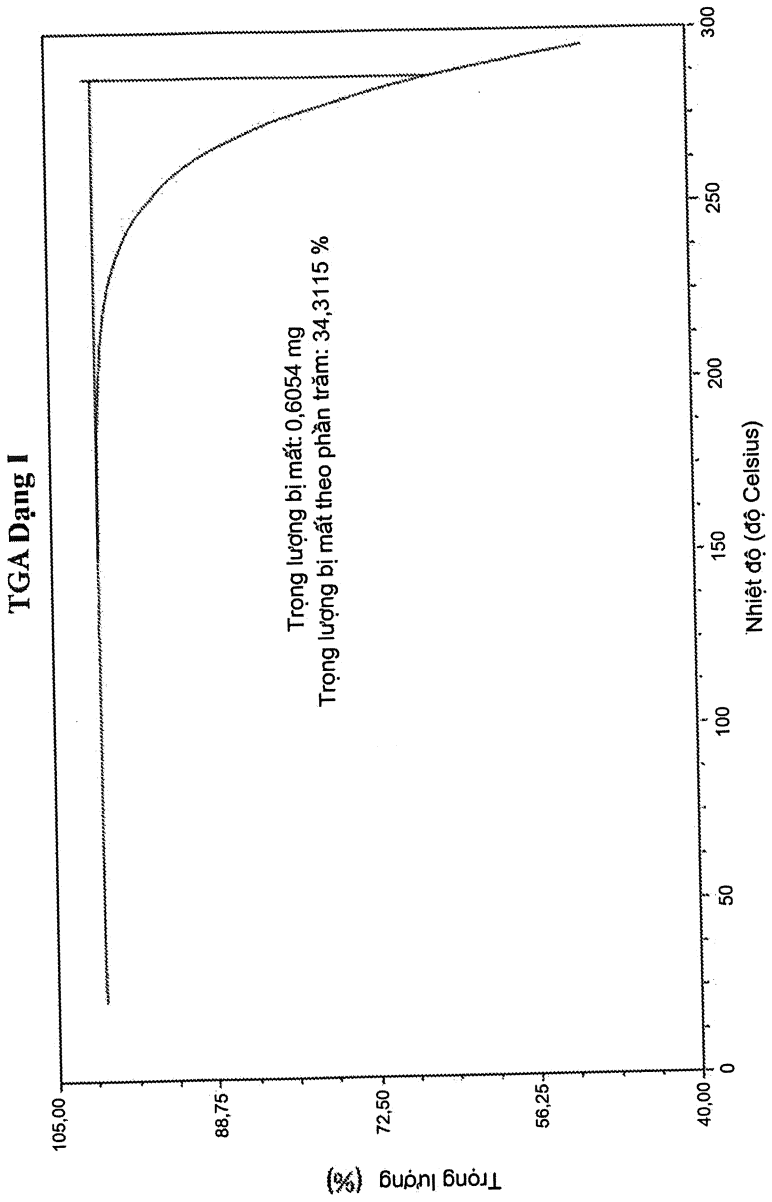

TGA Dạng I
Trọng lượng bị mất: 0,6054 mg
Trọng lượng bị mất theo phần trăm: 34,3115 %
Trọng lượng (%)
105,00
88,75
72,50
56,25
40,00
0
50
100
150
200
250
300
Nhiệt độ (độ Celsius)

Fig. 3

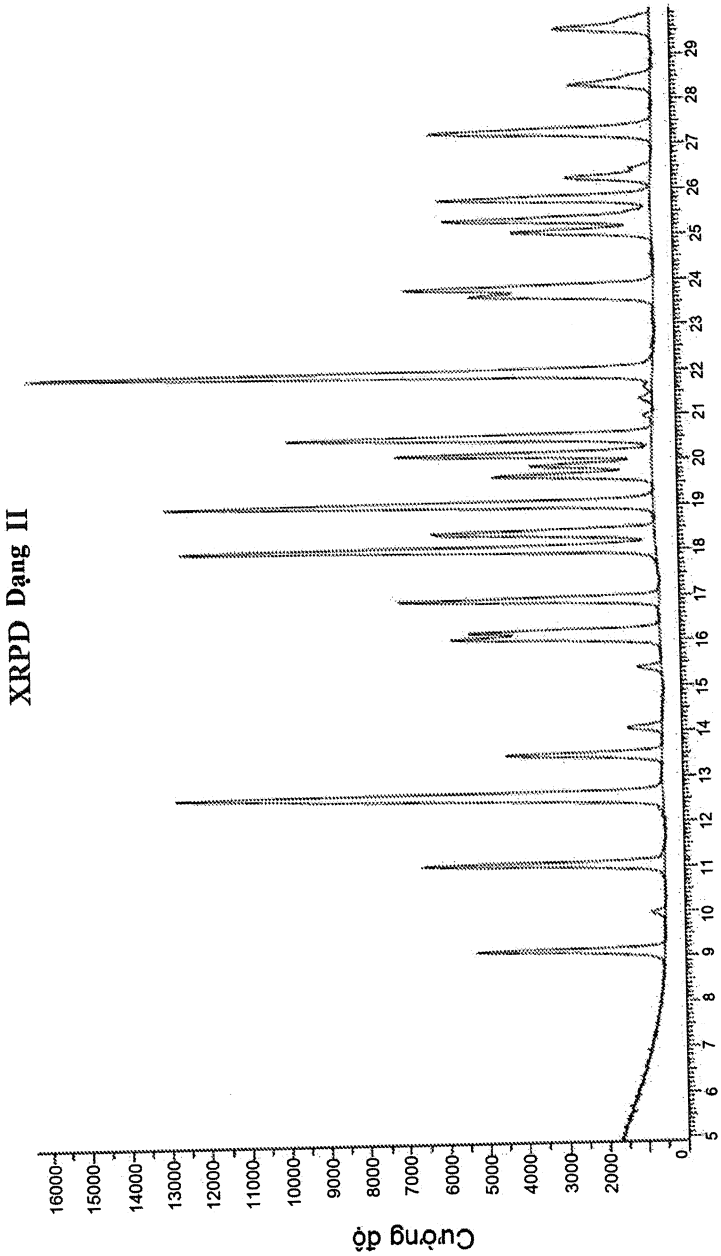

XRPD Dạng II
Cường độ
2 Theta
16000
15000
14000
13000
12000
11000
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
0
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

Fig. 4

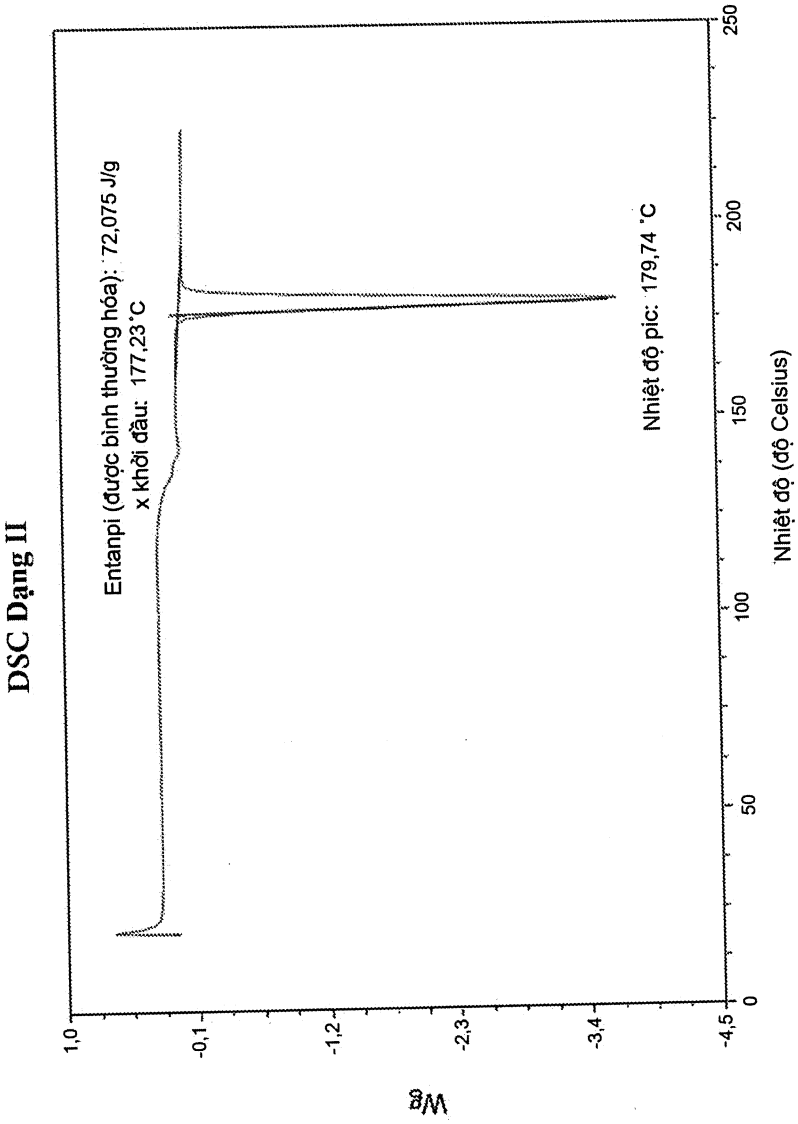

DSC Dạng II
Entanpi (được bình thường hóa): 72,075 J/g
x khởi đầu: 177,23 °C
Nhiệt độ pic: 179,74 °C
W/g
1,0
-0,1
-1,2
-2,3
-3,4
-4,5
0
50
100
150
200
250
Nhiệt độ (độ Celsius)

Fig. 5

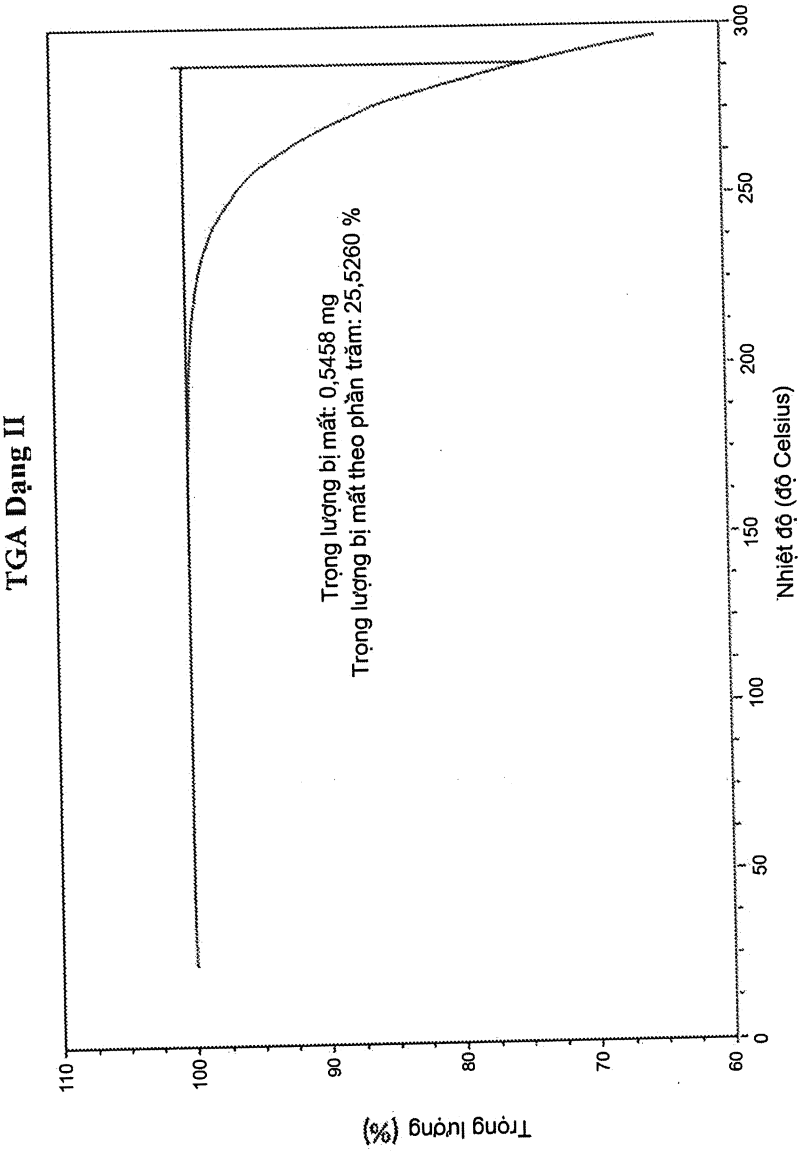

TGA Dạng II
Trọng lượng bị mất: 0,5458 mg
Trọng lượng bị mất theo phần trăm: 25,5260 %
Trọng lượng (%)
Nhiệt độ (độ Celsius)
110
100
90
80
70
60
0
50
100
150
200
250
300

Fig. 6

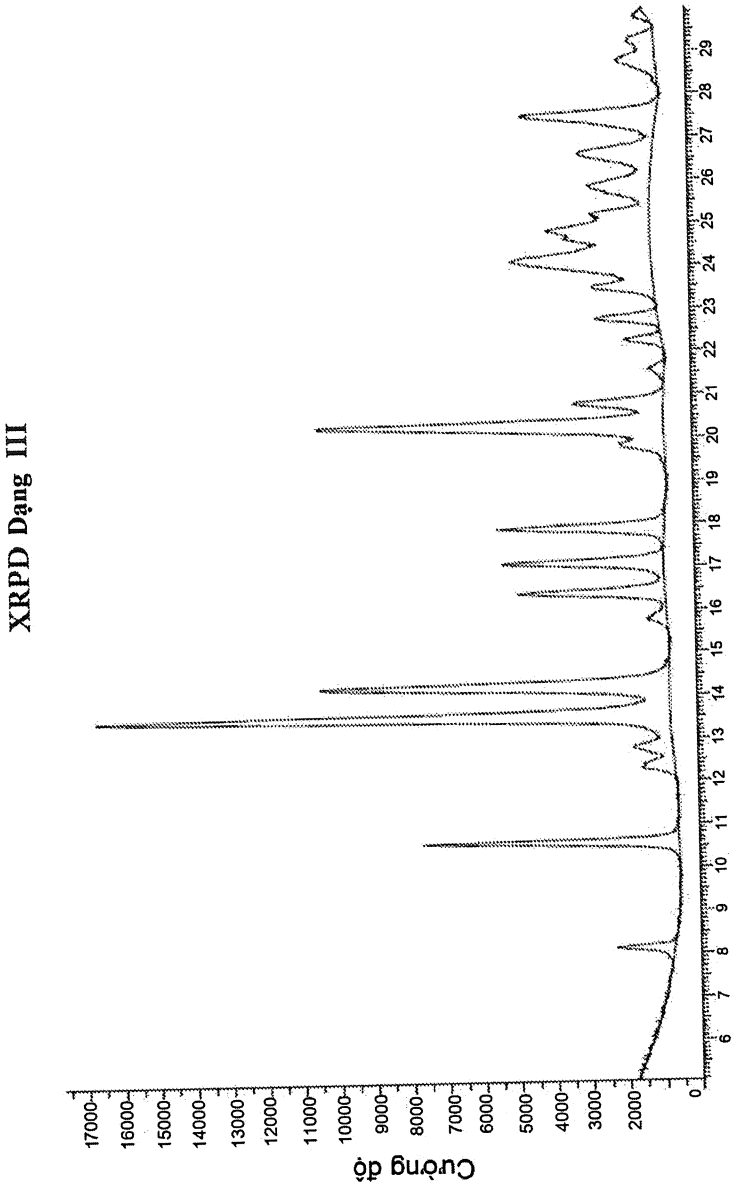

XRPD Dạng III
Cường độ
2 Theta
17000
16000
15000
14000
13000
12000
11000
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
0
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

Fig. 7

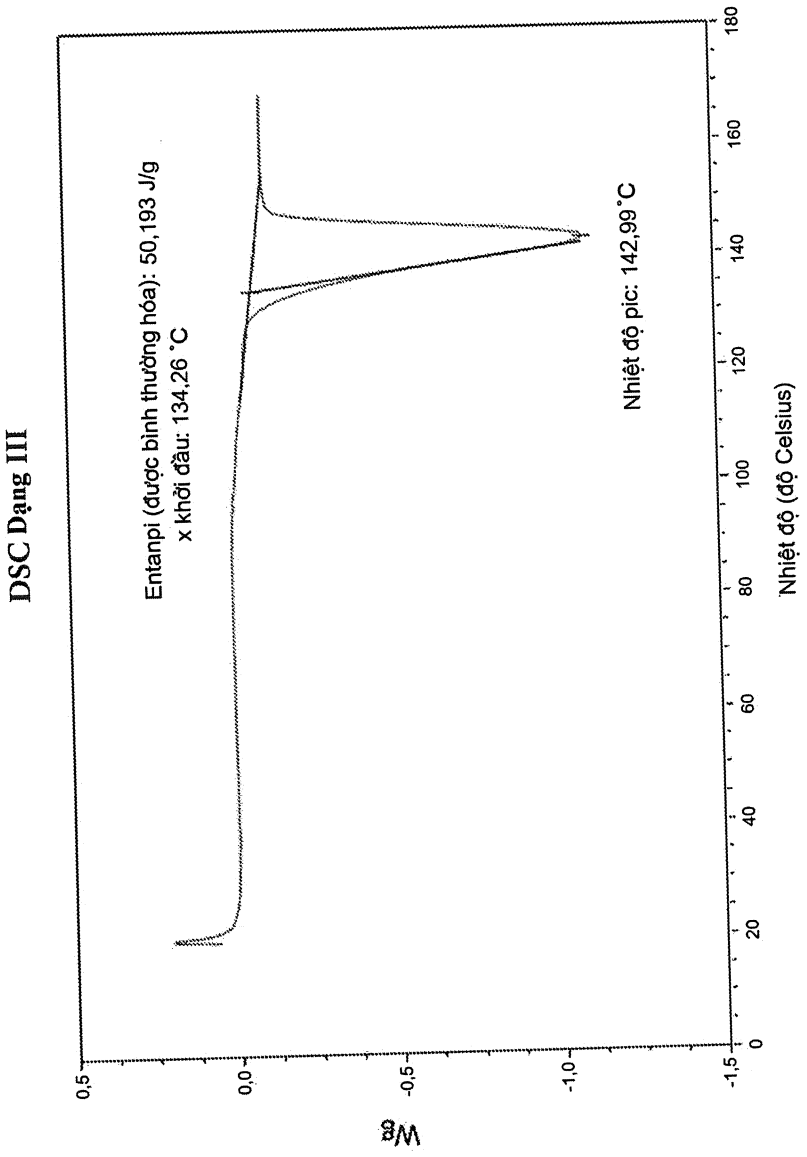

DSC Dạng III
Entanpi (được bình thường hóa): 50,193 J/g
x khởi đầu: 134,26 °C
Nhiệt độ pic: 142,99 °C
W/g
0,5
0,0
-0,5
-1,0
-1,5
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
Nhiệt độ (độ Celsius)

Fig. 8

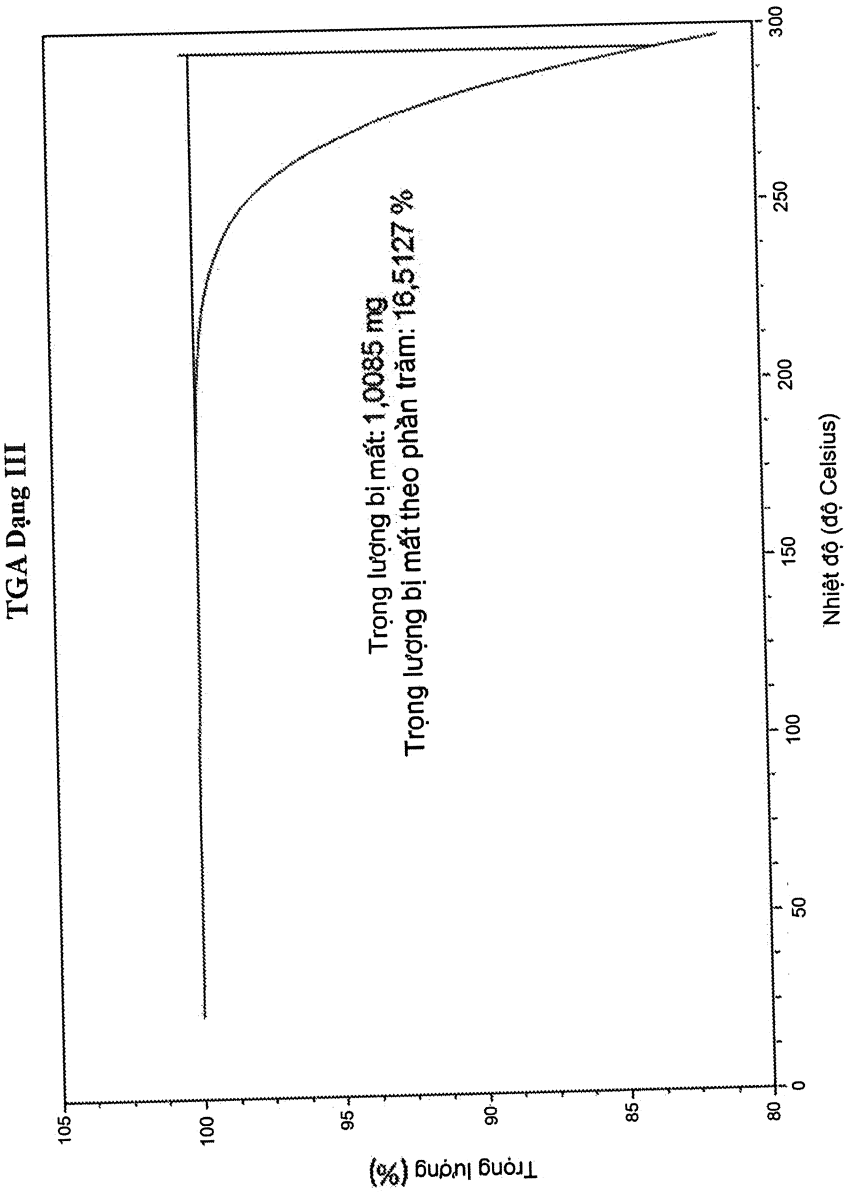

TGA Dạng III
Trọng lượng bị mất: 1,0085 mg
Trọng lượng bị mất theo phần trăm: 16,5127 %
Trọng lượng (%)
Nhiệt độ (độ Celsius)
105
100
95
90
85
80
0
50
100
150
200
250
300

Fig. 9

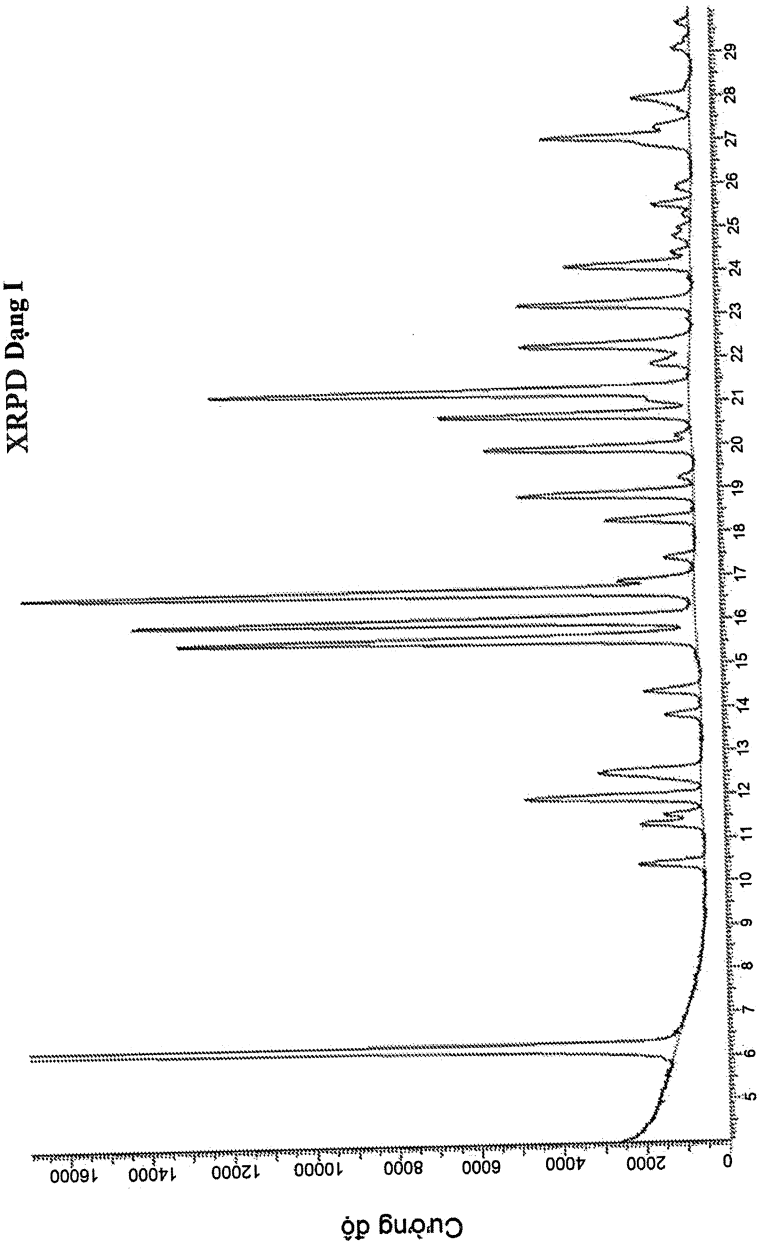

XRPD Dạng I
Cường độ
0
2000
4000
6000
8000
10000
12000
14000
16000
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
2 Theta

Fig. 10

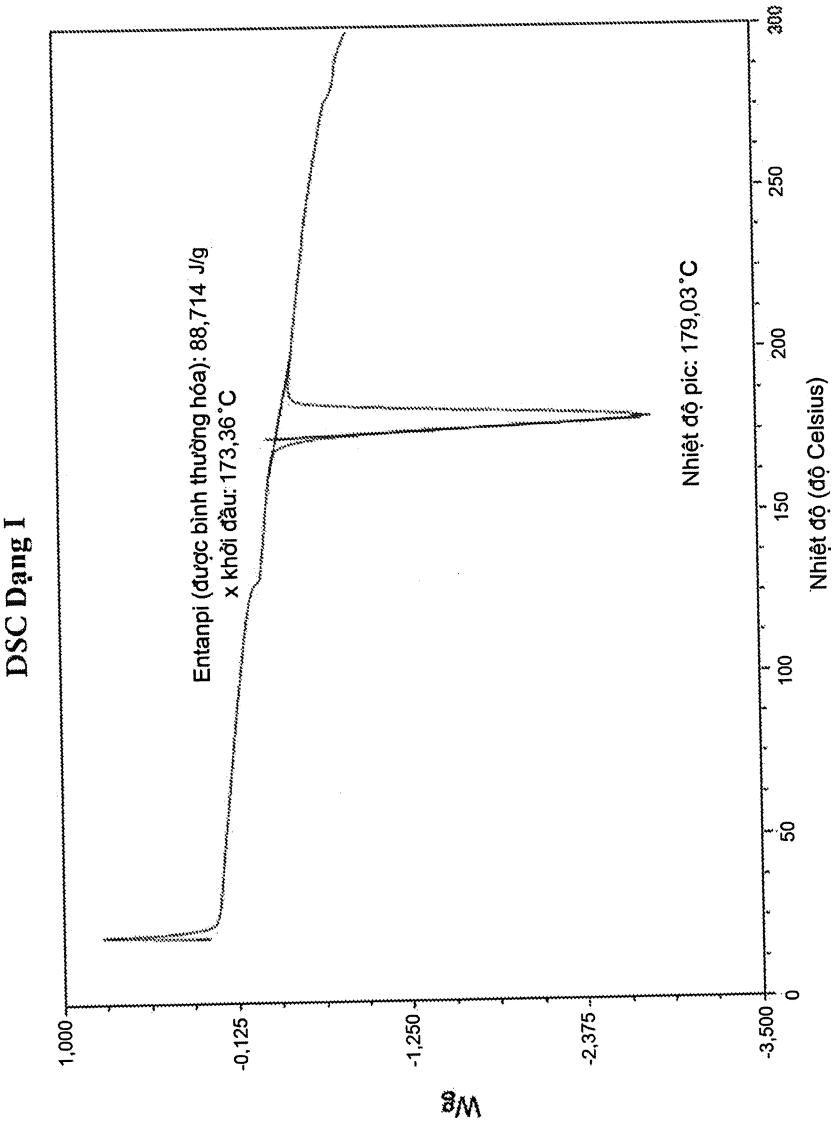

DSC Dạng I
Entanpi (được bình thường hóa): 88,714 J/g
x khởi đầu: 173,36 °C
Nhiệt độ pic: 179,03 °C
W/g
1,000
-0,125
-1,250
-2,375
-3,500
0
50
100
150
200
250
300
Nhiệt độ (độ Celsius)

Fig. 11

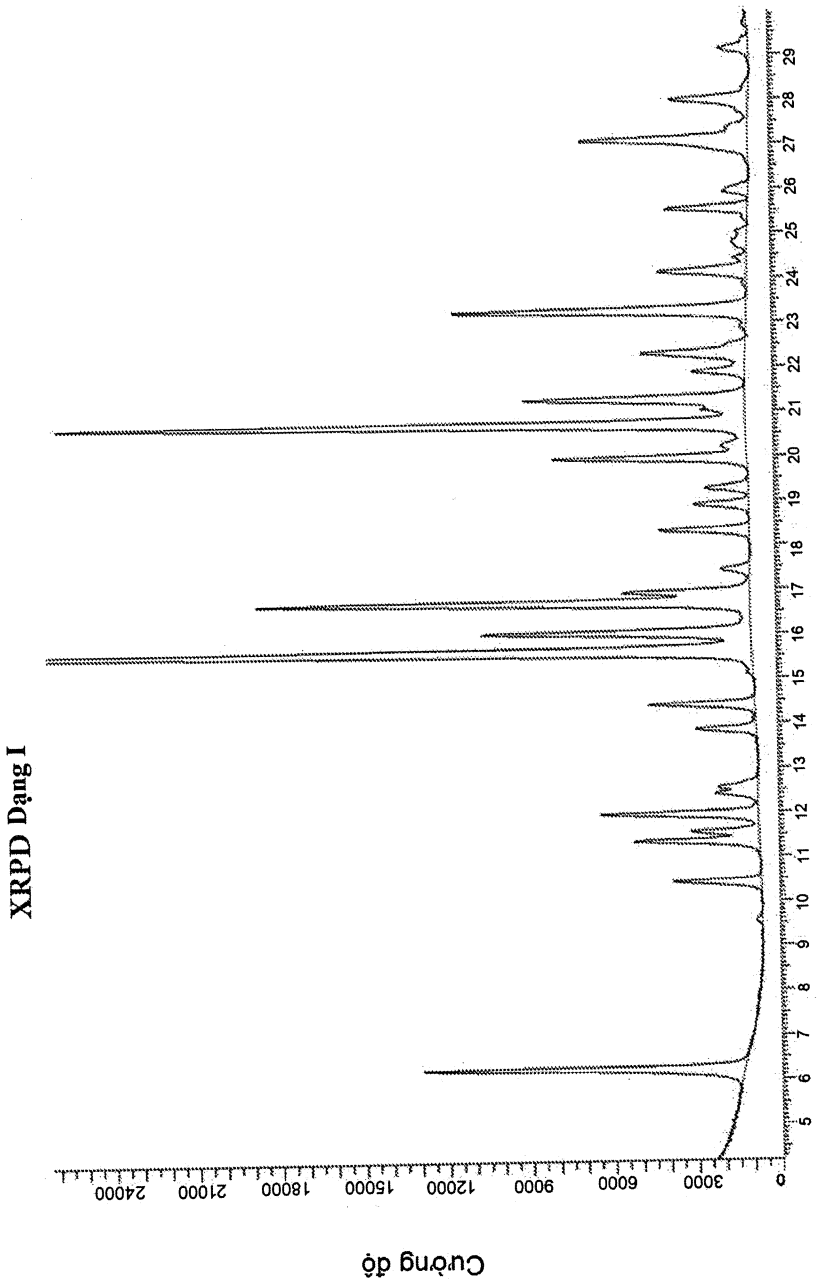

XRPD Dạng I
Cường độ
2 Theta
0
3000
6000
9000
12000
15000
18000
21000
24000
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

Fig. 12

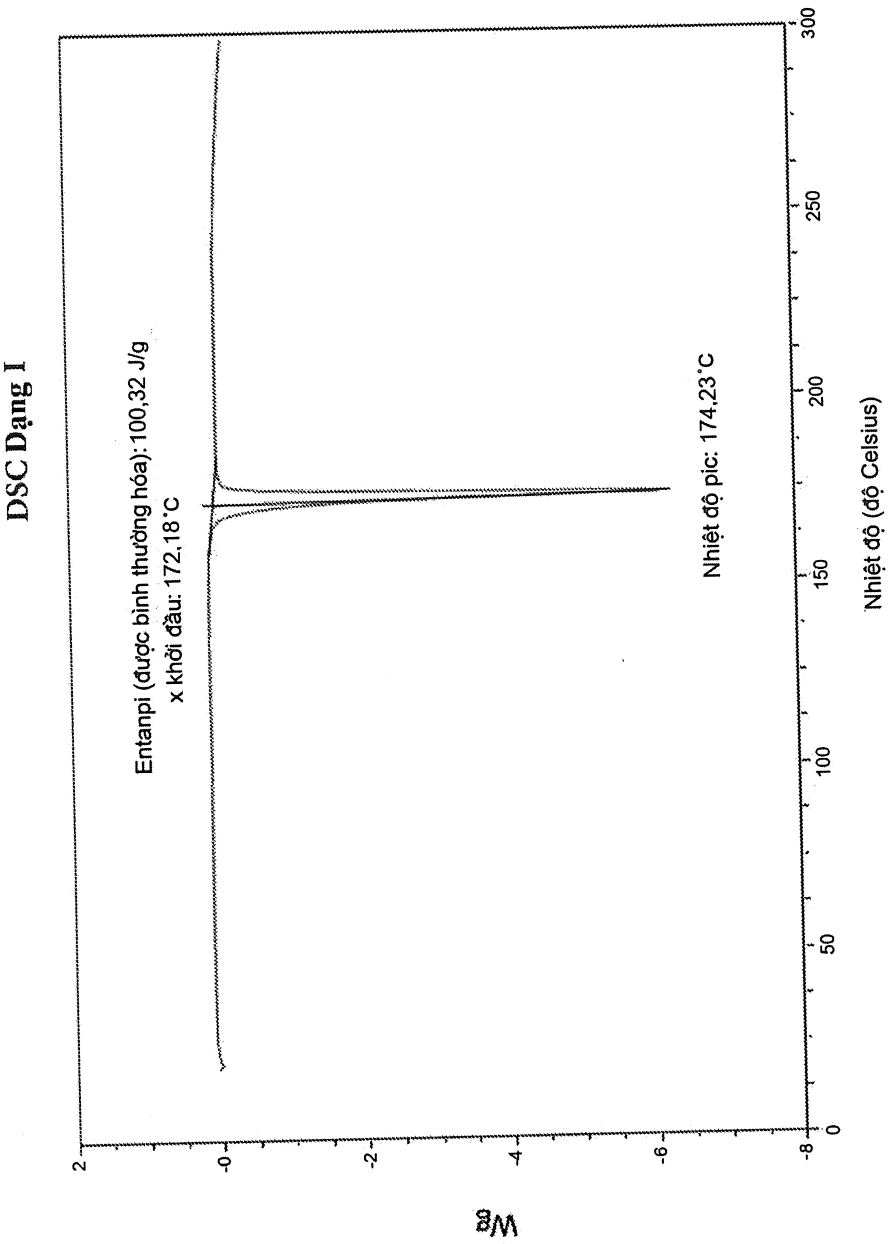

DSC Dạng I
Entanpi (được bình thường hóa): 100,32 J/g
x khởi đầu: 172,18°C
Nhiệt độ pic: 174,23°C
W/g
Nhiệt độ (độ Celsius)
2
0
-2
-4
-6
-8
0
50
100
150
200
250
300

Fig. 13

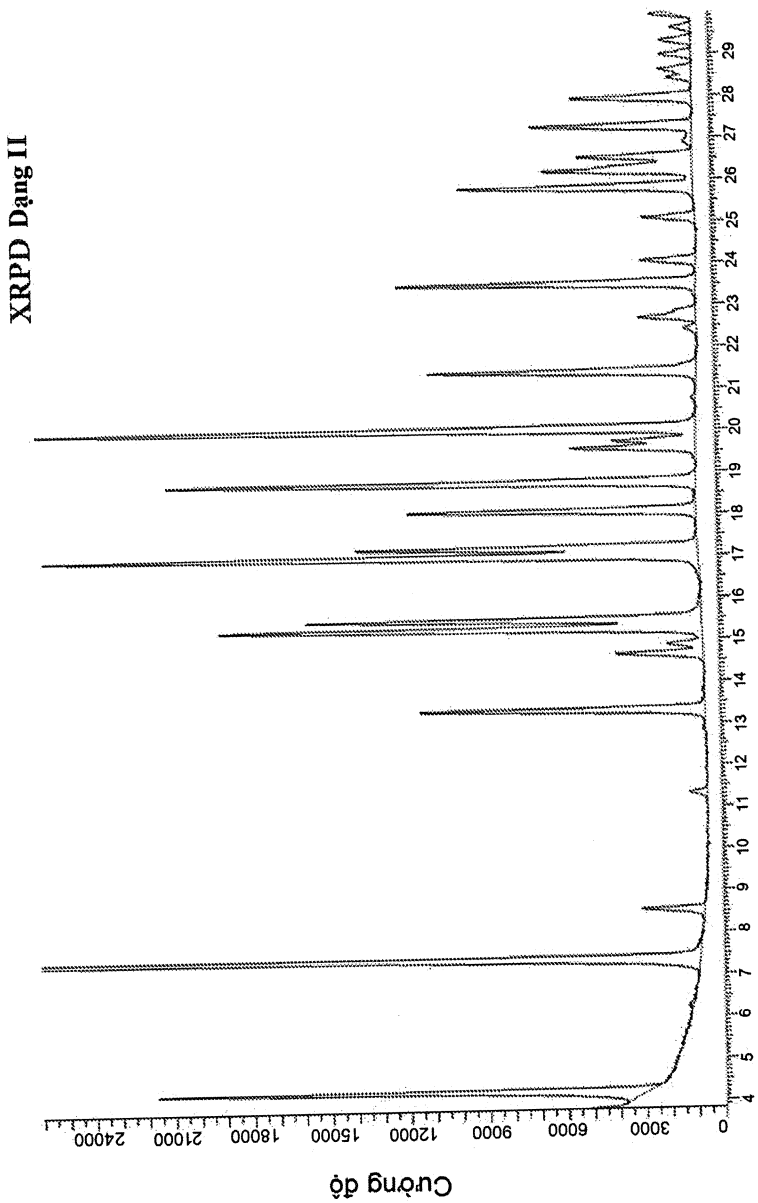

XRPD Dạng II
Cường độ
0
3000
6000
9000
12000
15000
18000
21000
24000
2 Theta
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

Fig. 14

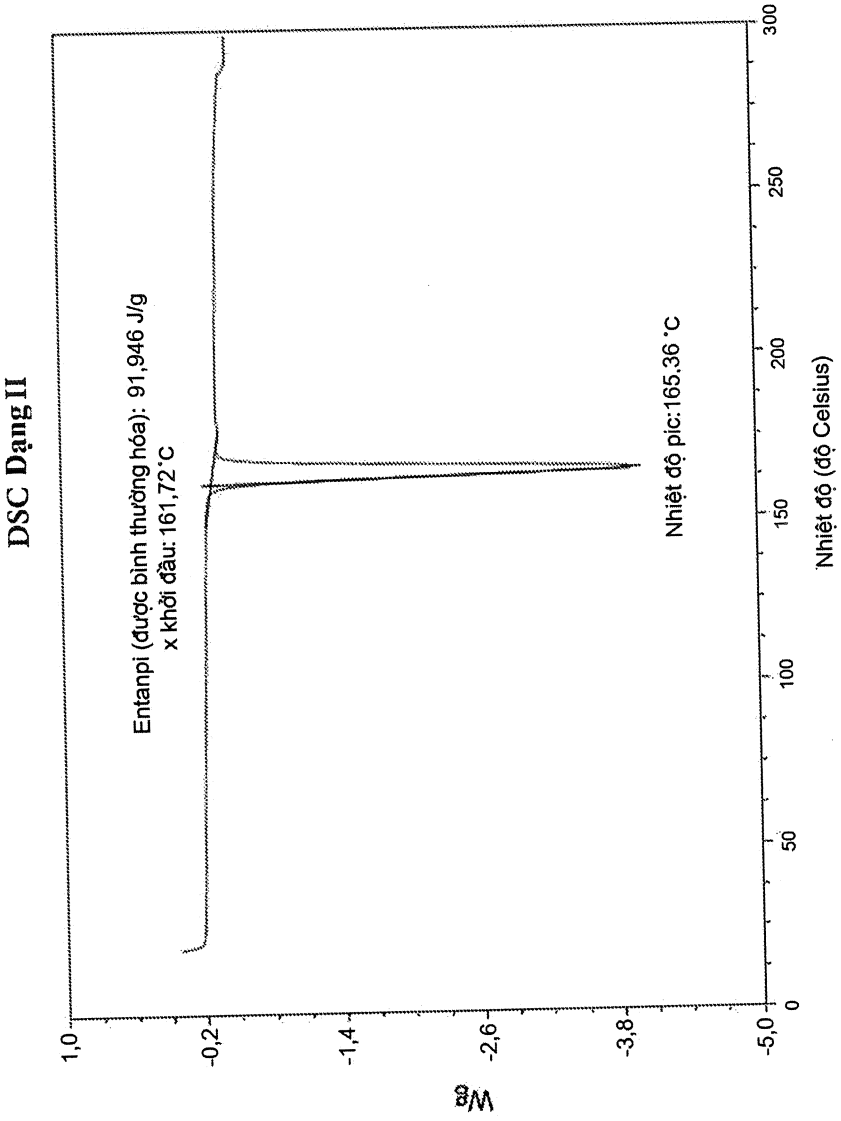

DSC Dạng II
Entanpi (được bình thường hóa): 91,946 J/g
x khởi đầu: 161,72°C
Nhiệt độ pic:165,36 °C
W/g
1,0
-0,2
-1,4
-2,6
-3,8
-5,0
0
50
100
150
200
250
300
Nhiệt độ (độ Celsius)

Fig. 15

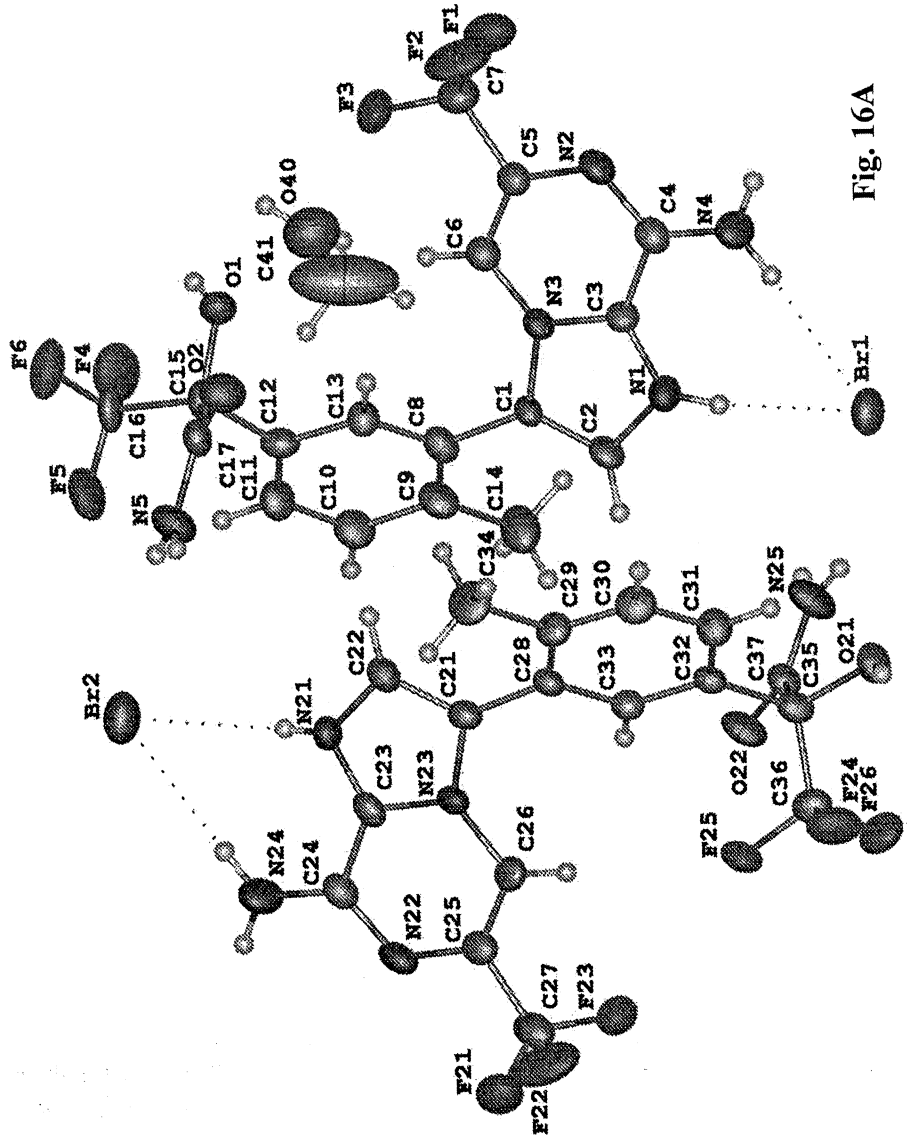

F1
F2
F3
C7
C5
N2
C4
N4
O40
C41
C6
O1
N3
C3
F6
F4
C15
O2
N1
Br1
C16
C12
C13
C8
C1
C2
F5
C17
C11
C10
C9
C14
N5
C34
C29
C30
C31
N25
C22
C21
C28
C33
C32
C37
C35
O21
Br2
N21
C23
N23
O22
C36
F24
F26
F25
N24
C24
C26
N22
C25
C27
F23
F21
F22

Fig. 16A

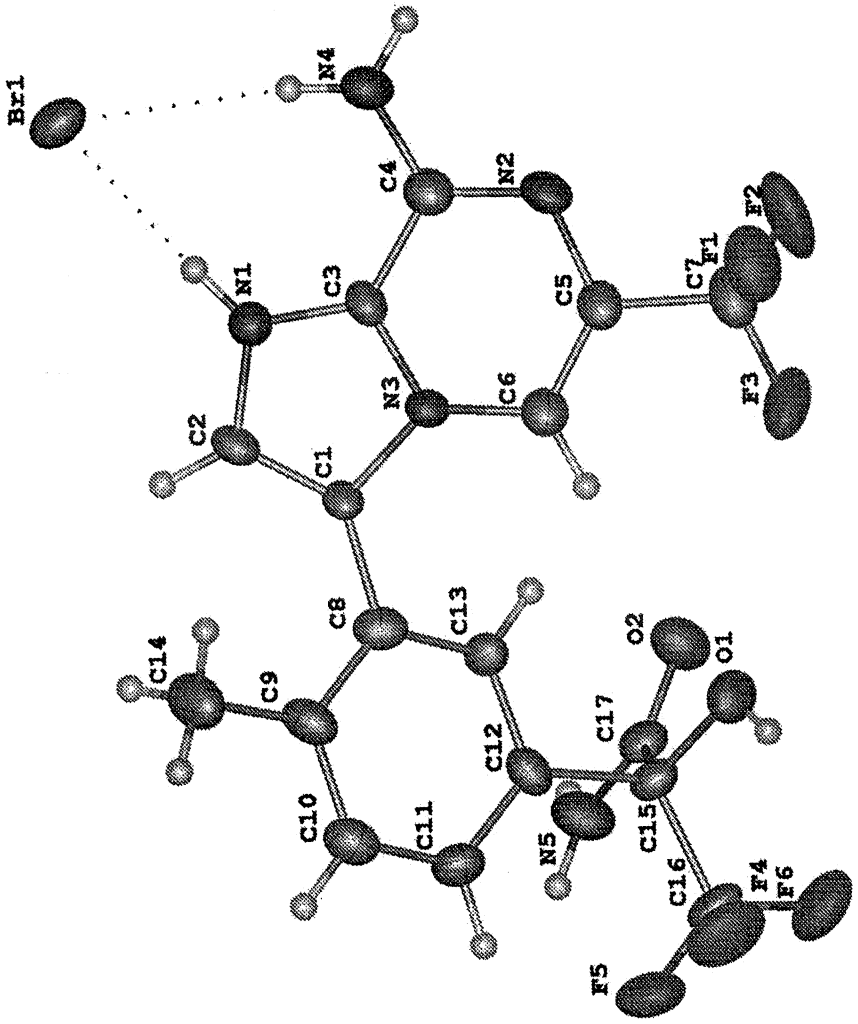

Br1
N4
C4
N2
F2
F1
C7
N1
C3
C5
F3
N3
C6
C2
C1
C8
C13
O2
O1
C14
C9
C17
C12
C10
C11
N5
C15
C16
F4
F6
F5

Fig.16B