



(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)



1-0042291

A61K 31/4965; C07D 239/42; C07D (13) B

401/04; C07D 403/04; C07D 513/04;

(51)^{2020.01} C07D 413/14; C07D 417/14; C07D
471/04; C07D 495/04; A61K 9/00; C07D
409/14

(21) 1-2021-00876

(22) 22/04/2011

(62) 1-2012-03457

(86) PCT/US2011/033614 22/04/2011

(87) WO2011/133888 27/10/2011

(30) 61/327,597 23/04/2010 US; 61/412,299 10/11/2010 US

(45) 27/01/2025 442

(43) 26/07/2021 400

(73) CYTOKINETICS, INC. (US)

280 East Grand Avenue, South San Francisco, California 94080, United States of America

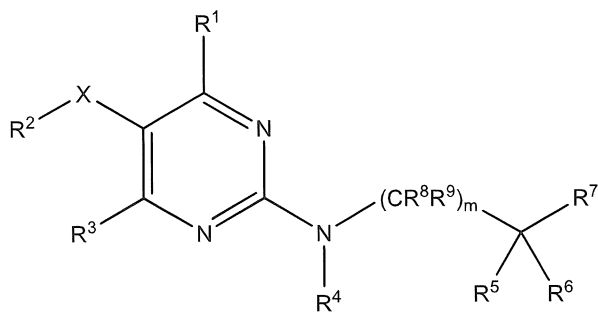
(72) YANG, Zhe (US); MUCI, Alex R. (US); WARRINGTON, Jeffrey (CA); BERGNES, Gustave (US); MORGAN, Bradley P. (US); CHUANG, Chihyuan (US); ROMERO, Antonio (US); COLLIBEE, Scott (US); QIAN, Xiangping (US); LU, Pu-Ping (US).

(74) CÔNG TY LUẬT TRÁCH NHIỆM HỮU HẠN AMBYS HÀ NỘI (AMBYS HANOI)

(54) PHƯƠNG PHÁP VÀ CÁC HỢP CHẤT TRUNG GIAN ĐỂ ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT AMINO-PYRIMIDIN

(21) 1-2021-00876

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất amino-pyrimidin và các hợp chất trung gian để điều chế hợp chất amino-pyrimidin. Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức I:



công thức I

hoặc muối được dụng của nó, trong đó R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, X và m như được xác định trong bản mô tả.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất amino-pyrimidin và dược phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bộ khung của các tế bào cơ xương và cơ tim khác biệt so với bộ khung của tất cả các tế bào khác. Nó gồm có mảng các protein khung tế bào được xếp khít nhau gần như là tinh thể được gọi là đôt cơ. Đôt cơ được cấu tạo phù hợp gồm mảng các sợi tơ nhỏ mảnh và dày đan xen vào nhau. Tơ dày gồm có myosin, là protein vận động chịu trách nhiệm chuyển đổi hoá năng của sự thủy phân ATP thành năng lượng và chuyển động có hướng. Tơ mảnh gồm có các monome actin sắp xếp dạng xoắn ốc. Có bốn protein điều hoà liên kết với các sợi actin, cho phép điều chỉnh sự co cơ bằng các ion canxi. Sự tràn vào của canxi nội bào khởi xướng sự co cơ; các tơ dày và mảnh trượt lên nhau nhờ sự tương tác qua lại của các vùng vận động myosin với các sợi actin mảnh.

Trong số mười ba loại myosin phân biệt trong tế bào người, loại myosin-II chịu trách nhiệm cho sự co cơ xương, cơ tim, và cơ trơn. Loại myosin này khác đáng kể về thành phần axit amin và cấu trúc tổng thể so với myosin trong số mười hai loại myosin khác. Myosin-II gồm có hai vùng đầu hình cầu liên kết với nhau bằng đoạn cuối cuộn xoắn alpha dài ghép với các myosin-II khác để tạo thành lõi tơ dày của đôt cơ. Các đầu dạng hình cầu có vùng xúc tác tại đó diễn ra sự liên kết actin và các chức năng ATP của myosin. Khi liên kết với sợi actin, sự giải phóng phosphat (tham khảo từ ADP-Pi thành ADP) dẫn đến thay đổi hình thể cấu trúc của vùng xúc tác mà biến đổi sự định hướng của vùng tay đòn liên kết chuỗi nhẹ kéo dài từ đầu hình cầu; hoạt động này được gọi là hành trình làm việc. Sự thay đổi định hướng của đầu myosin trong quan hệ với actin làm cho một phần tơ dày di chuyển với sợi actin mảnh liên kết với nó. Sự tháo đầu hình cầu ra khỏi sợi actin (Ca^{2+} điều chỉnh) cùng với vùng xúc tác và chuỗi nhẹ quay trở lại thành hình dạng/định hướng ban đầu của chúng hoàn thiện chu kỳ co và giãn, chịu trách nhiệm cho hoạt động nội bào và sự co cơ.

Tropomyosin và troponin làm trung gian cho tác dụng của canxi đến sự tương tác trên actin và myosin. Phức hợp troponin xương gồm có ba chuỗi polypeptit: troponin xương C, liên kết các ion canxi; troponin I, liên kết với actin; và troponin T, liên kết với tropomyosin. Phức hợp troponin-tropomyosin xương điều hoà các vị trí liên kết myosin mở rộng qua các đơn vị actin khác nhau cùng một lúc.

Troponin, là phức hợp của ba chuỗi polypeptit đã mô tả ở trên, là protein phụ trợ liên kết chặt chẽ với các sợi actin trong cơ xương sống. Phức hợp troponin, hoạt động cùng với dạng cơ chứa tropomyosin để làm trung gian cho ion Ca^{2+} phụ thuộc vào hoạt tính myosin ATPaza và do đó điều hoà sự co cơ. Các polypeptit troponin T, I, và C, được đặt tên theo hoạt tính liên kết tropomyosin, hoạt tính ức chế và hoạt tính liên kết canxi, theo thứ tự. Troponin T liên kết với tropomyosin và được cho là chịu trách nhiệm cho sự định vị phức hợp troponin vào trong sợi cơ mảnh. Troponin I liên kết với actin, và phức hợp được tạo thành nhờ các troponin I và T, và tropomyosin, ức chế sự tương tác của actin và myosin. Troponin xương C có khả năng liên kết đến bốn phân tử canxi. Các nghiên cứu chỉ ra rằng khi nồng độ ion canxi trong cơ tăng, troponin C phối nhiệm một vị trí liên kết cho troponin I, giải phóng vị trí liên kết này ra khỏi actin. Điều này cũng làm thay đổi vị trí của phân tử tropomyosin, do đó để lộ ra các vị trí liên kết myosin trên actin và kích thích hoạt tính myosin ATPaza.

Cơ xương ở người bao gồm các loại sợi có thể co lại khác nhau, được phân loại dựa vào loại myosin của chúng và được gọi tên theo sợi nhanh hoặc sợi chậm. Bảng 1 tóm tắt các protein khác nhau tạo nên các loại cơ này.

Bảng 1

	Loại sợi cơ	
	Cơ xương nhanh	Cơ xương chậm
Chuỗi nặng myosin	IIa, (IIb*), IIx/d	Cơ tim β
Troponin I (TnI)	Cơ xương nhanh TnI	Cơ xương chậm TnI
Troponin T (TnT)	Cơ xương nhanh TnT	Cơ xương chậm TnT
Troponin C (TnC)	Cơ xương nhanh TnC	Cơ xương chậm TnC/cơ tim
Tropomyosin	TM- β / TM- α /TPM 3	TM- β / TM- α s

*MHC IIb không được thể hiện trong cơ ở người nhưng có mặt trong bộ gặm nhấm và các loài động vật có vú khác.

Trong người khoẻ mạnh hầu hết các cơ xương đều gồm có cả sợi nhanh và sợi chậm, dù cho tỷ lệ của chúng thay đổi theo loại cơ. Các sợi cơ xương chậm, thường được gọi là cơ loại I có cấu trúc tương tự với cơ tim hơn và thường nhằm để dùng cho sự điều chỉnh tinh và điều chỉnh tư thế. Chúng thường có khả năng oxy hoá cao hơn và chống lại sự mệt mỏi tốt hơn khi sử dụng liên tục. Các sợi cơ xương nhanh, thường được gọi là cơ loại II, được chia thành sợi oxy hoá nhanh (IIa) và sợi glycolytic nhanh (loại IIx/d). Dù các sợi cơ này có các loại myosin khác nhau, chúng có chung nhiều thành phần gồm có các protein điều chỉnh troponin và tropomyosin. Các sợi nhanh nhằm đưa năng lượng lớn hơn vào nhưng nhanh mệt hơn các sợi chậm và có chức năng hữu ích cho hoạt động đáng kể, quy mô lớn như sự đứng dậy từ ghế hoặc điều chỉnh lại do ngã.

Sự co cơ và tạo năng lượng được kiểm soát qua sự kích thích thần kinh bằng các noron vận động kích thích. Mỗi noron vận động có thể kích thích nhiều sợi cơ (khoảng từ 100-380) khi co lại toàn bộ, được gọi là đơn vị vận động. Khi cơ được đòi hỏi co lại, các noron vận động truyền các kích thích làm xung thần kinh (điện thế động) từ thân não hoặc tuỷ sống đến mỗi sợi trong đơn vị vận động. Vùng tiếp xúc giữa sợi thần kinh và sợi cơ là vùng liên hợp thần kinh chuyên hóa được gọi là tiếp hợp thần kinh cơ (NMJ). Ở đây, các điện thế động khử cực màng trong dây thần kinh được chuyển thành xung trong sợi cơ qua sự giải phóng axetylcholin (ACh). ACh gây ra điện thế động thứ hai trong cơ, truyền nhanh chóng về phía sợi và vào bên trong màng, gọi là các tiểu quản-t. Các tiểu quản-t liên kết tự nhiên với các kho dự trữ Ca^{2+} trong lưới cơ tương (SR) của cơ thông qua thụ thể dihydropyridin (DHPR). Sự kích thích DHPR hoạt hoá kênh Ca^{2+} thứ hai trong SR, thụ thể ryanodin, để gây ra sự giải phóng Ca^{2+} từ các kho dự trữ trong SR vào trong bào tương của cơ tại đó nó có thể tương tác với phức hợp troponin để bắt đầu sự co cơ. Nếu sự kích thích cơ dừng lại, canxi được nhanh chóng đưa trở lại vào SR qua ATP phụ thuộc bơm Ca^{2+} , SERCA.

Chức năng cơ có thể bị ảnh hưởng trong các bệnh qua nhiều cơ chế. Các ví dụ gồm có sự suy yếu liên quan đến tuổi già (gọi là sarcopenia) và hội chứng suy giảm sức khỏe cả về thể chất lẫn tinh thần do các bệnh như ung thư, suy tim, bệnh tắc nghẽn lưu thông không khí trong phổi (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) và ung thư giai đoạn cuối (chứng suy mòn, và bệnh/sự thâm tách thận mãn tính. Có thể hầu hết các dạng rối loạn chức năng cơ xuất hiện từ các bệnh về noron vận động (như

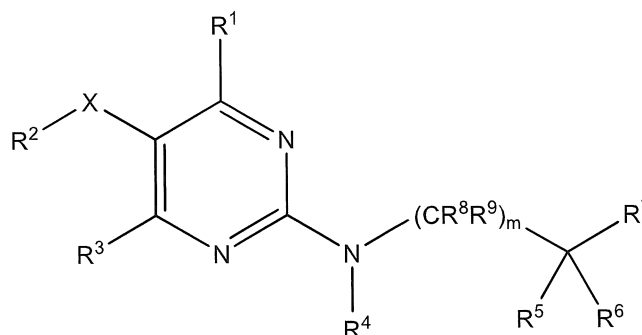
teo cơ tủy (spinal muscular atrophy: SMA), teo cơ vận động (Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS) và chứng nhược cơ) hoặc bệnh về cơ (như teo cơ). Hơn nữa, chức năng cơ có thể bị tổn thương do các thiếu hụt về phục hồi, như sự phục hồi sau phẫu thuật (ví dụ yếu cơ sau khi phẫu thuật), nằm trên giường lâu, hoặc phục hồi đột quỵ. Các ví dụ khác về bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà chức năng cơ trở nên bị tổn thương bao gồm bệnh mạch máu ngoại biên (ví dụ, chứng khập khiễng), hội chứng mệt mỏi mãn tính, hội chứng chuyển hóa, và béo phì.

Do đó, có nhu cầu phát triển các hợp chất mới để điều chỉnh sự co cơ xương. Vẫn còn có nhu cầu về các chất khai thác các cơ chế hoạt động mới và có thể có tác dụng tốt hơn về sự giảm nhẹ các triệu chứng, sự an toàn và giảm tỷ lệ tử vong, cả ngắn hạn và dài hạn và chỉ số điều trị được cải thiện.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp điều chế hợp chất amino-pyrimidin và các hợp chất trung gian để điều chế hợp chất amino-pyrimidin.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I:



Công thức I

hoặc muối được dụng của nó, trong đó R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, X và m như được xác định trong bản mô tả.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó.

Hợp chất theo sáng chế được sử dụng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý đáp ứng lại với việc điều biến sự co đột cơ xương, ví dụ, điều biến phức hợp troponin của đột cơ xương nhanh thông qua một hoặc nhiều myosin xương nhanh, actin, tropomyosin, troponin C, troponin I, và troponin T, và các mảnh và dạng đồng phân của nó.

Mô tả chi tiết sáng chế

Khi sử dụng trong bản mô tả, các từ và cụm từ sau đây thường nhằm có nghĩa như chỉ ra ở dưới đây, ngoại trừ trong ngữ cảnh sử dụng chúng được quy định khác.

Trong toàn bộ sáng chế, trừ khi ngữ cảnh quy định khác, hợp chất có công thức I bao gồm tất cả các phân nhóm có công thức I như xác định trong bản mô tả, bao gồm tất cả các dưới cấu trúc, các loại phụ, các ưu tiên, phương án, ví dụ và cụ thể là các hợp chất được xác định và/hoặc mô tả trong bản mô tả.

Ưu tiên đề xuất hợp chất có công thức I và các phân nhóm của chúng bao gồm các dạng ion, dạng đa hình, dạng giả đa hình, dạng vô định hình, solvat, đồng tinh thể, dạng cồng hóa, dạng hỗn biến, oxit (ví dụ, N-oxit, S-oxit), este, tiền dược chất, chất đồng vị và/hoặc dạng được bảo vệ của chúng. "Dạng tinh thể" "đa hình," và "dạng mới" có thể được sử dụng thay thế nhau trong bản mô tả, và có nghĩa bao gồm tất cả các dạng tinh thể và vô định hình của hợp chất, bao gồm, ví dụ, dạng đa hình, giả đa hình, solvat (bao gồm hydrat), đồng tinh thể, đa hình không solvat hóa (bao gồm anhydrat), dạng đa hình hình thể, và dạng vô định hình, cũng như hỗn hợp của chúng, trừ khi đề cập đến dạng tinh thể hoặc dạng vô định hình cụ thể. Trong một số phương án, đề cập đến hợp chất có công thức I và phân nhóm của chúng bao gồm dạng đa hình, solvat, đồng tinh thể, dạng đồng phân, dạng hỗn biến và/hoặc oxit của chúng. Trong một số phương án, ưu tiên đề cập đến hợp chất có công thức I và phân nhóm của chúng bao gồm dạng đa hình, muối, solvat, và/hoặc đồng tinh thể của chúng. Trong một số phương án, ưu tiên đề cập đến hợp chất có công thức I và phân nhóm của chúng bao gồm dạng đồng phân, dạng hỗn biến và/hoặc oxit của chúng. Trong một số phương án, ưu tiên đề cập đến hợp chất có công thức I và phân nhóm của chúng bao gồm solvat của chúng. Tương tự, thuật ngữ "muối" bao gồm solvat của muối của các hợp chất.

Với "tùy ý" hoặc "một cách tùy ý" nghĩa là sự kiện hoặc tình huống mô tả sau đó có thể xảy ra hoặc có thể không xảy ra, và sự mô tả đó bao gồm các trường hợp mà sự kiện hoặc tình huống đó xảy ra và các trường hợp mà sự kiện hoặc tình huống đó không xảy ra. Ví dụ, "alkyl tùy ý được thế" bao gồm cả "alkyl" và "alkyl được thế" như xác định trong bản mô tả. Người có trình độ trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng, với bất kỳ nhóm nào chứa một hoặc nhiều phân tử thế, các nhóm này không nhằm để chỉ bất kỳ phân tử thế hoặc kiểu thế nào không có trong không gian, không khả thi để tổng

hợp và/hoặc vốn không bền.

Khi khoảng các giá trị được đưa ra (ví dụ, C₁₋₆ alkyl), bao gồm mỗi giá trị trong khoảng này cũng như tất cả khoảng ở giữa khoảng đưa ra này. Ví dụ, "C₁₋₆ alkyl" bao gồm C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₂₋₆, C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₁₋₅, C₂₋₅, C₃₋₅, C₄₋₅, C₁₋₄, C₂₋₄, C₃₋₄, C₁₋₃, C₂₋₃, và C₁₋₂ alkyl.

Khi một gốc được xác định tùy ý được thế, nó có thể được thế hết hoặc được thế một phần bằng gốc khác. Ví dụ, nếu R^x được xác định là "C₁₋₆ alkyl hoặc OC₁₋₆ alkyl, trong đó C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen", khi đó cả nhóm C₁₋₆ alkyl và C₁₋₆ alkyl mà là một phần của nhóm OC₁₋₆ alkyl đều có thể được thế bằng halogen.

"Alkyl" bao gồm mạch cacbon thẳng hoặc có nhánh có số nguyên tử cacbon xác định, ví dụ, có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon, có từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon, hoặc có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ, C₁₋₆ alkyl bao gồm cả alkyl mạch thẳng hoặc mạch có nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Khi gốc alkyl có số nguyên tử cacbon xác định được gọi tên, đều bao gồm tất cả các dạng mạch có nhánh và mạch thẳng mà có số nguyên tử cacbon hướng đến; do đó, ví dụ, "propyl" bao gồm n-propyl và isopropyl; và "butyl" bao gồm n-butyl, sec-butyl, isobutyl và t-butyl. Ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn, metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, 2-pentyl, 3-pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, 2-hexyl, 3-hexyl, và 3-methylpentyl. "Alkyl bậc thấp" đề cập đến nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

"Haloalkyl" bao gồm các mạch cacbon thẳng và có nhánh có số nguyên tử cacbon xác định (ví dụ, có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon) được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen. Trong trường hợp trong đó nhóm haloalkyl bao gồm nhiều hơn một nguyên tử halogen, các halogen có thể giống nhau (ví dụ, diclometyl) hoặc khác nhau (ví dụ, cloflometyl). Ví dụ về nhóm haloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn, clometyl, diclometyl, triclometyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, cloflometyl, 2-floetyl, 2,2-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, 1,2-difloetyl, 2-cloetyl, 2,2-dicloetyl, 2,2,2-tricloetyl, 1,2-dicloetyl, pentacloetyl, và pentaflloetyl.

"Alkenyl" đề cập đến nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch có nhánh không no có số nguyên tử cacbon xác định (ví dụ, có từ 2 đến 8, hoặc từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon) và có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon do việc loại bỏ một phân tử hydro ra khỏi nguyên tử cacbon liền kề của alkyl tương ứng. Nhóm này có thể có cấu hình ở cả dạng

cis hoặc trans (cấu hình Z hoặc E) ở (các) liên kết đôi. Các nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn, etenyl, propenyl (ví dụ, prop-1-en-1-yl, prop-1-en-2-yl, prop-2-en-1-yl (allyl), prop-2-en-2-yl), và butenyl (ví dụ, but-1-en-1-yl, but-1-en-2-yl, 2-methyl-prop-1-en-1-yl, but-2-en-1-yl, but-2-en-1-yl, but-2-en-2-yl, buta-1,3-dien-1-yl, buta-1,3-dien-2-yl). "Alkenyl bậc thấp" đề cập đến nhóm alkenyl có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon.

"Alkynyl" đề cập đến nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch có nhánh không no có số nguyên tử cacbon xác định (ví dụ, có từ 2 đến 8 hoặc từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon) và có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon do việc loại bỏ hai phân tử hydro ra khỏi nguyên tử cacbon liên kề của alkyl tương ứng. Nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không giới hạn, etynyl, propynyl (ví dụ, prop-1-yn-1-yl, prop-2-yn-1-yl) và butynyl (ví dụ, but-1-yn-1-yl, but-1-yn-3-yl, but-3-yn-1-yl). "Alkynyl bậc thấp" đề cập đến nhóm alkynyl có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon.

"Xycloalkyl" chỉ vòng carboxyclic không thơm, no hoàn toàn có số nguyên tử cacbon xác định, ví dụ, có từ 3 đến 10, hoặc từ 3 đến 8, hoặc từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon trong vòng. Nhóm xycloalkyl có thể là vòng đơn hoặc vòng đôi (ví dụ, bixyclic, trixyclic). Ví dụ về nhóm xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl và xyclohexyl, cũng như các nhóm có cầu và kiểu lồng (ví dụ, norbornan, bixyclo[2.2.2]octan). Hơn nữa, một vòng trong nhóm xycloalkyl đa vòng có thể thơm, với điều kiện nhóm xycloalkyl đa vòng được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử cacbon không thơm. Ví dụ, nhóm 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl (trong đó gốc này được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử cacbon không thơm) là nhóm xycloalkyl, trong khi nhóm 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-5-yl (trong đó gốc này liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử cacbon thơm) không phải là nhóm xycloalkyl. Ví dụ về nhóm xycloalkyl đa vòng chứa nhóm xycloalkyl được ngưng tụ với vòng thơm được mô tả dưới đây.

"Xycloalkenyl" chỉ vòng carboxyclic không thơm, có số nguyên tử cacbon xác định (ví dụ, có từ 3 đến 10, hoặc từ 3 đến 8, hoặc từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon trong vòng) và có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon do sự loại bỏ một phân tử hydro ra khỏi nguyên tử cacbon liên kề của xycloalkyl tương ứng. Nhóm xycloalkenyl có thể là vòng đơn hoặc vòng đôi (ví dụ, bixyclic, trixyclic). Ví dụ về nhóm xycloalkenyl bao gồm xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclopentadienyl, và xyclohexenyl,

cúng như nhóm vòng có cầu hoặc dạng lồng (ví dụ, bixyclo[2.2.2]octen). Hơn nữa, một vòng trong nhóm xycloalkenyl đa vòng có thể thơm, với điều kiện nhóm alkenyl đa vòng được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử cacbon không thơm. Ví dụ, inden-1-yl (trong đó gốc này được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử cacbon không thơm) được xem nhóm xycloalkenyl, trng khi nhóm inden-4-yl (trong đó gốc này được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử cacbon thơm) không được xem là nhóm xycloalkenyl. Ví dụ về nhóm xycloalkenyl đa vòng chứa nhóm xycloalkenyl được ngưng tụ với vòng thơm được mô tả dưới đây.

"Aryl" chỉ vòng cacbon thơm có số nguyên tử cacbon xác định, ví dụ, có từ 6 đến 12 hoặc từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon. Nhóm aryl có thể là vòng đơn hoặc vòng đôi (ví dụ, bixyclic, trixyclic). Trong một số trường hợp, cả hai vòng trong nhóm aryl đa vòng đều thơm (ví dụ, naphtyl). Trong các trường hợp khác, nhóm aryl đa vòng có thể bao gồm vòng không thơm (ví dụ, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl) được ngưng tụ với vòng thơm, với điều kiện nhóm aryl đa vòng được liên kết với cấu trúc gốc thông qua một nguyên tử trong vòng thơm. Do đó, nhóm 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-5-yl (trong đó gốc này được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử cacbon thơm) được xem như là nhóm aryl, trong khi 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl (trong đó gốc này được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử cacbon không thơm) không được xem là nhóm aryl. Tương tự, nhóm 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-yl (trong đó gốc này được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử cacbon thơm) được xem là nhóm aryl, trong khi nhóm 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl (trong đó gốc này liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử nitơ không thơm) không được xem là nhóm aryl. Tuy nhiên, thuật ngữ "aryl" không bao gồm hoặc chồng lên thuật ngữ "heteroaryl", như đã xác định trong bản mô tả, không quan tâm đến điểm liên kết (ví dụ, cả quinolin-5-yl và quinolin-2-yl đều là nhóm heteroaryl). Trong một số trường hợp, aryl là phenyl hoặc naphtyl. Trong các trường hợp xác định, aryl là phenyl. Ví dụ thêm về nhóm aryl bao gồm vòng cacbon thơm được ngưng tụ với vòng không thơm như mô tả dưới đây.

"Aralkyl" đề cập đến gốc có số nguyên tử cacbon xác định (ví dụ, có từ 7 đến 12 hoặc từ 7 đến 10 nguyên tử cacbon) trong đó gốc aryl được liên kết với cấu trúc gốc thông qua gốc alkyl. Gốc alkyl có thể thẳng hoặc có nhánh. Ví dụ bao gồm benzyl, phentyl và 1-phenyletyl.

"Heteroaryl" là vòng thơm chứa số nguyên tử xác định (ví dụ, heteroaryl có từ 5 đến 12, hoặc từ 5 đến 10 cạnh) tạo thành một hoặc nhiều nguyên tử khác loại (ví dụ, 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại) được chọn từ nguyên tử N, O và S và với nguyên tử còn lại trong vòng là nguyên tử cacbon. Các nhóm heteroaryl không chứa các nguyên tử S và O liên kề. Trong một số phương án, tổng số nguyên tử S và O trong nhóm heteroaryl không lớn hơn 2. Trong một số phương án, tổng số nguyên tử S và O trong nhóm heteroaryl không lớn hơn 1. Trừ khi được quy định khác, các nhóm heteroaryl có thể được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử cacbon hoặc nitơ, khi phù hợp về hóa trị. Ví dụ, "pyrityl" bao gồm các nhóm 2-pyrityl, 3-pyrityl và 4-pyrityl groups, và "pyrolyl" bao gồm các nhóm 1-pyrolyl, 2-pyrolyl và 3-pyrolyl. Khi có mặt nguyên tử nitơ trong vòng heteroaryl, nó có thể, khi tính chất của các nguyên tử và nhóm liên kề cho phép, tồn tại ở trạng thái oxy hóa (nghĩa là, N^+-O^-). Hơn nữa, khi có mặt nguyên tử lưu huỳnh trong vòng heteroaryl, nó có thể, khi tính chất của các nguyên tử và nhóm liên kề cho phép, tồn tại ở trạng thái oxy hóa (nghĩa là, S^+-O^- hoặc SO_2). Các nhóm heteroaryl có thể là vòng đơn hoặc đa vòng (ví dụ, vòng đôi, ba vòng).

Trong một số trường hợp, nhóm heteroaryl là vòng đơn. Ví dụ bao gồm pyrol, pyrazol, imidazol, triazol (ví dụ, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-triazol), tetrazol, furan, isoxazol, oxazol, oxadiazol (ví dụ, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol), thiophen, isothiazol, thiazol, thiadiazol (ví dụ, 1,2,3-thiadiazol, 1,2,4-thiadiazol, 1,3,4-thiadiazol), pyridin, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, triazin (ví dụ, 1,2,4-triazin, 1,3,5-triazin) và tetrazin.

Trong một số trường hợp, cả hai vòng trong nhóm heteroaryl đa vòng đều thơm. Ví dụ bao gồm indol, isoindol, indazol, benzoimidazol, benzotriazol, benzofuran, benzoxazol, benzoisoxazol, benzoxadiazol, benzothiophen, benzothiazol, benzoisothiazol, benzothiadiazol, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin, 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin, 3H-imidazo[4,5-b]pyridin, 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin, 1H-pyrolo[3,2-b]pyridin, 1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin, 1H-pyrolo[2,3-c]pyridin, 1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin, 3H-imidazo[4,5-c]pyridin, 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin, 1H-pyrolo[3,2-c]pyridin, 1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin, furo[2,3-b]pyridin, oxazolo[5,4-b]pyridin, isoxazolo[5,4-b]pyridin, [1,2,3]oxadiazolo[5,4-

b]pyridin, furo[3,2-b]pyridin, oxazolo[4,5-b]pyridin, isoxazolo[4,5-b]pyridin, [1,2,3]oxadiazolo[4,5-b]pyridin, furo[2,3-c]pyridin, oxazolo[5,4-c]pyridin, isoxazolo[5,4-c]pyridin, [1,2,3]oxadiazolo[5,4-c]pyridin, furo[3,2-c]pyridin, oxazolo[4,5-c]pyridin, isoxazolo[4,5-c]pyridin, [1,2,3]oxadiazolo[4,5-c]pyridin, thieno[2,3-b]pyridin, thiazolo[5,4-b]pyridin, isothiazolo[5,4-b]pyridin, [1,2,3]thiadiazolo[5,4-b]pyridin, thieno[3,2-b]pyridin, thiazolo[4,5-b]pyridin, isothiazolo[4,5-b]pyridin, [1,2,3]thiadiazolo[4,5-b]pyridin, thieno[2,3-c]pyridin, thiazolo[5,4-c]pyridin, isothiazolo[5,4-c]pyridin, [1,2,3]thiadiazolo[5,4-c]pyridin, thieno[3,2-c]pyridin, thiazolo[4,5-c]pyridin, isothiazolo[4,5-c]pyridin, [1,2,3]thiadiazolo[4,5-c]pyridin, quinolin, isoquinolin, xinolin, quinazolin, quinoxalin, phtalazin, naphtyridin (ví dụ, 1,8-naphtyridin, 1,7-naphtyridin, 1,6-naphtyridin, 1,5-naphtyridin, 2,7-naphtyridin, 2,6-naphtyridin), imidazo[1,2-a]pyridin, 1H-pyrazolo[3,4-d]thiazol, 1H-pyrazolo[4,3-d]thiazol và imidazo[2,1-b]thiazol.

Trong các trường hợp khác, nhóm heteroaryl đa vòng có thể bao gồm vòng không thơm (ví dụ, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl) ngưng tụ với vòng heteroaryl, với điều kiện là nhóm heteroaryl đa vòng được liên kết với cấu trúc gốc thông qua một nguyên tử trong vòng thơm. Ví dụ, nhóm 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol-2-yl (trong đó gốc này được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử cacbon thơm) được xem như là nhóm heteroaryl, trong khi 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol-5-yl (trong đó gốc này được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử cacbon không thơm) không được xem như là nhóm heteroaryl. Ví dụ về các nhóm heteroaryl đa vòng bao gồm vòng heteroaryl ngưng tụ với vòng không thơm như mô tả dưới đây.

"Heteroxycloalkyl" là vòng no hoàn toàn, không thơm có số nguyên tử xác định (ví dụ, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10, hoặc từ 3 đến 7 cạnh) tạo thành một hoặc nhiều nguyên tử khác loại (ví dụ, 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại) được chọn từ N, O và S và với nguyên tử cacbon còn lại trong vòng. Các nhóm heteroxycloalkyl có thể là vòng đơn hoặc đa vòng (ví dụ, vòng đôi, ba vòng). Ví dụ về các nhóm heteroxycloalkyl bao gồm oxiranyl, aziridinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl và thiomorpholinyl. Khi có mặt nguyên tử nitơ trong vòng heteroxycloalkyl, nó có thể, khi tính chất của các nguyên tử và nhóm liền kề cho phép, tồn tại ở trạng thái oxy hóa (nghĩa là, N^+-O^-). Ví dụ bao

gồm piperidinyl N-oxit và morpholinyl-N-oxit. Hơn nữa, when sulfur is present in a heteroxycloalkyl ring, it may, khi tính chất của các nguyên tử và nhóm liền kề cho phép, tồn tại ở trạng thái oxy hóa (nghĩa là, S^+-O^- hoặc $-SO_2-$). Ví dụ bao gồm thiomorpholin S-oxit và thiomorpholin S,S-dioxit. Hơn nữa, một vòng trong nhóm heteroxycloalkyl đa vòng có thể thơm (ví dụ, aryl hoặc heteroaryl), với điều kiện là nhóm heteroxycloalkyl đa vòng được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử cacbon hoặc nitơ không thơm. Ví dụ, nhóm 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl (trong đó gốc này được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử nitơ không thơm) được xem là nhóm heteroxycloalkyl, trong khi nhóm 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-yl (trong đó gốc này được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử cacbon thơm) không được xem như là nhóm heteroxycloalkyl. Ví dụ về nhóm heteroxycloalkyl đa vòng chứa nhóm heteroxycloalkyl ngưng tụ với vòng thơm được xem xét dưới đây.

"Heteroxycloalkenyl" là vòng không thơm có số nguyên tử xác định (ví dụ, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10, hoặc từ 3 đến 7 cạnh) tạo thành một hoặc nhiều nguyên tử khác loại (ví dụ, 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại) được chọn từ N, O và S và cùng với nguyên tử cacbon còn lại trong vòng, và ít nhất một liên kết đôi do việc loại bỏ một phân tử hydro ra khỏi nguyên tử cacbon liền kề, nguyên tử nitơ liền kề, hoặc các nguyên tử cacbon và nitơ liền kề của heteroxycloalkyl tương ứng. Các nhóm heteroxycloalkenyl có thể là đơn vòng hoặc đa vòng (ví dụ, vòng đôi, ba vòng). Khi có mặt nitơ trong vòng heteroxycloalkenyl, nó có thể, khi tính chất của các nguyên tử và nhóm liền kề cho phép, tồn tại ở trạng thái oxy hóa (nghĩa là, N^+-O^-). Hơn nữa, khi có mặt lưu huỳnh trong vòng heteroxycloalkenyl, nó có thể, khi tính chất của các nguyên tử và nhóm liền kề cho phép, tồn tại ở trạng thái oxy hóa (nghĩa là, S^+-O^- hoặc $-SO_2-$). Ví dụ về các nhóm heteroxycloalkenyl bao gồm dihydrofuranyl (ví dụ, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrofuranyl), dihydrothiophenyl (ví dụ, 2,3-dihydrothiophenyl, 2,5-dihydrothiophenyl), dihydropyrollyl (ví dụ, 2,3-dihydro-1H-pyrollyl, 2,5-dihydro-1H-pyrollyl), dihydroimidazolyl (ví dụ, 2,3-dihydro-1H-imidazolyl, 4,5-dihydro-1H-imidazolyl), pyranlyl, dihydropyranlyl (ví dụ, 3,4-dihydro-2H-pyranlyl, 3,6-dihydro-2H-pyranlyl), tetrahydropyritinyl (ví dụ, 1,2,3,4-tetrahydropyritinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyritinyl) và dihydropyritin (ví dụ, 1,2-dihydropyridin, 1,4-dihydropyritin). Hơn nữa, một vòng trong nhóm heteroxycloalkenyl đa vòng có thể thơm (ví dụ, aryl hoặc heteroaryl), với điều kiện nhóm heteroxycloalkenyl đa vòng được liên kết với cấu

trúc gốc thông qua nguyên tử cacbon hoặc nitơ không thơm. Ví dụ, nhóm 1,2-dihydroquinolin-1-yl (trong đó gốc này được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử nitơ không thơm) được xem là nhóm heteroxycloalkenyl, trong khi nhóm 1,2-dihydroquinolin-8-yl (trong đó gốc này được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử cacbon thơm) không được xem như là nhóm heteroxycloalkenyl. Ví dụ về nhóm heteroxycloalkenyl đa vòng bao gồm nhóm heteroxycloalkenyl ngưng tụ với vòng thơm được mô tả dưới đây.

Ví dụ về các vòng đa vòng chứa vòng thơm (ví dụ, aryl hoặc heteroaryl) ngưng tụ với vòng không thơm (ví dụ, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl) bao gồm indenyl, 2,3-dihydro-1H-indenyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphtalenyl, benzo[1,3]dioxolyl, tetrahydroquinolinyl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxinyl, indolinyl, isoindolinyl, 2,3-dihydro-1H-indazolyl, 2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazolyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, 1,3-dihydroisobenzofuranyl, 1,3-dihydrobenzo[c]isoxazolyl, 2,3-dihydrobenzo[d]isoxazolyl, 2,3-dihydrobenzo[d]oxazolyl, 2,3-dihydrobenzo[b]thiophenyl, 1,3-dihydrobenzo[c]thiophenyl, 1,3-dihydrobenzo[c]isothiazolyl, 2,3-dihydrobenzo[d]isothiazolyl, 2,3-dihydrobenzo[d]thiazolyl, 5,6-dihydro-4H-xyclopenta[d]thiazolyl, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazolyl, 5,6-dihydro-4H-pyrol[3,4-d]thiazolyl, 4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyritinyl, indolin-2-on, indolin-3-on, isoindolin-1-on, 1,2-dihydroindazol-3-on, 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on, benzofuran-2(3H)-on, benzofuran-3(2H)-on, isobenzofuran-1(3H)-on, benzo[c]isoxazol-3(1H)-on, benzo[d]isoxazol-3(2H)-on, benzo[d]oxazol-2(3H)-on, benzo[b]thiophen-2(3H)-on, benzo[b]thiophen-3(2H)-on, benzo[c]thiophen-1(3H)-on, benzo[c]isothiazol-3(1H)-on, benzo[d]isothiazol-3(2H)-on, benzo[d]thiazol-2(3H)-on, 4,5-dihydropyrol[3,4-d]thiazol-6-on, 1,2-dihydropyrazolo[3,4-d]thiazol-3-on, quinolin-4(3H)-on, quinazolin-4(3H)-on, quinazolin-2,4(1H,3H)-dion, quinoxalin-2(1H)-on, quinoxalin-2,3(1H,4H)-dion, xinolin-4(3H)-on, pyritin-2(1H)-on, pyrimidin-2(1H)-on, pyrimidin-4(3H)-on, pyridazin-3(2H)-on, 1H-pyrol[3,2-b]pyritin-2(3H)-on, 1H-pyrol[3,2-c]pyritin-2(3H)-on, 1H-pyrol[2,3-c]pyritin-2(3H)-on, 1H-pyrol[2,3-b]pyritin-2(3H)-on, 1,2-dihydropyrazolo[3,4-d]thiazol-3-on và 4,5-dihydropyrol[3,4-d]thiazol-6-on. Như đã thảo luận trong bản mô tả, dù cho mỗi vòng có được xem là nhóm aryl,

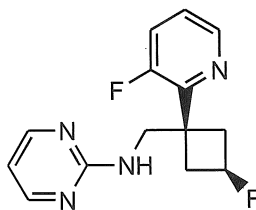
heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl hoặc không, chúng đều được xác định nhờ nguyên tử mà thông qua nó gốc này được liên kết với cấu trúc gốc.

"Halogen" hoặc "halo" đề cập đến flo, clo, brom hoặc iot.

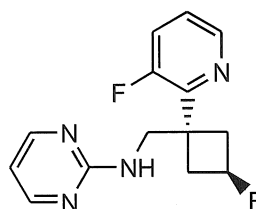
"Chất đồng phân" là các hợp chất khác nhau có cùng công thức phân tử. "Chất đồng phân lập thể" là chất đồng phân chỉ khác nhau ở cách các nguyên tử được sắp xếp trong không gian. "Chất đồng phân đối ảnh" là cặp chất đồng phân lập thể, mỗi chúng là các ảnh gương không chồng chập của nhau. Hỗn hợp 1:1 của cặp chất đồng phân đối ảnh là hỗn hợp "triệt quang". Ký hiệu "(±)" có thể được dùng để chỉ hỗn hợp triệt quang khi phù hợp. "Chất đồng phân không đối quang" là chất đồng phân lập thể có ít nhất hai nguyên tử không đối xứng, nhưng chúng không phải là các ảnh gương của nhau. "Hợp chất meso" hoặc "chất đồng phân meso" là thành viên hoạt tính không điển hình trong bộ các chất đồng phân lập thể. Chất đồng phân meso gồm có hai hoặc nhiều tâm lập thể nhưng đối xứng (nghĩa là tồn tại mặt phẳng đối xứng trong phân tử). Hoá học lập thể thuần túy được xác định theo hệ thống Cahn-Ingold-Prelog R-S. Khi một hợp chất là chất đồng phân đối ảnh thuần túy, hoá học lập thể tại mỗi nguyên tử cacbon không đối xứng có thể được xác định bằng R hoặc S. Hợp chất phân tích mà cấu hình tuyệt đối của nó chưa được biết có thể được xác định (+) hoặc (-) phụ thuộc vào chiều (quay phải- hoặc quay trái) mà chúng quay ánh sáng phân cực phẳng tại bước sóng của đường D natri. Các hợp chất xác định được bộc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và vì vậy có thể tạo ra chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân phi đối ảnh, chất đồng phân meso và các dạng đồng phân lập thể khác. Trừ khi được quy định khác, các hợp chất được bộc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả bao gồm tất cả các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân phi đối ảnh, chất đồng phân meso và các dạng đồng phân lập thể khác, bao gồm hỗn hợp triệt quang, tùy ý ở dạng nguyên chất và hỗn hợp trung gian. Chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân phi đối ảnh, chất đồng phân meso và các dạng đồng phân lập thể khác có thể được điều chế ra bằng cách sử dụng được điều chế bằng cách sử dụng các tác chất ý tưởng không đối xứng hoặc chất phản ứng không đối xứng, hoặc được phân tích bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường. Trừ khi được quy định khác, các hợp chất được bộc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả bao gồm liên kết đôi olefin hoặc trung tâm không đối xứng hình học khác, và trừ khi được quy định khác, nó chỉ các hợp chất

gồm có cả các chất đồng phân hình học E và Z.

Hóa học lập thể không hoàn toàn thể hiện trong cấu trúc của các hợp chất meso vòng; mà hóa học lập thể này còn nhằm để chỉ vị trí của các phần tử thể với nhau, ví dụ dạng *cis* hoặc *trans*. Ví dụ,

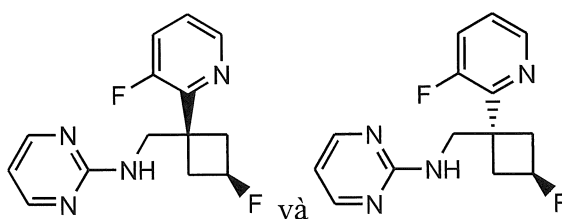


nhằm để chỉ hợp chất trong đó phần tử thể flo và pyridyl trong vòng xyclobutyl có cấu hình *cis* so với nhau, trong khi



nhằm để chỉ hợp chất trong đó phần tử thể flo và pyridyl trong vòng xyclobutyl có cấu hình *trans* so với nhau.

Khi một hợp chất có thể tồn tại như là một hoặc nhiều chất đồng phân meso, có thể bao gồm tất cả các chất đồng phân meso. Ví dụ, hợp chất {[3-fluoro-1-(3-fluoropyridin-2-ylamino)cyclobutylmethyl]pyrimidin-2-ylamine} nhằm để chỉ bao gồm cả chất đồng phân meso *cis* và *trans*:



và hỗn hợp của chúng. Trừ khi được quy định khác, các hợp chất được bộc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả đều bao gồm tất cả các chất đồng phân meso và hỗn hợp của chúng.

"Chất hổ biến" là chất đồng phân xác định về mặt cấu trúc được chuyển hoá lẫn nhau bằng sự hổ biến hoá. "Sự hổ biến hoá" là một dạng của sự đồng phân hoá và gồm có sự hổ biến hoá di biến proton hoặc thay đổi proton, được xem là tập con của hoá học axit-bazơ. Sự hổ biến hoá di biến proton hoặc sự hổ biến hoá thay đổi proton đề cập đến sự chuyển một proton cùng với sự thay đổi trong thứ tự liên kết, thường đòi

chỗ một liên kết đơn với một liên kết đôi liền kề. Tại nơi có sự hồ biến hoá (ví dụ trong dung dịch), có thể có được sự cân bằng hoá học của các chất hồ biến. Ví dụ về sự hồ biến hoá là sự hồ biến hoá keto-enol. Ví dụ cụ thể về sự hồ biến hoá keto-enol là sự hoán chuyển các chất hồ biến pentan-2, 4-dion và 4-hydroxypent-3-en-2-on. Ví dụ khác về sự hồ biến hoá là sự hồ biến hoá phenol-keto. Ví dụ cụ thể về sự hồ biến hoá phenol-keto là sự hoán chuyển các chất hồ biến pyridin-4-ol và pyridin-4(1H)-on. Khi các hợp chất được mô tả trong bản mô tả chứa các gốc có khả năng hồ biến hóa, và trừ khi được quy định khác, các hợp chất này nhằm chỉ các hợp chất bao gồm tất cả các chất hồ biến.

“Nhóm bảo vệ” có nghĩa thông thường như trong sự tổng hợp hữu cơ, nghĩa là nhóm ngăn cản một cách có chọn lọc một hoặc nhiều vị trí phản ứng trong hợp chất đa chức để phản ứng hoá học có thể được thực hiện có chọn lọc tại vị trí phản ứng không được bảo vệ khác và để có thể sẵn sàng chuyển nhóm này đi sau khi hoàn thành phản ứng chọn lọc. Các nhóm bảo vệ khác nhau được bộc lộ, ví dụ, trong T.H. Greene và P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Ví dụ, “dạng bảo vệ hydroxy” bao gồm ít nhất một nhóm hydroxy được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ hydroxy. Tương tự, amin và các nhóm hoạt hóa khác có thể được bảo vệ tương tự.

Thuật ngữ “muối được dụng” đề cập đến muối giữ lại được hiệu quả và đặc tính sinh học của hợp chất đã mô tả trong bản mô tả và, chúng không có hiệu quả hoặc các đặc tính sinh học khác không mong muốn. Ví dụ về muối được dụng có thể được tìm thấy trong Berge et al., *Pharmaceutical Salts*, *J. Pharmaceutical Sciences*, January 1977, 66(1), 1-19. Trong nhiều trường hợp, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả có khả năng tạo thành muối axit và/hoặc bazơ nhờ sự có mặt của nhóm amino và/hoặc carboxyl hoặc các nhóm tương tự khác. Muối cộng axit được dụng có thể được tạo thành từ các axit vô cơ và axit hữu cơ. Axit vô cơ trong các muối này có thể bắt nguồn từ, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric và axit phosphoric. Các axit hữu cơ trong các muối này có thể bắt nguồn từ, ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit lactic, axit oxalic, axit malic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit citric, axit benzoic, axit xianamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit 2-hydroxyetylsulfonic, axit p-toluensulfonic, axit stearic và axit salixylic. Muối cộng

bazơ được dụng có thể được tạo thành từ các bazơ vô cơ và bazơ hữu cơ. Bazơ vô cơ trong các muối này có thể bắt nguồn từ, ví dụ natri, kali, lithi, amoni, canxi, magie, sắt, kẽm, đồng, mangan, và nhôm. Bazơ hữu cơ trong các muối này có thể bắt nguồn từ, ví dụ, các amin bậc một, bậc hai, và bậc ba, các amin được thể gồm có các amin được thể tự nhiên, amin vòng, nhựa trao đổi ion bazơ. Ví dụ về bazơ hữu cơ bao gồm isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, và etanolamin. Trong một số phương án, muối cộng bazơ được dụng được chọn từ muối amoni, kali, natri, canxi, và magie.

Nếu thu được hợp chất đã mô tả trong bản mô tả là muối cộng axit, có thể thu được bazơ tự do bằng cách bazơ hóa dung dịch chứa muối axit. Ngược lại, nếu sản phẩm là bazơ tự do, muối cộng, cụ thể là muối cộng được dụng, có thể được tạo ra bằng cách hoà tan bazơ tự do trong dung môi hữu cơ phù hợp và xử lý dung dịch này với axit, theo quy trình thông thường để điều chế các muối cộng axit từ các hợp chất bazơ (ví dụ xem, Berge et al., *Pharmaceutical Salts*, *J. Pharmaceutical Sciences*, January 1977, 66(1), 1-19). Người có trình độ trong lĩnh vực sẽ biết các phương pháp tổng hợp khác nhau có thể được dùng để điều chế các muối cộng được dụng.

“Solvat” được tạo thành bằng phản ứng tương tác của dung môi và hợp chất. Dung môi phù hợp bao gồm, ví dụ, nước và rượu (ví dụ etanol). Dung môi bao gồm các hydrat có bất kỳ tỷ lệ nào của hợp chất với nước, như monohydrat, dihydrat và hemi-hydrat.

“Chất cang hóa” được tạo ra từ sự phối trí của hợp chất với ion kim loại ở hai điểm (hoặc nhiều hơn). Thuật ngữ “hợp chất” nhằm bao gồm các chất cang hóa của hợp chất. Tương tự, “muối” bao gồm các chất cang hóa của muối và “solvat” bao gồm các chất cang hóa của solvat.

“Phức hợp không đồng hóa trị” được tạo ra nhờ sự tương tác của một hợp chất và phân tử khác trong đó liên kết đồng hóa trị không được tạo ra ở giữa hợp chất và phân tử này. Ví dụ, có thể xảy ra sự tạo phức thông qua tương tác Waals, liên kết hydro, và tương tác tĩnh điện (còn được gọi là liên kết ion). Các phức hợp không đồng hóa trị cũng có trong thuật ngữ về “hợp chất”.

Thuật ngữ “tiền dược chất” đề cập đến chất được sử dụng ở dạng không có hoạt tính hoặc có hoạt tính thấp mà sau đó chuyển thành hoạt chất (ví dụ, bằng quy trình chuyển hóa tiền dược chất trong cơ thể). Việc sử dụng tiền dược chất trên cơ sở hợp lý

để tối ưu sự hấp thụ, phân bố, chuyển hóa, và/hoặc bài tiết thuốc. Có thể thu được tiền được chất bằng cách tạo ra dẫn xuất của một hoạt chất (ví dụ, hợp chất có công thức I hoặc hợp chất khác được bộc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả) mà sẽ bị biến đổi trong các điều kiện sử dụng (ví dụ, trong cơ thể) để tạo thành hoạt chất đó. Sự biến đổi tiền được chất thành hoạt chất có thể là tự phát (ví dụ, qua phản ứng thủy phân) hoặc nó có thể được xúc tác hoặc bị khử bằng các tác nhân khác (ví dụ, enzym, ánh sáng, axit hoặc bazơ, và/hoặc nhiệt độ). Tác nhân này có thể là nội sinh trong môi trường sử dụng (ví dụ, enzym có mặt trong các tế bào mà đưa tiền được chất vào, hoặc môi trường axit trong dạ dày) hoặc tác nhân này có thể được cung cấp từ bên ngoài. Có thể thu được tiền được chất bằng cách chuyển hóa một hoặc nhiều nhóm chức trong hoạt chất thành nhóm chức khác, mà sau đó được chuyển lại thành nhóm chức gốc ban đầu khi đưa vào cơ thể. Ví dụ, nhóm chức hydroxyl có thể được chuyển thành sulfonat, phosphat, este hoặc nhóm carbonat, mà nói cách khác có thể được thủy phân trong cơ thể sống lại thành nhóm hydroxyl. Tương tự, nhóm chức amino có thể được chuyển, ví dụ, thành nhóm chức amit, carbamat, imin, urea, phosphenyl, phosphoryl hoặc sulfenyl, mà có thể được thủy phân trong cơ thể sống lại thành nhóm amino. Nhóm chức carboxyl có thể được chuyển, ví dụ, thành nhóm chức este (bao gồm silyl este và thioeste), amit hoặc hydrazit, mà có thể được thủy phân trong cơ thể sống lại thành nhóm carboxyl. Ví dụ về các tiền được chất bao gồm, bao gồm nhưng không giới hạn, các dẫn xuất phosphat, axetat, format và benzoat của các nhóm chức (như nhóm rượu hoặc amin) có mặt trong các hợp chất có công thức I và các hợp chất khác đã bộc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả.

Các hợp chất đã bộc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả có thể là các dạng đồng vị đã được làm giàu, ví dụ, được làm giàu trong thành phần ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C và/hoặc ^{14}C . Trong một phương án, hợp chất này chứa ít nhất một nguyên tử dơ toteri. Các dạng đã được dơteri hóa này có thể được tạo ra, ví dụ, bằng quy trình đã mô tả trong đơn Patent Mỹ số 5,846,514 và 6,334,997. Các hợp chất đã dơteri hóa này có thể làm nâng cao hiệu quả hoạt động và làm tăng thời gian hoạt động của các hợp chất đã bộc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả. Các hợp chất được thể dơteri có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp khác nhau như các phương pháp được mô tả trong: Dean, D., Recent Advances in the Synthesis và Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery và Development, *Curr. Pharm. Des.*, 2000; 6(10);

Kabalka, G. et al., The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, *Tetrahedron*, 1989, 45(21), 6601-21; và Evans, E., Synthesis of radiolabeled compounds, *J. Radioanal. Chem.*, 1981, 64(1-2), 9-32.

Thuật ngữ “chất mang dược dụng” hoặc “tá dược dược dụng” gồm có bất kỳ và tất cả các dung môi, môi trường phân tán, chất phủ, chất kháng khuẩn và chất diệt nấm, chất đẳng trương và chất cản trở sự hấp thụ và chất tương tự. Việc sử dụng các môi trường và các tác nhân này làm hoạt chất dược đã được biết rõ trong lĩnh vực. Ngoại trừ bất cứ môi trường hoặc chất thông thường nào không phù hợp với thành phần hoạt tính, còn tính đến cả việc sử dụng nó trong các dược phẩm. Thành phần hoạt tính bổ sung có thể cũng được kết hợp vào trong dược phẩm.

Thuật ngữ “hoạt chất” được sử dụng để chỉ hợp chất có hoạt tính sinh học. Trong một số phương án, “hoạt chất” là hợp chất có thể được sử dụng để chữa bệnh. Trong một số phương án, hợp chất này làm tăng thêm ít nhất một phần chức năng hoặc hoạt động của cơ xương, như đầu ra của nội năng lượng, năng lượng của cơ xương, sức chịu đựng của cơ xương, sự tiêu thụ oxy, khả năng và/hoặc độ nhạy canxi. Trong một số phương án, hoạt chất là hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó.

Thuật ngữ “bệnh nhân” và “chủ thể” đề cập đến động vật, như chim hoặc cá có vú. Trong một số phương án, bệnh nhân hoặc chủ thể động vật có vú. Động vật có vú bao gồm, ví dụ, chuột nhà, chuột hoang, chó, mèo, lợn, cừu, ngựa, bò và con người. Trong một số phương án, bệnh nhân hoặc chủ thể là con người, ví dụ người được hoặc sẽ được điều trị, quan sát hoặc thử nghiệm. Các hợp chất, chế phẩm và phương pháp được mô tả trong bản mô tả có thể sử dụng được cho cả liệu pháp cho con người và các ứng dụng trong thú y.

Như sử dụng trong bản mô tả, “cơ xương” gồm có mô cơ xương cũng như các thành phần của nó, như sợi cơ xương, sợi tơ cơ gồm có sợi cơ xương, đốt cơ xương gồm có các sợi tơ cơ, và các thành phần khác nhau của đốt cơ xương đã mô tả trong bản mô tả, bao gồm myosin xương, actin, tropomyosin, troponin C, troponin I, troponin T và các mảnh và dạng đồng vị của nó. Trong một số phương án, “cơ xương” gồm có mô cơ xương nhanh cũng như các thành phần của nó, như sợi cơ xương nhanh, sợi tơ cơ gồm có sợi cơ xương nhanh, đốt cơ xương nhanh gồm có các sợi tơ cơ, và các thành phần khác nhau của đốt cơ xương đã mô tả trong bản mô tả, bao gồm myosin xương nhanh, actin, tropomyosin, troponin C, troponin I, troponin T và các

mảnh và dạng đồng vị của nó. Cơ xương không bao gồm cơ tim hoặc tổ hợp của các thành phần đột cơ có trong toàn cơ tim.

Như sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “điều trị” đề cập đến khả năng điều chỉnh sự co đột cơ xương. Như sử dụng trong bản mô tả, “điều chỉnh” (và các thuật ngữ liên quan) đề cập đến sự thay đổi chức năng hoặc khả năng của một hoặc nhiều thành phần trong đột cơ xương nhanh, bao gồm myosin, actin, tropomyosin, troponin C, troponin I, và troponin T của cơ xương nhanh, bao gồm các mảnh và các dạng đồng vị của chúng, khi đáp ứng trực tiếp hoặc gián tiếp lại sự có mặt của hợp chất đã mô tả trong bản mô tả, về hoạt động của đột cơ xương nhanh khi không có hợp chất này. Sự thay đổi này có thể làm tăng hoạt động (làm cho có khả năng) hoặc làm giảm hoạt động (ức chế), và có thể do sự tương tác trực tiếp của hợp chất với đột cơ, hoặc do sự tương tác của hợp chất với một hoặc nhiều yếu tố khác mà kết quả tác động đến đột cơ hoặc một hoặc nhiều thành phần của chúng. Trong một số phương án, sự điều biến làm tăng chức năng hoặc khả năng của một hoặc nhiều thành phần của đột cơ xương nhanh, bao gồm myosin, actin, tropomyosin, troponin C, troponin I, và troponin T của cơ xương nhanh, bao gồm các mảnh và đồng vị của nó. Sự điều biến có thể qua trung gian của bất kỳ cơ chế nào và ở bất kỳ mức độ sinh lý nào, ví dụ qua sự tạo ra sự nhạy cảm của đột cơ xương nhanh để co lại ở các nồng độ Ca^{2+} thấp hơn. Như được dùng trong bản mô tả, “hiệu quả” hoặc “hiệu quả cơ bắp” nghĩa là tỷ lệ của đầu ra của hoạt động cơ học với tổng hao phí trao đổi chất.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu trị liệu” hoặc “lượng hữu hiệu” đề cập đến lượng hợp chất đã bộc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả có khả năng điều trị hiệu quả, như được xác định dưới đây, khi được đưa vào cơ thể bệnh nhân cần điều trị. Lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có thể là lượng có khả năng điều trị bệnh phản ứng lại sự hoạt hoá cơ xương. Lượng hữu hiệu trị liệu sẽ thay đổi phụ thuộc vào, ví dụ, chủ thể và tình trạng bệnh được điều trị, trọng lượng và độ tuổi của chủ thể, tính nghiêm trọng của bệnh, hợp chất cụ thể, chế độ điều trị sau đó, thời điểm áp dụng, cách áp dụng và tương tự, tất cả chúng có thể được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực xác định dễ dàng. Lượng hữu hiệu trị liệu có thể được xác định qua thử nghiệm, ví dụ bằng cách thử nghiệm nồng độ máu chứa hoạt chất, hoặc về mặt lý thuyết, bằng cách tính toán tính khả dụng sinh học.

“Điều trị” (và các thuật ngữ liên quan) bao gồm bao gồm: (a) ngăn ngừa bệnh

hoặc các rối loạn (nghĩa là, làm cho các triệu chứng lâm sàng của bệnh hoặc các rối loạn không phát triển được); (b) ức chế bệnh hoặc các rối loạn; làm chậm hoặc ngăn chặn sự phát triển các triệu chứng lâm sàng của bệnh hoặc các rối loạn; và/hoặc (d)

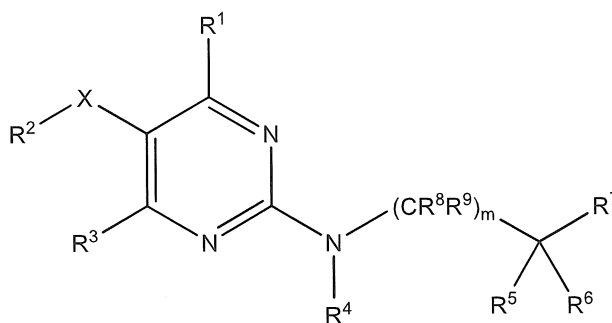
làm nhẹ bớt bệnh hoặc các rối loạn (nghĩa là, gây ra sự thoái trào của các triệu chứng lâm sàng). Thuật ngữ này bao gồm các tình trạng mà bệnh hoặc các rối loạn đã được thử nghiệm ở người bệnh, cũng như các tình trạng mà bệnh hoặc các rối loạn mà hiện nay chưa được thử nghiệm nhưng mong muốn được thử nghiệm. Thuật ngữ này bao gồm cả sự làm giảm hoặc ngăn ngừa hoàn toàn hoặc một phần tình trạng bệnh lý hoặc các rối loạn, và làm giảm hoàn toàn hoặc một phần các triệu chứng lâm sàng của bệnh hoặc các rối loạn. Do đó, các hợp chất đã mô tả và/hoặc bộc lộ trong bản mô tả có thể ngăn ngừa bệnh hoặc các rối loạn không trở nên tệ hơn, giúp kiểm soát bệnh hoặc các rối loạn, hoặc làm giảm hoặc chữa được bệnh hoặc các rối loạn. Khi được sử dụng theo cách phòng ngừa, các hợp chất đã bộc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả có thể ngăn ngừa bệnh hoặc các rối loạn phát triển hoặc làm giảm mức độ mà bệnh hoặc các rối loạn có thể phát triển.

Như sử dụng trong bản mô tả, “hiệu suất nội lực” của cơ nghĩa là thời gian hoạt động/thời gian chu kỳ và có thể tăng từ các đơn vị PoLo/thời gian chu kỳ dựa vào đặc tính của cơ. Hiệu suất nội lực có thể được điều chỉnh bằng cách thay đổi, ví dụ, tham số hoạt hoá trong suốt sự thay đổi độ dài chu kỳ, gồm có định giờ sự hoạt hoá (pha hoạt hoá) và giai đoạn hoạt hoá (chu kỳ làm việc)

"ATPaza" đề cập đến enzym thuỷ phân ATP. ATPaza gồm có các protein chứa các động cơ cấp phân tử như myosin ATPaza gồm có các protein chứa các động cơ cấp phân tử như myosin.

Như sử dụng trong bản mô tả, “liên kết chọn lọc hoặc “liên kết có chọn lọc” đề cập đến liên kết ưu tiên với protein đích trong một loại cơ hoặc sợi cơ khi chọn lựa với các loại khác. Ví dụ, hợp chất liên kết chọn lọc nếu hợp chất ưu tiên liên kết troponin C trong phức hợp troponin của sợi cơ xương nhanh hoặc đột cơ so với troponin C trong phức hợp troponin của sợi cơ chậm hoặc đột cơ hoặc với troponin C trong phức hợp troponin của cơ tim.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



Công thức I

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R¹ được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, CN, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C(O)OR^a, C(O)NR^bR^c, OR^a, NR^bR^c, C₆₋₁₀ aryl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

R² được chọn từ các nhóm C₃₋₈ xycloalkyl, C₃₋₈ xycloalkenyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 8 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh và NR^bR^c, trong đó mỗi nhóm C₃₋₈ xycloalkyl, C₃₋₈ xycloalkenyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 8 cạnh, C₆₋₁₀ aryl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, oxo, (CH₂)_nOR^a, (CH₂)_nOC(O)R^a, (CH₂)_nOC(O)OR^a, (CH₂)_nOC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, (CH₂)_nNR^dC(O)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(S)R^a, (CH₂)_nNR^dC(S)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dS(O)R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c, (CH₂)_nC(O)R^a, (CH₂)_nC(O)OR^a, (CH₂)_nC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nC(S)R^a, (CH₂)_nC(S)OR^a, (CH₂)_nC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nSR^a, (CH₂)_nS(O)R^a, (CH₂)_nSO₂R^a, (CH₂)_nSO₂NR^bR^c, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, (CH₂)_nC₃₋₈ xycloalkyl, (CH₂)_n heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, (CH₂)_nC₆₋₁₀ aryl và (CH₂)_n heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, (CH₂)_nC₃₋₈ xycloalkyl, (CH₂)_n heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, (CH₂)_nC₆₋₁₀ aryl và (CH₂)_nheteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế R^f;

R³ được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, CN, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C(O)OR^a, C(O)NR^bR^c, OR^a, NR^bR^c, C₆₋₁₀ aryl và heteroaryl có từ 5 đến 10

cạnh;

R^4 được chọn từ nguyên tử hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$ và SO_2R^a ;

mỗi R^5 và R^6 độc lập với nhau được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

hoặc hơn nữa, R^5 và R^6 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết vào tạo thành C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkenyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh hoặc heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 8 cạnh, mỗi chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

R^7 được chọn từ C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkenyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 8 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, mỗi chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c , $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a , $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkenyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 8 cạnh, C_{6-10} aryl, C_{7-11} aralkyl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkenyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 8 cạnh, C_{6-10} aryl, C_{7-11} aralkyl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế R^f ;

mỗi R^8 và R^9 , trong mỗi trường hợp, độc lập với nhau được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử halogen và C_{1-6} alkyl;

X được chọn từ một liên kết, $-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_pC(O)(CH_2)_{q-}$, $-(CH_2)_pO(CH_2)_{q-}$, $-(CH_2)_pS(CH_2)_{q-}$, $-(CH_2)_pNR^d(CH_2)_{q-}$, $-(CH_2)_pC(O)O(CH_2)_{q-}$, $-(CH_2)_pOC(O)(CH_2)_{q-}$, $-(CH_2)_pNR^dC(O)(CH_2)_{q-}$, $-(CH_2)_pC(O)NR^d(CH_2)_{q-}$, $-(CH_2)_pNR^dC(O)NR^d(CH_2)_{q-}$,

$-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^d\text{SO}_2(\text{CH}_2)_q-$, và $-(\text{CH}_2)_p\text{SO}_2\text{NR}^d(\text{CH}_2)_q-$;

hoặc hơn nữa, X , R^2 và R^3 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết vào, tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nitơ và lưu huỳnh, và tùy ý chứa một hoặc nhiều liên kết đôi, và tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế R^f ;

R^a , trong mỗi trường hợp, độc lập với nhau được chọn từ nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkenyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 8 cạnh, C_{6-10} aryl, C_{7-11} aralkyl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkenyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 8 cạnh, C_{6-10} aryl, C_{7-11} aralkyl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế R^f ;

R^b và R^c , trong mỗi trường hợp, độc lập với nhau được chọn từ nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkenyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 8 cạnh, C_{6-10} aryl, C_{7-11} aralkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, $C(O)R^g$, $C(O)OR^g$, $C(O)NR^iR^j$ và SO_2R^g , trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkenyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 8 cạnh, C_{6-10} aryl, C_{7-11} aralkyl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế R^f ;

R^d , trong mỗi trường hợp, độc lập với nhau được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-6} alkyl;

R^e , trong mỗi trường hợp, độc lập với nhau được chọn từ nguyên tử hydro, CN, OH, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

R^f , trong mỗi trường hợp, độc lập với nhau được chọn từ nguyên tử halogen, CN, OR^h , $OC(O)R^h$, $OC(O)OR^h$, $OC(O)NR^iR^j$, NR^iR^j , $NR^dC(O)R^h$, $NR^dC(O)OR^h$, $NR^dC(O)NR^iR^j$, $NR^dC(O)C(O)NR^iR^j$, $NR^dC(S)R^h$, $NR^dC(S)OR^h$, $NR^dC(S)NR^iR^j$, $NR^dC(NR^e)NR^iR^j$, $NR^dS(O)R^h$, $NR^dSO_2R^h$, $NR^dSO_2NR^iR^j$, $C(O)R^h$, $C(O)OR^h$, $C(O)NR^iR^j$, $C(S)R^h$, $C(S)OR^h$, $C(S)NR^iR^j$, $C(NR^e)NR^iR^j$, SR^h , $S(O)R^h$, SO_2R^h , $SO_2NR^iR^j$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8}

xycloalkenyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 8 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, C₇₋₁₁ aralkyl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₈ xycloalkyl, C₃₋₈ xycloalkenyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 8 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, C₇₋₁₁ aralkyl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế R^k;

hoặc hai phần tử thế R^f được liên kết với một nguyên tử cacbon đơn, cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai phần tử thế này liên kết vào, tạo thành nhóm được chọn từ carbonyl, C₃₋₈ xycloalkyl và heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh;

R^g, trong mỗi trường hợp, độc lập với nhau được chọn từ C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, phenyl, naphthyl, và C₇₋₁₁ aralkyl, mỗi chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, OH, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl và C₁₋₆ haloalkyl;

R^h, trong mỗi trường hợp, độc lập với nhau được chọn từ nguyên tử hydro, nhóm C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₈ xycloalkyl, C₃₋₈ xycloalkenyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 8 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, C₇₋₁₁ aralkyl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₈ xycloalkyl, C₃₋₈ xycloalkenyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 8 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, C₇₋₁₁ aralkyl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế R^k;

Rⁱ và R^j, trong mỗi trường hợp, độc lập với nhau được chọn từ nguyên tử hydro, nhóm C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₈ xycloalkyl, C₃₋₈ xycloalkenyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 8 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, C₇₋₁₁ aralkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, C(O)R^g, và C(O)OR^g, trong đó mỗi C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₈ xycloalkyl, C₃₋₈ xycloalkenyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 8 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, C₇₋₁₁ aralkyl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, OH, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl và C₁₋₆ haloalkyl;

R^k, trong mỗi trường hợp, độc lập với nhau được chọn từ nguyên tử halogen, CN, OH, C₁₋₆ alkoxy, NH₂, NH(C₁₋₆ alkyl), N(C₁₋₆ alkyl)₂, NHC(O)C₁₋₆ alkyl, NHC(O)C₇₋₁₁ aralkyl, NHC(O)OC₁₋₆ alkyl, NHC(O)OC₇₋₁₁ aralkyl, OC(O)C₁₋₆ alkyl,

OC(O)C₇₋₁₁ aralkyl, OC(O)OC₁₋₆ alkyl, OC(O)OC₇₋₁₁ aralkyl, C(O)C₁₋₆ alkyl, C(O)C₇₋₁₁ aralkyl, C(O)OC₁₋₆ alkyl, C(O)OC₇₋₁₁ aralkyl, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, và C₂₋₆ alkynyl, trong đó mỗi phần tử thế C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, và C₇₋₁₁ aralkyl tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn từ OH, C₁₋₆ alkoxy, NH₂, NH(C₁₋₆ alkyl), N(C₁₋₆ alkyl)₂, NHC(O)C₁₋₆ alkyl, NHC(O)C₇₋₁₁ aralkyl, NHC(O)OC₁₋₆ alkyl, và NHC(O)OC₇₋₁₁ aralkyl;

hoặc hai phần tử thế R^k được liên kết với một nguyên tử cacbon đơn, cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai phần tử thế này liên kết vào, tạo thành nhóm carbonyl;

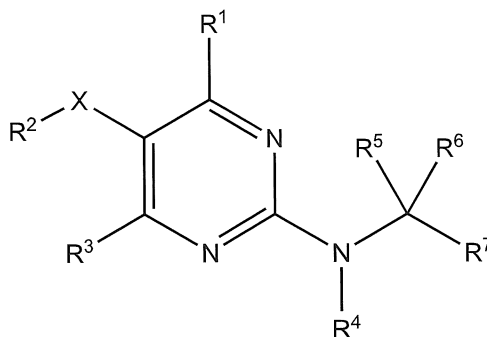
m là 0, 1 hoặc 2;

n, trong mỗi trường hợp, độc lập với nhau là 0, 1 hoặc 2;

p là 0, 1 hoặc 2; và

q là 0, 1 hoặc 2.

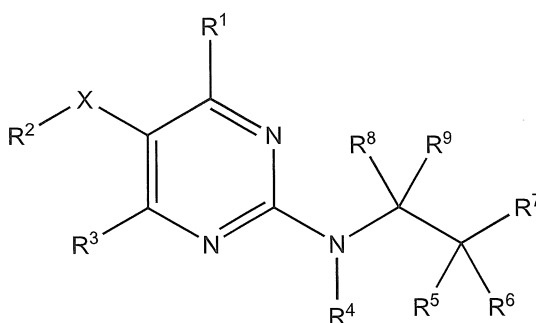
Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, m là 0, nghĩa là hợp chất có công thức II, hoặc muối được dụng của nó:



công thức II

trong đó R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ và X như được xác định trong bản mô tả.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, m là 1, nghĩa là hợp chất có công thức III, hoặc muối được dụng của nó:



công thức III

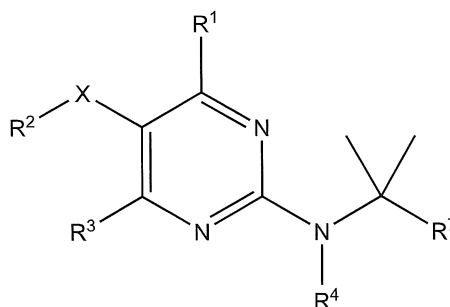
trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 và X như được xác định trong bản mô tả.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II hoặc III, một trong số R^5 và R^6 là nguyên tử hydro và nhóm khác là C_{1-6} alkyl.

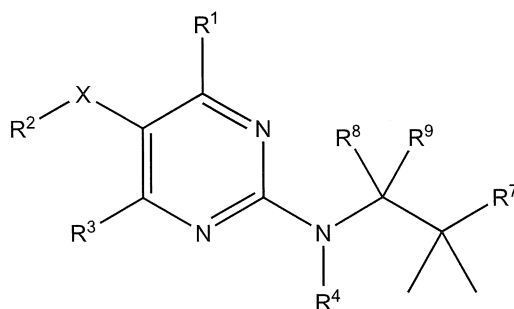
Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II hoặc III, mỗi R^5 và R^6 độc lập với nhau là C_{1-6} alkyl.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II hoặc III, mỗi R^5 và R^6 là metyl.

Trong một số phương án, các hợp chất có công thức IV(a) hoặc IV(b), hoặc muối được dụng của nó:



công thức IV(a)



công thức IV(b)

trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 và X như được xác định trong bản mô tả.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II hoặc III, R^5 và R^6 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết vào tạo thành C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkenyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh hoặc heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 8 cạnh, mỗi chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II hoặc III, R^5 và R^6 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết vào, tạo thành C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II hoặc III, R^5 và R^6 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết vào, tạo thành xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl, mỗi chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl.

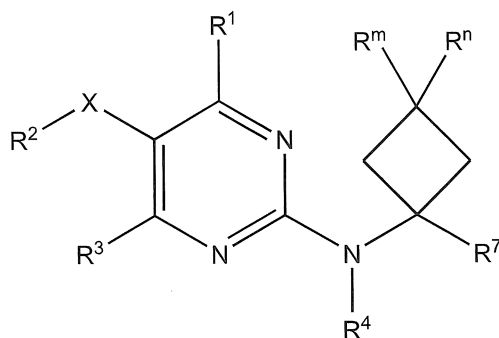
Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II hoặc III, R^5 và R^6 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết vào, tạo thành xyclobutyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II hoặc III, R^5 và R^6 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết vào, tạo thành xyclobutyl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl, trong đó phần tử thế này và R^7 có cấu hình *trans* so với nhau ở trong vòng xyclobutyl.

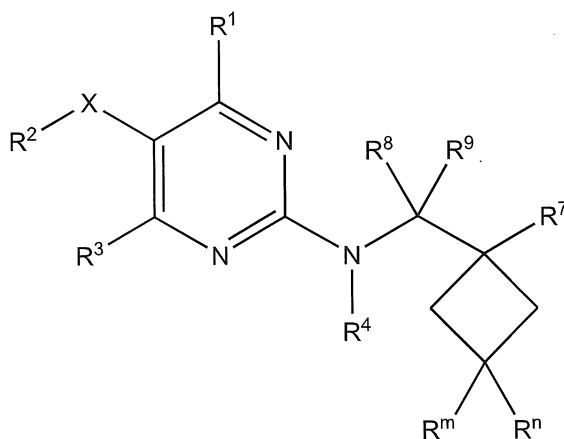
Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II hoặc III, R^5 và R^6 , cùng

với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết vào, tạo thành xyclobutyl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, oxo, OR^a, OC(O)R^a, OC(O)OR^a, NR^bR^c, C(O)R^a, C(O)OR^a, C(O)NR^bR^c, S(O)R^a, SO₂R^a, SO₂NR^bR^c, C₁₋₆ alkyl và C₁₋₆ haloalkyl, trong đó phần tử thế này và R⁷ có cấu hình *cis* so với nhau ở trong vòng xyclobutyl.

Trong một số phương án, các hợp chất có công thức V(a) hoặc V(b), hoặc muối được dùng của nó:



công thức V(a)



công thức V(b)

trong đó R^m và Rⁿ độc lập với nhau được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử halogen và C₁₋₆ alkyl, và R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹ và X như được xác định trong bản mô tả.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức V(a) hoặc V(b), mỗi R^m và Rⁿ là nguyên tử hydro.

Trong một số phương án các hợp chất có công thức V(a) hoặc V(b), mỗi R^m và Rⁿ là nguyên tử halogen.

Trong một số phương án các hợp chất có công thức V(a) hoặc V(b), mỗi R^m và R^n là nguyên tử flo.

Trong một số phương án, các hợp chất có công thức V(a) hoặc V(b), một trong số R^m và R^n là nguyên tử hydro và nhóm còn lại là nguyên tử halogen. Trong một số phương án về các hợp chất này, nguyên tử halogen và R^7 có cấu hình *trans* so với nhau ở trong vòng xyclobutyl. Trong một số phương án về các hợp chất này, nguyên tử halogen và R^7 có cấu hình *cis* so với nhau ở trong vòng xyclobutyl.

Trong một số phương án, các hợp chất có công thức V(a) hoặc V(b), một trong số R^m và R^n là nguyên tử hydro và nhóm còn lại là nguyên tử flo. Trong một số phương án về các hợp chất này, flo và R^7 có cấu hình *trans* so với nhau ở trong vòng xyclobutyl. Trong một số phương án về các hợp chất này, nguyên tử flo và R^7 có cấu hình *cis* so với nhau ở trong vòng xyclobutyl.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II hoặc III, R^5 và R^6 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết vào, tạo thành heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, mỗi chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II hoặc III, R^5 và R^6 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết vào, tạo thành ziridin, azetidin, pyrrolidin, oxiran, oxetan hoặc tetrahydrofuran, mỗi chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II hoặc III, mỗi R^5 và R^6 are độc lập với nhau là C_{1-6} alkyl, hoặc R^5 và R^6 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết vào tạo thành C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkenyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh hoặc heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 8 cạnh, mỗi chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II hoặc III, mỗi R^5 và R^6 là methyl, hoặc R^5 và R^6 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết vào tạo thành C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkenyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh hoặc heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 8 cạnh, mỗi chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II hoặc III, mỗi R^5 và R^6 độc lập với nhau là C_{1-6} alkyl, hoặc R^5 và R^6 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết vào, tạo thành xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl, mỗi chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl.

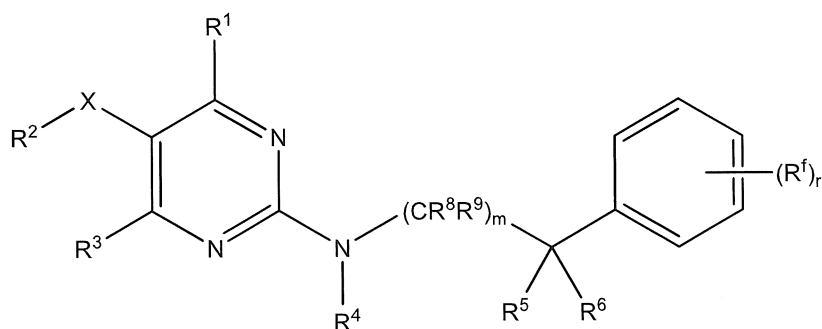
Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II hoặc III, mỗi R^5 và R^6 là methyl, hoặc R^5 và R^6 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết vào, tạo thành xyclobutyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) hoặc V(b), R^7 được chọn từ C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkenyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 8 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, mỗi chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c , $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a , $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkenyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 8 cạnh, C_{6-10} aryl, C_{7-11} aralkyl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkenyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 8 cạnh.

8 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, C₇₋₁₁ aralkyl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế R^f.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) hoặc V(b), R⁷ là phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, oxo, OR^a, OC(O)R^a, OC(O)OR^a, OC(O)NR^bR^c, NR^bR^c, NR^dC(O)R^a, NR^dC(O)OR^a, NR^dC(O)NR^bR^c, NR^dC(O)C(O)NR^bR^c, NR^dC(S)R^a, NR^dC(S)OR^a, NR^dC(S)NR^bR^c, NR^dC(NR^e)NR^bR^c, NR^dS(O)R^a, NR^dSO₂R^a, NR^dSO₂NR^bR^c, C(O)R^a, C(O)OR^a, C(O)NR^bR^c, C(S)R^a, C(S)OR^a, C(S)NR^bR^c, C(NR^e)NR^bR^c, SR^a, S(O)R^a, SO₂R^a, SO₂NR^bR^c, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₈ xycloalkyl, C₃₋₈ xycloalkenyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 8 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, C₇₋₁₁ aralkyl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₈ xycloalkyl, C₃₋₈ xycloalkenyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 8 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, C₇₋₁₁ aralkyl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế R^f.

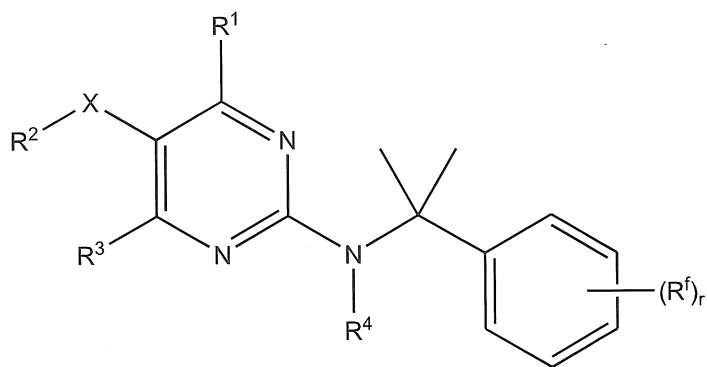
Trong một số phương án, các hợp chất có công thức VI, hoặc muối được dụng của nó:



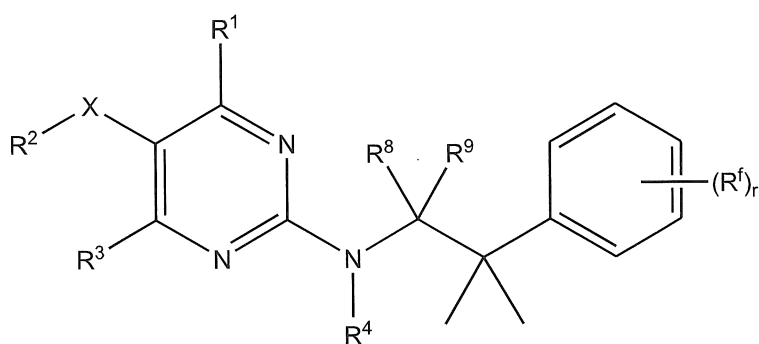
công thức VI

trong đó r là 0, 1, 2, 3 hoặc 4, và R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R⁹, R^f, X và m như được xác định trong bản mô tả.

Trong một số phương án, các hợp chất có công thức VII(a) hoặc VII(b), hoặc muối được dụng của nó:



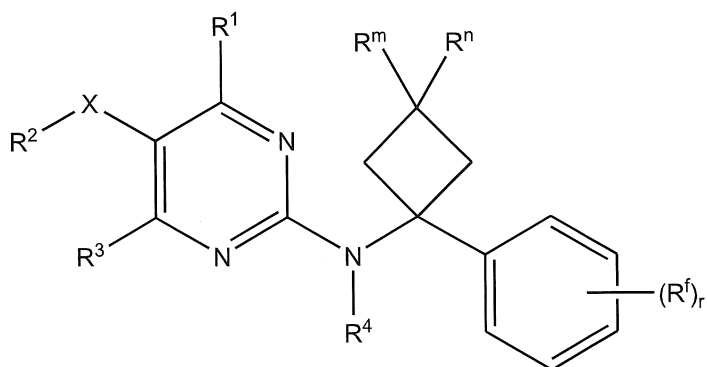
công thức VII(a)



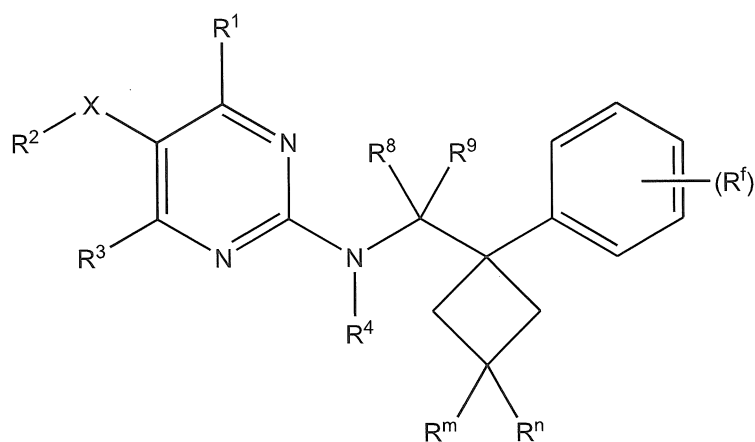
công thức VII(b)

trong đó r là 0, 1, 2, 3 hoặc 4, và R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^9 , R^f và X như được xác định trong bản mô tả.

Trong một số phương án, các hợp chất có công thức VIII(a) hoặc VIII(b), hoặc muối được dụng của nó:



công thức VIII(a)



công thức VIII(b)

trong đó R^m và R^n độc lập với nhau được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử halogen và C_{1-6} alkyl; r là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; và R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^9 , R^f và X như được xác định trong bản mô tả.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức VIII(a) hoặc VIII(b), mỗi R^m và R^n là nguyên tử hydro.

Trong một số phương án các hợp chất có công thức VIII(a) hoặc VIII(b), mỗi R^m và R^n là nguyên tử halogen.

Trong một số phương án các hợp chất có công thức VIII(a) hoặc VIII(b), mỗi R^m và R^n là nguyên tử flo.

Trong một số phương án các hợp chất có công thức VIII(a) hoặc VIII(b), một trong các nhóm R^m và R^n là nguyên tử hydro và nhóm còn lại là nguyên tử halogen. Trong một số phương án về các hợp chất này, nguyên tử halogen và vòng phenyl có cấu hình *trans* so với nhau ở trong vòng xyclobutyl. Trong một số phương án về các hợp chất này, nguyên tử halogen và vòng phenyl có cấu hình *cis* so với nhau ở trong vòng xyclobutyl.

Trong một số phương án các hợp chất có công thức VIII(a) hoặc VIII(b), một trong các nhóm R^m và R^n là nguyên tử hydro và nhóm còn lại là nguyên tử flo. Trong một số phương án về các hợp chất này, nguyên tử flo và vòng phenyl có cấu hình *trans* so với nhau ở trong vòng xyclobutyl. Trong một số phương án về các hợp chất này, nguyên tử flo và vòng phenyl có cấu hình *cis* so với nhau ở trong vòng xyclobutyl.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a)

hoặc V(b), R^7 được chọn từ phenyl, 2-flophenyl, 3-flophenyl, 2, 4-diflophenyl, 3,4-diflophenyl, 3,5-diflophenyl, 4-flophenyl, 2-clophenyl, 3-clophenyl, 4-clophenyl, 2, 4-diclophenyl, 3,4-diclophenyl, 3,5-diclophenyl, 2-metylphenyl, 3-metylphenyl, 2, 4-dimetylphenyl, 3,4-dimetylphenyl, 3,5-dimetylphenyl, 2-(hydroxymetyl)phenyl, 3-(hydroxymetyl)phenyl, 4-(hydroxymetyl)phenyl, 2-(aminometyl)phenyl, 3-(aminometyl)phenyl, 4-(aminometyl)phenyl, 2-phenol, 3-phenol, 4-phenol, 2-metoxyphephenyl, 3-metoxyphephenyl, 4-metoxyphephenyl, 2-diflometoxyphephenyl, 3-diflometoxyphephenyl, 4-diflometoxyphephenyl, 2-triflometoxyphephenyl, 3-triflometoxyphephenyl, 4-triflometoxyphephenyl, 2-xyanophenyl, 3-xyanophenyl, 4-xyanophenyl, 2-benzamin, 3-benzamit, 4-benzamit, N-mehtyl-2-benzamin, N-metyl-3-benzamit, N-metyl-4-benzamit, N,N-dimetyl-2-benzamin, N,N-dimetyl-3-benzamit, và N,N-dimetyl-4-benzamit.

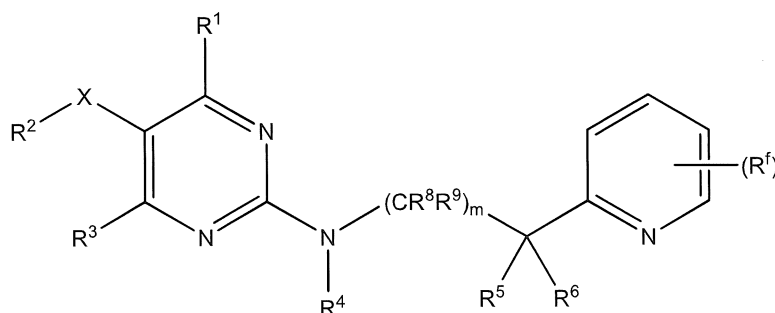
Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) hoặc V(b), R^7 là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c , $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a , $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkenyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 8 cạnh, C_{6-10} aryl, C_{7-11} aralkyl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkenyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 8 cạnh, C_{6-10} aryl, C_{7-11} aralkyl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế R^f .

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) hoặc V(b), R^7 là pyrityl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c , $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$,

$C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a , $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkenyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 8 cạnh, C_{6-10} aryl, C_{7-11} aralkyl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkenyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 8 cạnh, C_{6-10} aryl, C_{7-11} aralkyl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế R^f .

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) hoặc V(b), R^7 được chọn từ 2-pyridyl, 3-pyridyl và 4-pyridyl, mỗi chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c , $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a , $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkenyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 6 cạnh, phenyl, naphtyl, C_{7-11} aralkyl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkenyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 8 cạnh, C_{6-10} aryl, C_{7-11} aralkyl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế R^f .

Trong một số phương án, các hợp chất có công thức IX, hoặc muối được dụng của nó:

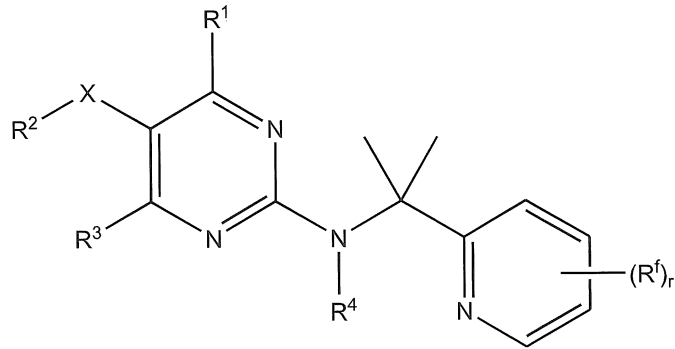


công thức IX

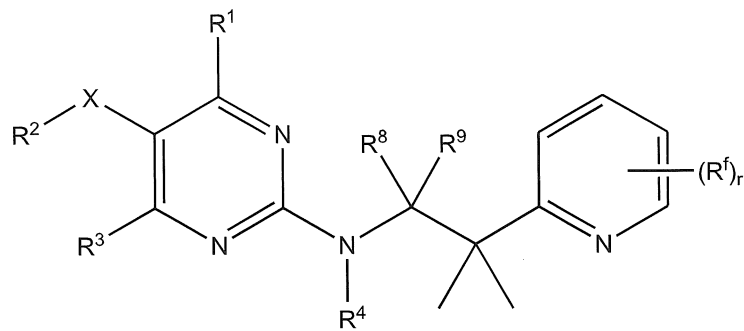
trong đó r là 0, 1, 2, 3 hoặc 4, và R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^f , X và m như được

xác định trong bản mô tả.

Trong một số phương án, các hợp chất có công thức X(a) hoặc X(b), hoặc muối được dụng của nó:



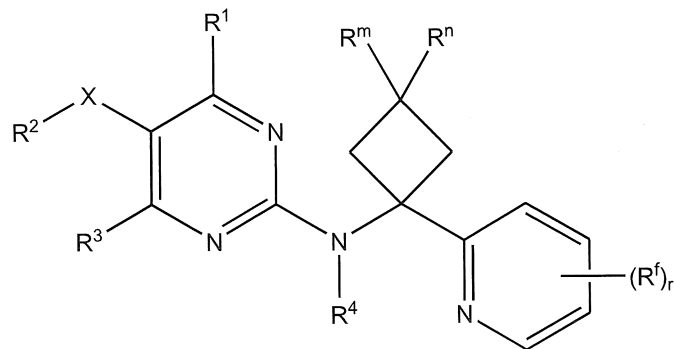
công thức X(a)



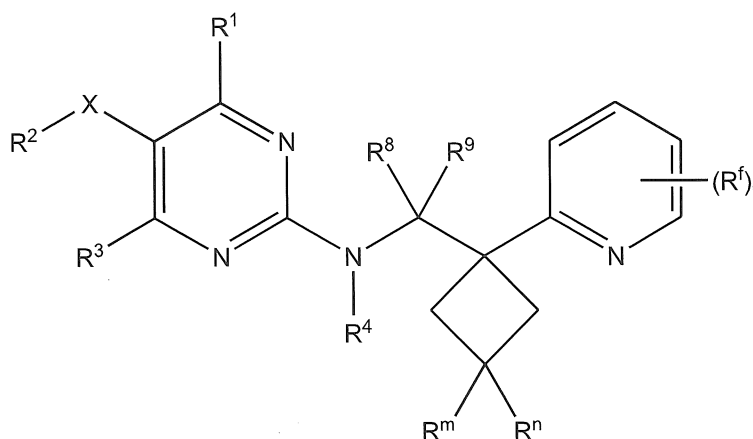
công thức X(b)

trong đó r là 0, 1, 2, 3 hoặc 4, và R¹, R², R³, R⁴, R⁸, R⁹, R^f và X như được xác định trong bản mô tả.

Trong một số phương án, các hợp chất có công thức XI(a) hoặc XI(b), hoặc muối được dụng của nó:



công thức XI(a)



công thức XI(b)

trong đó R^m và R^n độc lập với nhau được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử halogen và C_{1-6} alkyl; r là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; và R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^9 , R^f và X như được xác định trong bản mô tả.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức XI(a) hoặc XI(b), mỗi R^m và R^n là nguyên tử hydro.

Trong một số phương án các hợp chất có công thức XI(a) hoặc XI(b), mỗi R^m và R^n là nguyên tử halogen.

Trong một số phương án các hợp chất có công thức XI(a) hoặc XI(b), mỗi R^m và R^n là nguyên tử flo.

Trong một số phương án các hợp chất có công thức XI(a) hoặc XI(b), một trong các nhóm R^m và R^n là nguyên tử hydro và nhóm còn lại là nguyên tử halogen. Trong một số phương án về các hợp chất này, nguyên tử halogen và vòng pyridyl có cấu hình *trans* so với nhau ở trong vòng xyclobutyl. Trong một số phương án về các hợp chất này, nguyên tử halogen và vòng pyridyl có cấu hình *cis* so với nhau ở trong vòng xyclobutyl.

Trong một số phương án các hợp chất có công thức XI(a) hoặc XI(b), một trong các nhóm R^m và R^n là nguyên tử hydro và nhóm còn lại là nguyên tử flo. Trong một số phương án về các hợp chất này, nguyên tử flo và vòng pyridyl có cấu hình *trans* so với nhau ở trong vòng xyclobutyl. Trong một số phương án về các hợp chất này, nguyên tử flo và vòng pyridyl có cấu hình *cis* so với nhau ở trong vòng xyclobutyl.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a)

hoặc V(b), R^7 được chọn từ pyrit-2-yl, 3-flo-pyrit-2-yl, 4-flo-pyrit-2-yl, 5-flo-pyrit-2-yl, 6-flo-pyrit-2-yl, 3-clo-pyrit-2-yl, 4-clo-pyrit-2-yl, 5-clo-pyrit-2-yl, 6-clo-pyrit-2-yl, 3-xyano-pyrit-2-yl, 4-xyano-pyrit-2-yl, 5-xyano-pyrit-2-yl, 6-xyano-pyrit-2-yl, 3-metyl-pyrit-2-yl, 4-metyl-pyrit-2-yl, 5-metyl-pyrit-2-yl, 6-metyl-pyrit-2-yl, 3-diflometyl-pyrit-2-yl, 4-diflometyl-pyrit-2-yl, 5-diflometyl-pyrit-2-yl, 6-diflometyl-pyrit-2-yl, 3-triflometyl-pyrit-2-yl, 4-triflometyl-pyrit-2-yl, 5-triflometyl-pyrit-2-yl, 6-triflometyl-pyrit-2-yl, 3-hydroxymetyl-pyrit-2-yl, 4-hydroxymetyl-pyrit-2-yl, 5-hydroxymetyl-pyrit-2-yl, 6-hydroxymetyl-pyrit-2-yl, 3-aminometyl-pyrit-2-yl, 4-aminometyl-pyrit-2-yl, 5-aminometyl-pyrit-2-yl, 6-aminometyl-pyrit-2-yl, 3-hydroxy-pyrit-2-yl, 4-hydroxy-pyrit-2-yl, 5-hydroxy-pyrit-2-yl, 6-hydroxy-pyrit-2-yl, 3-metoxi-pyrit-2-yl, 4-metoxi-pyrit-2-yl, 5-metoxi-pyrit-2-yl, 6-metoxi-pyrit-2-yl, 3-diflometoxi-pyrit-2-yl, 4-diflometoxi-pyrit-2-yl, 5-diflometoxi-pyrit-2-yl, 6-diflometoxi-pyrit-2-yl, 3-triflometoxi-pyrit-2-yl, 4-triflometoxi-pyrit-2-yl, 5-triflometoxi-pyrit-2-yl, 6-triflometoxi-pyrit-2-yl, 3-metylthio-pyrit-2-yl, 4-metylthio-pyrit-2-yl, 5-metylthio-pyrit-2-yl, 6-metylthio-pyrit-2-yl, 3-carboxamit-pyrit-2-yl, 4-carboxamit-pyrit-2-yl, 5-carboxamit-pyrit-2-yl, 6-carboxamit-pyrit-2-yl và 3-flo-6-metyl-pyrit-2-yl.

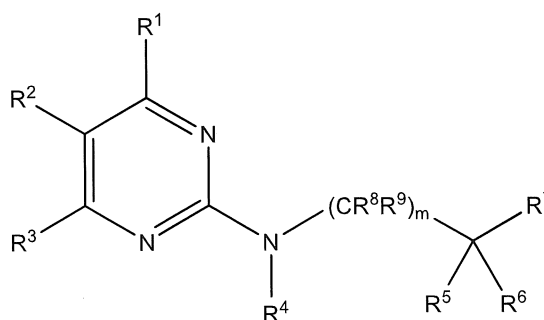
Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) hoặc V(b), R^7 được chọn từ pyrit-3-yl, 2-flo-pyrit-3-yl, 4-flo-pyrit-3-yl, 5-flo-pyrit-3-yl, 6-flo-pyrit-3-yl, 2-clo-pyrit-3-yl, 4-clo-pyrit-3-yl, 5-clo-pyrit-3-yl, 6-clo-pyrit-3-yl, 2-xyano-pyrit-3-yl, 4-xyano-pyrit-3-yl, 5-xyano-pyrit-3-yl, 6-xyano-pyrit-3-yl, 2-metyl-pyrit-3-yl, 4-metyl-pyrit-3-yl, 5-metyl-pyrit-3-yl, 6-metyl-pyrit-3-yl, 2-diflometyl-pyrit-3-yl, 4-diflometyl-pyrit-3-yl, 5-diflometyl-pyrit-3-yl, 6-diflometyl-pyrit-3-yl, 2-triflometyl-pyrit-3-yl, 4-triflometyl-pyrit-3-yl, 5-triflometyl-pyrit-3-yl, 6-triflometyl-pyrit-3-yl, 2-hydroxymetyl-pyrit-3-yl, 4-hydroxymetyl-pyrit-3-yl, 5-hydroxymetyl-pyrit-3-yl, 6-hydroxymetyl-pyrit-3-yl, 2-aminometyl-pyrit-3-yl, 4-aminometyl-pyrit-3-yl, 5-aminometyl-pyrit-3-yl, 6-aminometyl-pyrit-3-yl, 2-hydroxy-pyrit-3-yl, 4-hydroxy-pyrit-3-yl, 5-hydroxy-pyrit-3-yl, 6-hydroxy-pyrit-3-yl, 2-metoxi-pyrit-3-yl, 4-metoxi-pyrit-3-yl, 5-metoxi-pyrit-3-yl, 6-metoxi-pyrit-3-yl, 2-diflometoxi-pyrit-3-yl, 4-diflometoxi-pyrit-3-yl, 5-diflometoxi-pyrit-3-yl, 6-diflometoxi-pyrit-3-yl, 2-triflometoxi-pyrit-3-yl, 4-triflometoxi-pyrit-3-yl, 5-triflometoxi-pyrit-3-yl, 6-triflometoxi-pyrit-3-yl, 2-metylthio-pyrit-3-yl,

4-methylthio-pyrit-3-yl, 5-methylthio-pyrit-3-yl, 6-methylthio-pyrit-3-yl, 2-carboxamit-pyrit-3-yl, 4-carboxamit-pyrit-3-yl, 5- carboxamit-pyrit-3-yl và 6- carboxamit-pyrit-3-yl.

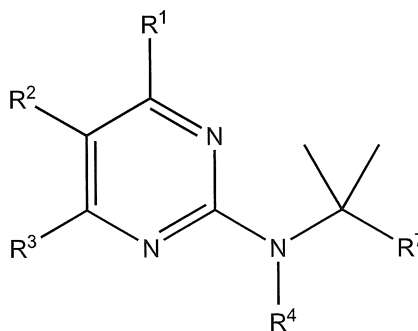
Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) hoặc XI(b), X được chọn từ một liên kết, $-(CH_2)_p$ -, $-(CH_2)_pC(O)(CH_2)_{q-}$ -, $-(CH_2)_pO(CH_2)_{q-}$ -, $-(CH_2)_pS(CH_2)_{q-}$ -, $-(CH_2)_pNR^d(CH_2)_{q-}$ -, $-(CH_2)_pC(O)O(CH_2)_{q-}$ -, $-(CH_2)_pOC(O)(CH_2)_{q-}$ -, $-(CH_2)_pNR^dC(O)(CH_2)_{q-}$ -, $-(CH_2)_pC(O)NR^d(CH_2)_{q-}$ -, $-(CH_2)_pNR^dC(O)NR^d(CH_2)_{q-}$ -, $-(CH_2)_pNR^dSO_2(CH_2)_{q-}$ và $-(CH_2)_pSO_2NR^d(CH_2)_{q-}$.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) hoặc XI(b), X là một liên kết.

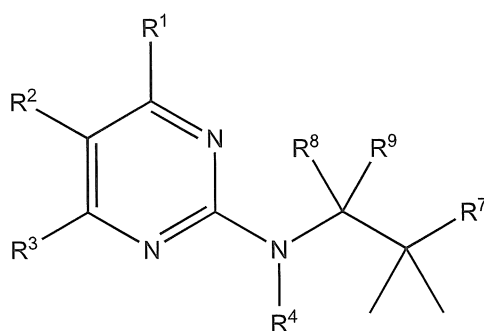
Trong một số phương án, hợp chất có công thức XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) hoặc XII(o), hoặc muối được dụng của nó:



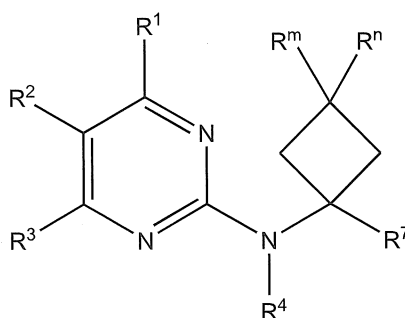
công thức XII(a)



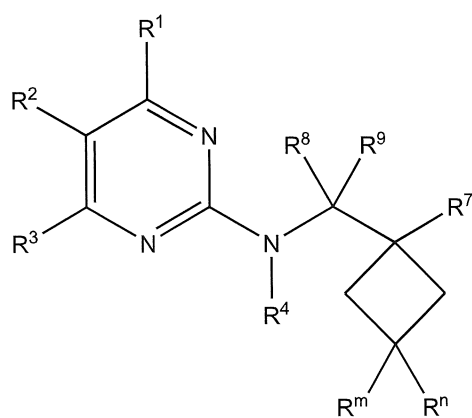
công thức XII(b)



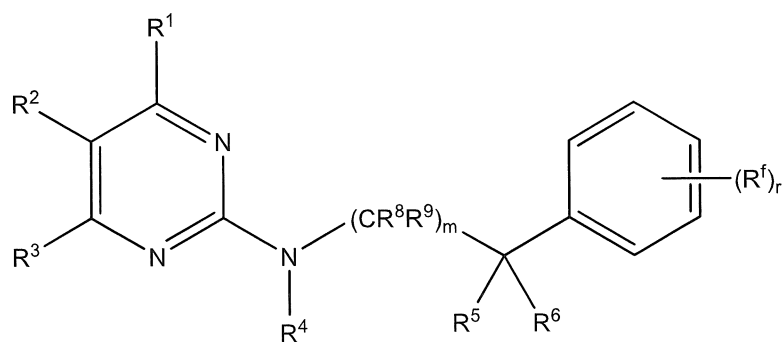
công thức XII(c)



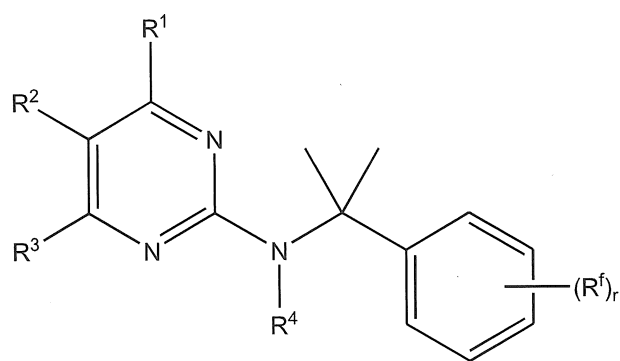
công thức XII(d)



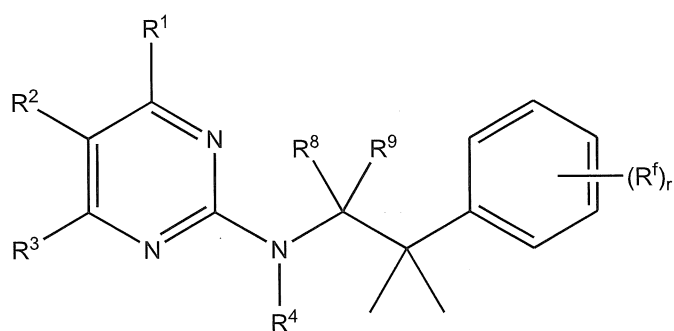
công thức XII(e)



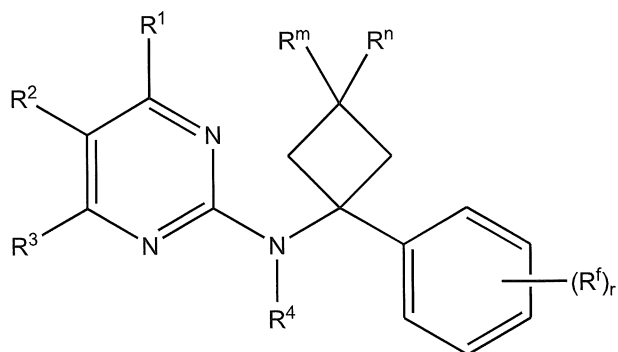
công thức XII(f)



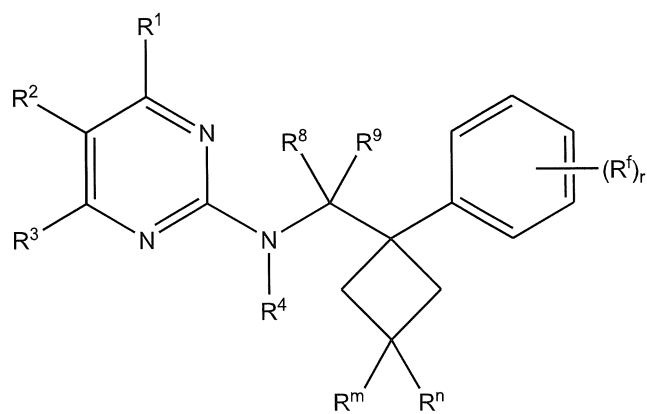
công thức XII(g)



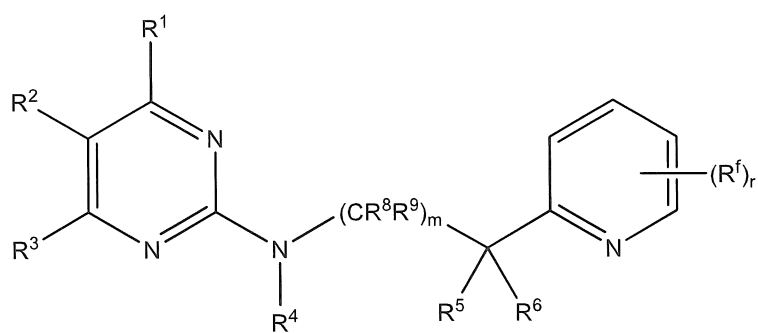
công thức XII(h)



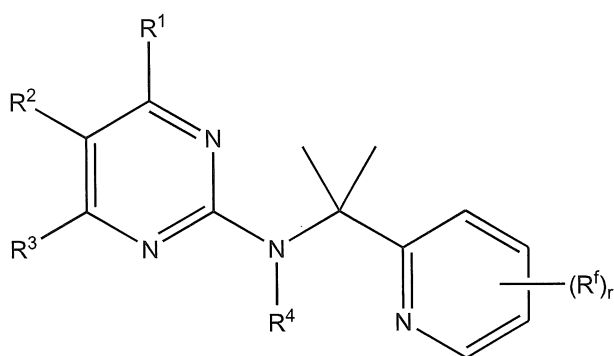
công thức XII(i)



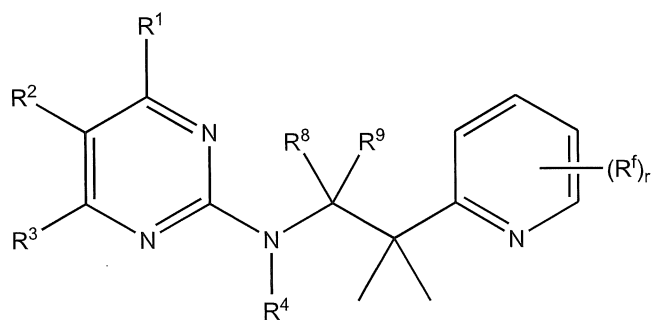
công thức XII(j)



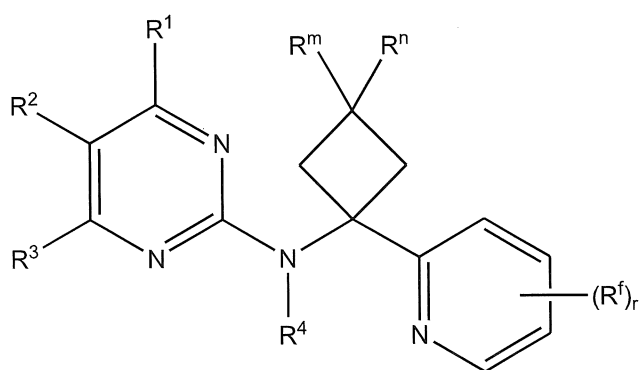
công thức XII(k)



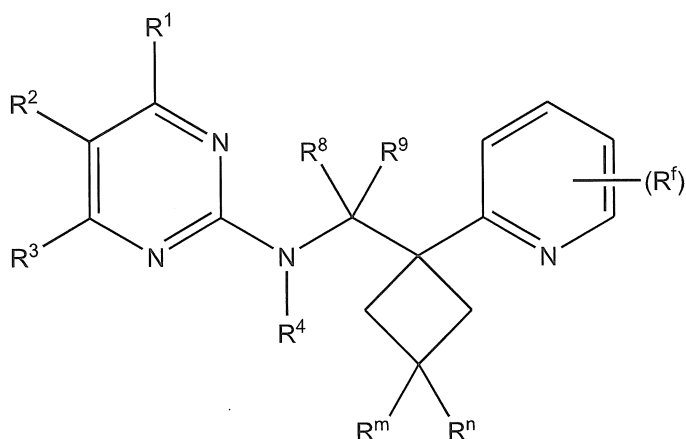
công thức XII(l)



công thức XII(m)



công thức XII(n)



công thức XII(o)

trong đó $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^f, R^m, R^n$, m và r như được xác định trong bản mô tả.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) hoặc XI(b), X là -O-.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) hoặc XI(b), X được chọn từ -CH₂O- và -OCH₂-.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) hoặc XI(b), X là -NR^d-.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) hoặc XI(b), X được chọn từ -CH₂NR^d- và -NR^dCH₂-.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) hoặc XI(b), X được chọn từ -NR^dC(O)- và -C(O)NR^d-.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) hoặc XI(b), X được chọn từ -CH₂NR^dC(O)- và -C(O)NR^dCH₂-.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m),

XII(n) hoặc XII(o), R^2 được chọn từ C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkenyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 8 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, mỗi chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, oxo, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $(CH_2)_nC_{3-8}$ xycloalkyl, $(CH_2)_nheteroxycloalkyl$ có từ 3 đến 8 cạnh, $(CH_2)_nphenyl$, $(CH_2)_nnaphtyl$ và $(CH_2)_nheteroaryl$ có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $(CH_2)_nC_{3-8}$ xycloalkyl, $(CH_2)_nheteroxycloalkyl$ có từ 3 đến 8 cạnh, $(CH_2)_nphenyl$, $(CH_2)_nnaphtyl$ và $(CH_2)_nheteroaryl$ có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế R^f .

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) hoặc XII(o), R^2 là phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $(CH_2)_nC_{3-8}$ xycloalkyl, $(CH_2)_nheteroxycloalkyl$ có từ 3 đến 8 cạnh, $(CH_2)_nphenyl$, $(CH_2)_nnaphtyl$ và $(CH_2)_nheteroaryl$ có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $(CH_2)_nC_{3-8}$ xycloalkyl, $(CH_2)_nheteroxycloalkyl$ có từ 3 đến 8 cạnh, $(CH_2)_nphenyl$, $(CH_2)_nnaphtyl$ và $(CH_2)_nheteroaryl$ có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế

bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể R^f .

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) hoặc XII(o), R^2 là phenyl được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, CN, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $(CH_2)_nC_{3-8}$ xycloalkyl, $(CH_2)_nheteroxycloalkyl$ có từ 3 đến 8 cạnh, $(CH_2)_nphenyl$, $(CH_2)_nnaphtyl$ và $(CH_2)_nheteroaryl$ có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $(CH_2)_nC_{3-8}$ xycloalkyl, $(CH_2)_nheteroxycloalkyl$ có từ 3 đến 8 cạnh, $(CH_2)_nphenyl$, $(CH_2)_nnaphtyl$ và $(CH_2)_nheteroaryl$ có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể R^f ; trong đó ít nhất một phần tử thể được liên kết vào ở vị trí *meta*.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) hoặc XII(o), R^2 là phenyl được thế bằng phần tử thể được chọn từ $(CH_2)_nC(O)OR^a$ và $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$; và tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể bổ sung được chọn từ nguyên tử halogen, CN, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$,

$(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ xycloalkyl, $(\text{CH}_2)_n\text{heteroxycloalkyl}$ có từ 3 đến 8 cạnh, $(\text{CH}_2)_n\text{phenyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{naphthyl}$ và $(\text{CH}_2)_n\text{heteroaryl}$ có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ xycloalkyl, $(\text{CH}_2)_n\text{heteroxycloalkyl}$ có từ 3 đến 8 cạnh, $(\text{CH}_2)_n\text{phenyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{naphthyl}$ và $(\text{CH}_2)_n\text{heteroaryl}$ có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế R^f .

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) hoặc XII(o), R^2 là phenyl được thế bằng phần tử thế được chọn từ $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ alkyl, $\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-6}$ alkyl và $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})_2$; và tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế bổ sung được chọn từ nguyên tử halogen, C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) hoặc XII(o), R^2 là phenyl được thế ở vị trí *meta* so với phần tử thế được chọn từ $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ và $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$; và tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế bổ sung được chọn từ nguyên tử halogen, CN, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ xycloalkyl, $(\text{CH}_2)_n\text{heteroxycloalkyl}$ có từ 3 đến 8 cạnh, $(\text{CH}_2)_n\text{phenyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{naphthyl}$ và $(\text{CH}_2)_n\text{heteroaryl}$ có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ xycloalkyl, $(\text{CH}_2)_n\text{heteroxycloalkyl}$ có từ 3 đến 8 cạnh, $(\text{CH}_2)_n\text{phenyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{naphthyl}$ và $(\text{CH}_2)_n\text{heteroaryl}$ có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế R^f .

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) hoặc XII(o), R^2 là phenyl được thế ở vị trí *meta* so với phần tử thế được chọn từ $(CH_2)_n C(O)OR^a$ và $(CH_2)_n C(O)NR^b R^c$, và tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế bổ sung được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, CN, C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) hoặc XII(o), R^2 là phenyl được thế ở vị trí *meta* so với phần tử thế được chọn từ $C(O)OH$, $C(O)NH_2$, $C(O)OC_{1-6}$ alkyl, $C(O)NHC_{1-6}$ alkyl và $C(O)N(C_{1-6} alkyl)_2$; và tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế bổ sung được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, CN, C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) hoặc XII(o), R^2 là phenyl được thế bằng $(CH_2)_n NR^d C(O)R^a$, trong đó R^a là C_{1-6} alkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, mỗi chúng tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, oxo, $(CH_2)_n OR^a$, $(CH_2)_n OC(O)R^a$, $(CH_2)_n OC(O)OR^a$, $(CH_2)_n OC(O)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d C(O)R^a$, $(CH_2)_n NR^d C(O)OR^a$, $(CH_2)_n NR^d C(O)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d C(O)C(O)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d C(S)R^a$, $(CH_2)_n NR^d C(S)OR^a$, $(CH_2)_n NR^d C(S)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d C(NR^e)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d S(O)R^a$, $(CH_2)_n NR^d SO_2 R^a$, $(CH_2)_n NR^d SO_2 NR^b R^c$, $(CH_2)_n C(O)R^a$, $(CH_2)_n C(O)OR^a$, $(CH_2)_n C(O)NR^b R^c$, $(CH_2)_n C(S)R^a$, $(CH_2)_n C(S)OR^a$, $(CH_2)_n C(S)NR^b R^c$, $(CH_2)_n C(NR^e)NR^b R^c$, $(CH_2)_n SR^a$, $(CH_2)_n S(O)R^a$, $(CH_2)_n SO_2 R^a$, $(CH_2)_n SO_2 NR^b R^c$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $(CH_2)_n C_{3-8}$ xycloalkyl, $(CH_2)_n$ heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, $(CH_2)_n$ phenyl, $(CH_2)_n$ naphthyl và $(CH_2)_n$ heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh; và tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế bổ sung được chọn từ nguyên tử halogen, CN, $(CH_2)_n OR^a$, $(CH_2)_n OC(O)R^a$,

$(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$
xycloalkyl, $(\text{CH}_2)_n\text{heteroxycloalkyl}$ có từ 3 đến 8 cạnh, $(\text{CH}_2)_n\text{phenyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{naphtyl}$
và $(\text{CH}_2)_n\text{heteroaryl}$ có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl,
 C_{2-6} alkynyl, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ xycloalkyl, $(\text{CH}_2)_n\text{heteroxycloalkyl}$ có từ 3 đến 8 cạnh,
 $(\text{CH}_2)_n\text{phenyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{naphtyl}$ và $(\text{CH}_2)_n\text{heteroaryl}$ có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế
bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế R^f .

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a),
 V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b),
 XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m),
 XII(n) hoặc XII(o), R^2 là phenyl được thế bằng $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, trong đó R^a được
 chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl-OH và C_{1-6} alkyl-NH₂, mỗi chúng tùy ý được thế bằng 1,
 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, oxo, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl,
 C_{2-6} alkynyl, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ xycloalkyl, $(\text{CH}_2)_n\text{heteroxycloalkyl}$ có từ 3 đến 8 cạnh,
 $(\text{CH}_2)_n\text{phenyl}$, và $(\text{CH}_2)_n\text{heteroaryl}$ có từ 5 đến 10 cạnh; và tùy ý được thế bằng 1, 2
 hoặc 3 phần tử thế bổ sung được chọn từ nguyên tử halogen, CN, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{S}(\text{O})\text{R}^a$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, C_{1-6}

alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, (CH₂)_nC₃₋₈ xycloalkyl, (CH₂)_nheteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, (CH₂)_nphenyl, (CH₂)_nnaphtyl và (CH₂)_nheteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, (CH₂)_nC₃₋₈ xycloalkyl, (CH₂)_nheteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, (CH₂)_nphenyl, (CH₂)_nnaphtyl và (CH₂)_nheteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế R^f.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) hoặc XII(o), R² được chọn từ 3-benzamit, N-metyl-3-benzamit, N,N-dimetyl-3-benzamit, 4-flo-3-benzamit, N-metyl-4-flo-3-benzamit, N,N-dimetyl-4-flo-3-benzamit, axit 3-benzoic, metyl-3-benzoat, axit 4-flo-3-benzoic, và metyl-4-flo-3-benzoat.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) hoặc XII(o), R² là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, oxo, (CH₂)_nOR^a, (CH₂)_nOC(O)R^a, (CH₂)_nOC(O)OR^a, (CH₂)_nOC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, (CH₂)_nNR^dC(O)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(S)R^a, (CH₂)_nNR^dC(S)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dS(O)R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c, (CH₂)_nC(O)R^a, (CH₂)_nC(O)OR^a, (CH₂)_nC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nC(S)R^a, (CH₂)_nC(S)OR^a, (CH₂)_nC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nSR^a, (CH₂)_nS(O)R^a, (CH₂)_nSO₂R^a, (CH₂)_nSO₂NR^bR^c, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, (CH₂)_nC₃₋₈ xycloalkyl, (CH₂)_nheteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, (CH₂)_nphenyl, (CH₂)_nnaphtyl và (CH₂)_nheteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, (CH₂)_nC₃₋₈ xycloalkyl, (CH₂)_nheteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, (CH₂)_nphenyl, (CH₂)_nnaphtyl và (CH₂)_nheteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế R^f.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a),

V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) hoặc XII(o), R^2 được chọn từ pyridyl, pyrimidyl, pyrazyl, pyritazyl, triazyl, furanyl, pyrrolyl, thiophenyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, imidazolyl, triazolyl và tetrazolyl, mỗi chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, oxo, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $(CH_2)_nC_{3-8}$ xycloalkyl, $(CH_2)_nheteroxycloalkyl$ có từ 3 đến 8 cạnh, $(CH_2)_nphenyl$, $(CH_2)_naphtyl$ và $(CH_2)_nheteroaryl$ có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $(CH_2)_nC_{3-8}$ xycloalkyl, $(CH_2)_nheteroxycloalkyl$ có từ 3 đến 8 cạnh, $(CH_2)_nphenyl$, $(CH_2)_naphtyl$ và $(CH_2)_nheteroaryl$ có từ 5 đến 10 cạnh và tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế R^f .

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) hoặc XII(o), R^2 được chọn từ pyridyl, pyrimidyl, pyrazyl, pyritazyl, triazyl, furanyl, pyrrolyl, thiophenyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, imidazolyl, triazolyl và tetrazolyl, mỗi chúng tùy ý được thế bằng phần tử thế được chọn từ $(CH_2)_nC(O)OR^a$ và $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$; và tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế bổ sung được chọn từ nguyên tử halogen, CN, oxo, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$,

$(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, C_{1-6}
 alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ xycloalkyl,
 $(\text{CH}_2)_n\text{heteroxycloalkyl}$ có từ 3 đến 8 cạnh, $(\text{CH}_2)_n\text{phenyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{naphthyl}$ và
 $(\text{CH}_2)_n\text{heteroaryl}$ có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6}
 alkynyl, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ xycloalkyl, $(\text{CH}_2)_n\text{heteroxycloalkyl}$ có từ 3 đến 8 cạnh,
 $(\text{CH}_2)_n\text{phenyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{naphthyl}$ và $(\text{CH}_2)_n\text{heteroaryl}$ có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế
 bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế R^f .

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a),
 V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b),
 XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m),
 XII(n) hoặc XII(o), R^2 được chọn từ pyridyl, pyrimidyl, pyrazyl, pyritazyl và triazyl,
 mỗi chúng tùy ý được thế bằng $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a),
 V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b),
 XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m),
 XII(n) hoặc XII(o), R^2 được chọn từ furanyl, pyrrolyl, thiophenyl, thiazolyl,
 isothiazolyl, thiadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, imidazolyl, triazolyl và
 tetrazolyl, mỗi chúng tùy ý được thế bằng $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a),
 V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b),
 XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m),
 XII(n) hoặc XII(o), R^2 được chọn từ pyridyl, pyrimidyl, pyrazyl, pyritazyl và triazyl,
 mỗi chúng tùy ý được thế bằng $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a),
 V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b),
 XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m),
 XII(n) hoặc XII(o), R^2 được chọn từ furanyl, pyrrolyl, thiophenyl, thiazolyl,
 isothiazolyl, thiadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, imidazolyl, triazolyl và
 tetrazolyl, mỗi chúng tùy ý được thế bằng $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a),

V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) hoặc XII(o), R^2 được chọn từ pyridyl, pyrimidyl, pyrazyl, pyritazyl, triazyl, furanyl, pyrrolyl, thiophenyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, imidazolyl, triazolyl và tetrazolyl, mỗi chúng tùy ý được thế bằng $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, trong đó R^a là C_{1-6} alkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, mỗi chúng tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, oxo, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $(CH_2)_nC_{3-8}$ xycloalkyl, $(CH_2)_nheteroxycloalkyl$ có từ 3 đến 8 cạnh, $(CH_2)_nphenyl$, $(CH_2)_naphtyl$ và $(CH_2)_nheteroaryl$ có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $(CH_2)_nC_{3-8}$ xycloalkyl, $(CH_2)_nheteroxycloalkyl$ có từ 3 đến 8 cạnh, $(CH_2)_nphenyl$, $(CH_2)_naphtyl$ và $(CH_2)_nheteroaryl$ có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế R^f .

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) hoặc XII(o), R^2 được chọn từ pyridyl, pyrimidyl, pyrazyl, pyritazyl và triazyl, mỗi chúng tùy ý được thế bằng $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, trong đó R^a được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl-OH và C_{1-6} alkyl-NH₂, mỗi chúng tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $(CH_2)_nC_{3-8}$ xycloalkyl, $(CH_2)_nheteroxycloalkyl$ có từ 3 đến 8 cạnh, $(CH_2)_nphenyl$,

$(\text{CH}_2)_n$ naphtyl và $(\text{CH}_2)_n$ heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) hoặc XII(o), R^2 được chọn từ furanyl, pyrrolyl, thiophenyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, imidazolyl, triazolyl và tetrazolyl, mỗi chúng tùy ý được thế bằng $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, trong đó R^a được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl-OH và C_{1-6} alkyl-NH₂, mỗi chúng tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ xycloalkyl, $(\text{CH}_2)_n$ heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, $(\text{CH}_2)_n$ phenyl, $(\text{CH}_2)_n$ naphtyl và $(\text{CH}_2)_n$ heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) hoặc XII(o), R^2 được chọn từ indolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl và benzoisoxazolyl, mỗi chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, oxo, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ xycloalkyl, $(\text{CH}_2)_n$ heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, $(\text{CH}_2)_n$ phenyl, $(\text{CH}_2)_n$ naphtyl và $(\text{CH}_2)_n$ heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ xycloalkyl, $(\text{CH}_2)_n$ heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh,

$(\text{CH}_2)_n\text{phenyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{naphtyl}$ và $(\text{CH}_2)_n\text{heteroaryl}$ có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể R^f .

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) hoặc XII(o), R^2 được chọn từ 1H-indazol-6-yl, 1H-indazol-5-yl, 1H-indazol-4-yl, 3-amino(1H-indazol-5-yl), 3-amino(1H-indazol-6-yl), 3-amino(1H-indazol-7-yl), 1-metyl(1H-indazol-6-yl), 3-metyl(1H-indazol-6-yl), 3-amino-1-metyl(1H-indazol-5-yl), 3-xyano(1H-indazol-5-yl), 3-carboxamit(1H-indazol-5-yl), 3-carboxamidin(1H-indazol-5-yl), 3-vinyl(1H-indazol-5-yl), 3-etyl(1H-indazol-5-yl), 3-axetamit(1H-indazol-5-yl), 3-metylsulfonylamin(1H-indazol-5-yl), 3-metoxycarboxamit(1H-indazol-5-yl), 3-metylamin(1H-indazol-5-yl), 3-dimetylamin(1H-indazol-5-yl), 3-etylamin(1H-indazol-5-yl), 3-(2-aminoetyl)amino(1H-indazol-5-yl), 3-(2-hydroxyetyl)amino(1H-indazol-5-yl), 3-[(metyletyl)amino](1H-indazol-5-yl), 6-benzimidazol-5-yl, 6-(2-metylbenzimidazol-5-yl), 2-aminobenzimidazol-5-yl, 2-hydroxybenzimidazol-5-yl, 2-axetamitbenzimidazol-5-yl, 3-aminobenzo[3,4-d]isoxazol-5-yl, 3-aminobenzo[d]isoxazol-6-yl, 3-aminobenzo[d]isoxazol-7-yl, 2-metylbenzoxazol-5-yl và 2-metylbenzoxazol-6-yl.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) hoặc XII(o), R^2 được chọn từ heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh và heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 6 cạnh, mỗi chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, CN, oxo, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC(O)}\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC(O)}\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC(O)}\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C(O)}\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C(O)}\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C(O)}\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C(O)}\text{C(O)}\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C(S)}\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C(S)}\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C(S)}\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C(NR}^e\text{)NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{S(O)}\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C(S)}\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C(S)}\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C(S)}\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C(NR}^e\text{)NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{S(O)}\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$

xycloalkyl, $(\text{CH}_2)_n$ heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, $(\text{CH}_2)_n$ phenyl, $(\text{CH}_2)_n$ naphtyl và $(\text{CH}_2)_n$ heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ xycloalkyl, $(\text{CH}_2)_n$ heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, $(\text{CH}_2)_n$ phenyl, $(\text{CH}_2)_n$ naphtyl và $(\text{CH}_2)_n$ heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế R^f .

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) hoặc XII(o), R^2 được chọn từ aziridinyl, azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl và morpholinyl, mỗi chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, CN, oxo, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ xycloalkyl, $(\text{CH}_2)_n$ heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, $(\text{CH}_2)_n$ phenyl, $(\text{CH}_2)_n$ naphtyl và $(\text{CH}_2)_n$ heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ xycloalkyl, $(\text{CH}_2)_n$ heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, $(\text{CH}_2)_n$ phenyl, $(\text{CH}_2)_n$ naphtyl và $(\text{CH}_2)_n$ heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế R^f .

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) hoặc XI(b), R^2 là NR^bR^c , trong đó R^b và R^c như được xác định trong bản mô tả.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) hoặc XI(b), R^2 is NR^bR^c , trong đó một trong các nhóm R^b và R^c là nguyên tử hydro và nhóm còn lại là nguyên tử C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế R^f .

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a),

V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) hoặc XI(b), X là -C(O)- và R^2 là NR^bR^c , trong đó R^b và R^c như được xác định trong bản mô tả.

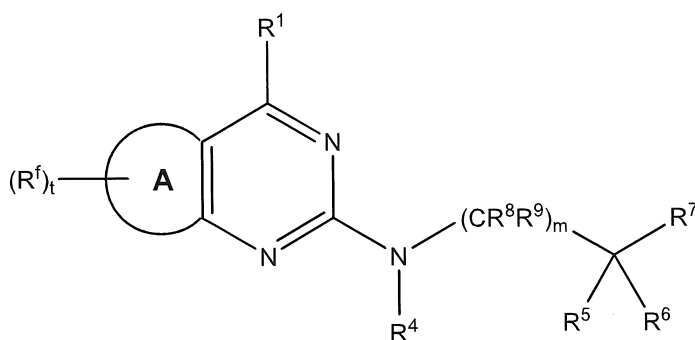
Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) hoặc XI(b), X là -C(O)- và R^2 là NR^bR^c , trong đó một trong các nhóm R^b và R^c là nguyên tử hydro và nhóm còn lại là nguyên tử C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế R^f .

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) hoặc XI(b), X là $-(CH_2)_p-$ và R^2 là NR^bR^c , trong đó R^b và R^c như được xác định trong bản mô tả.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) hoặc XI(b), X là $-(CH_2)_p-$ và R^2 là NR^bR^c , trong đó một trong các nhóm R^b và R^c là nguyên tử hydro và nhóm còn lại là nguyên tử C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế R^f .

Trong một số phương án, X, R^2 và R^3 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết vào, tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nitơ và lưu huỳnh, và tùy ý chứa một hoặc nhiều liên kết đôi, và tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế R^f .

Trong một số phương án, hợp chất có công thức XIII, hoặc muối được dụng của nó:



công thức XIII

trong đó A là vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nitơ và lưu huỳnh, và tùy ý chứa một hoặc nhiều liên kết

đôi; t là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; và R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^f và m như được xác định trong bản mô tả.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức XIII, vòng A cùng với vòng pyrimidin mà nó liên kết vào tạo thành nhóm được chọn từ quinazolin, pyrido[2,3-d]pyrimidin, pyrido[3,4-d]pyrimidin, pyrido[4,3-d]pyrimidin, pyrido[3,2-d]pyrimidin, 5,6,7,8-tetrahydroquinazolin, 5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin, 5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin, 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin, 5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin, thieno[3,2-d]pyrimidin, thiazolo[4,5-d]pyrimidin, 5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin, 7H-purin, thieno[2,3-d]pyrimidin, thiazolo[5,4-d]pyrimidin, 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin, 9H-purin, 1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin, 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin, 6,7-dihydro-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin, 6,7-dihydro-5H-pyrolo[3,4-d]pyrimidin, 6,7-dihydro-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin và 6,7-dihydro-5H-xyclopenta[d]pyrimidin, mỗi chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế R^f .

Trong một số phương án về hợp chất có công thức XIII, vòng A cùng với vòng vòng pyrimidin mà nó liên kết vào tạo thành nhóm được chọn từ quinazolin, 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin, 5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin, 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, thieno[2,3-d]pyrimidin và thiazolo[5,4-d]pyrimidin, mỗi chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế R^f .

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n), XII(o) hoặc XIII, R^1 được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, OR^a , NR^bR^c , C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n), XII(o) hoặc XIII, R^1 được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, NH_2 , NHC_{1-6} alkyl, và $N(C_{1-6} \text{ alkyl})_2$.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a),

V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n), XII(o) hoặc XIII, R^1 được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, CN, CF_3 và metyl.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n), XII(o) hoặc XIII, R^1 là nguyên tử hydro.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) hoặc XII(o), R^3 được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, OR^a , NR^bR^c , C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) hoặc XII(o), R^3 được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, NH_2 , NHC_{1-6} alkyl, và $N(C_{1-6} \text{ alkyl})_2$.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) hoặc XII(o), R^3 được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, CN, CF_3 và metyl.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) hoặc XII(o), R^3 là nguyên tử hydro.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b),

XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) hoặc XII(o), mỗi R^1 và R^3 là nguyên tử hydro.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n), XII(o), hoặc XIII, R^4 được chọn từ nguyên tử hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$ và SO_2R^a .

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) hoặc XII(o), R^4 là nguyên tử hydro.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n), XII(o), hoặc XIII, mỗi R^1 , R^3 và R^4 là nguyên tử hydro.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, III, IV(b), V(b), VI, VII(b), VIII(b), IX, X(b), XI(b), XII(a), XII(c), XII(e), XII(f), XII(h), XII(j), XII(k), XII(m), XII(o) hoặc XIII, R^8 và R^9 , trong mỗi trường hợp, độc lập với nhau được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử halogen và C_{1-6} alkyl.

Trong một số phương án về hợp chất có công thức I, III, IV(b), V(b), VI, VII(b), VIII(b), IX, X(b), XI(b), XII(a), XII(c), XII(e), XII(f), XII(h), XII(j), XII(k), XII(m), XII(o) hoặc XIII, mỗi R^8 và R^9 , trong mỗi trường hợp, là nguyên tử hydro.

Trong một số phương án, hợp chất được chọn từ các hợp chất trong bảng 2, hoặc muối được dụng của nó.

Hợp chất và chế phẩm đã mô tả và/hoặc bộc lộ trong bản mô tả điều biến sự co bóp cơ xương. Cụ thể, các hợp chất điều biến phức hợp troponin của đột cơ xương nhanh thông qua một hoặc nhiều myosin xương nhanh, actin, tropomyosin, troponin C, troponin I, và troponin T, và các mảnh và dạng đồng vị của chúng. Như được sử dụng trong ngữ cảnh này, "điều biến" nghĩa là làm tăng hoặc giảm hoạt tính. Trong một số trường hợp, các hợp chất đã mô tả và/hoặc bộc lộ trong bản mô tả tạo khả năng (nghĩa

là làm tăng hoạt tính) của một hoặc nhiều myosin xương nhanh, actin, tropomyosin, troponin C, troponin I, và troponin T, và các mảnh và dạng đồng vị của chúng. Trong các trường hợp khác, các hợp chất đã mô tả và/hoặc bộc lộ trong bản mô tả ức chế (nghĩa là làm giảm hoạt tính) của một hoặc nhiều myosin xương nhanh, actin, tropomyosin, troponin C, troponin I, và troponin T, và các mảnh và dạng đồng vị của chúng.

Trong cả trường hợp cận lâm sàng và lâm sàng, các chất hoạt hóa phức hợp troponin xương nhanh đã thể hiện khuếch đại sự đáp ứng của cơ xương nhanh với sự kích thích thần kinh, dẫn đến làm tăng phát triển lực của cơ khi hoạt hóa cơ ở dưới mức tối đa (ví dụ xem, Russell et al., “The Fast Skeletal Troponin Activator, CK-2017357, Increases Skeletal Muscle Force *in vitro* và *in situ*”, 2009 Experimental Biology Conference, New Orleans, LA, April 2009). Các chất hoạt hóa phức hợp troponin xương nhanh đã được thể hiện làm tăng sự nhạy của các sợi cơ xương đã bóc vỏ với canxi, và cơ sống với tần số kích thích, mỗi chúng làm tăng sự phát triển lực của cơ khi hoạt hóa cơ ở dưới mức tối đa. Các chất hoạt hóa này cũng đã được thể hiện làm giảm sự mỏi cơ và/hoặc làm tăng thời gian để mỏi và làm chậm tình trạng oxy hóa (ví dụ xem, Russell et al., “The Fast Skeletal Troponin Activator, CK-2017357, Increases Skeletal Muscle Force và Reduces Muscle Fatigue *in vitro* và *in situ*”, 5th Cachexia Conference, Barcelona, Spain, December 2009; Hinken et al., “The Fast Skeletal Troponin Activator, CK-2017357, Reduces Muscle Fatigue in an *in situ* Model of Vascular Insufficiency”, Society for Vascular Medicine’s 2010 Annual Meeting: 21st Annual Scientific Sessions, Cleveland, OH, April 2010). Sự tăng lực của cơ trong việc đáp ứng lại tín hiệu thần kinh vào cũng đã được chứng minh ở các người tình nguyện khỏe mạnh (ví dụ xem, Hansen et al., “CK-2017357, a Novel Activator of Fast Skeletal Muscle, Increases Isometric Force Evoked by Electrical Stimulation of the Anterior Tibialis Muscle in Healthy Male Subjects”, Society for Neuroscience 40th Annual Meeting: Neuroscience 2010, November 2010). Thử nghiệm trong các mẫu có chức năng cơ cận lâm sàng bổ sung đề xuất rằng các chất hoạt hóa phức hợp troponin xương nhanh cũng làm tăng hiệu suất cơ và/hoặc khả năng chịu đựng của cơ. Các đặc tính dược lý này đề xuất rằng cơ chế hoạt động này có thể ứng dụng trong các tình trạng bệnh lý, ví dụ, tình trạng bệnh lý mà chức năng thần kinh cơ bị suy yếu.

Cũng đề xuất phương pháp nâng cao hiệu quả cơ xương cho bệnh nhân cần nâng cao hiệu quả này, bao gồm đưa vào cơ thể bệnh nhân lượng hữu hiệu hợp chất hoặc chế phẩm đã mô tả và/hoặc bộc lộ trong bản mô tả mà liên kết có chọn lọc với phức hợp troponin của sợi cơ xương nhanh hoặc đốt cơ xương nhanh. Trong một số phương án, các hợp chất đã bộc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả hoạt hóa các sợi cơ xương nhanh hoặc đốt cơ xương nhanh. Trong một số phương án, việc sử dụng hợp chất đã bộc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả làm tăng hiệu suất nội lực của cơ xương nhanh. Trong một số phương án, việc sử dụng hợp chất đã bộc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả làm tăng độ nhạy của các sợi cơ xương nhanh hoặc đốt cơ xương nhanh với ion canxi, so với các sợi cơ xương nhanh hoặc đốt cơ không được xử lý với hợp chất này. Trong một số phương án, việc sử dụng hợp chất đã bộc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả làm giảm nồng độ của các ion canxi mà làm cho myosin cơ xương nhanh liên kết với actin. Trong một số phương án, việc sử dụng hợp chất đã bộc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả làm cho sợi cơ xương nhanh sinh ra lực lớn hơn khi hoạt hóa cơ ở dưới mức tối đa.

Cũng đề xuất phương pháp làm nhạy cảm hóa sợi cơ xương nhanh để sinh ra lực đáp ứng lại với nồng độ ion canxi thấp, bao gồm cho sợi cơ xương nhanh tiếp xúc với hợp chất hoặc chế phẩm đã bộc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả mà liên kết có chọn lọc với phức hợp troponin trong đốt cơ xương nhanh. Trong một số phương án, sự tiếp xúc của sợi cơ xương nhanh với hợp chất làm hoạt hóa sợi cơ xương nhanh ở nồng độ ion canxi thấp hơn so với sợi cơ xương nhanh chưa xử lý. Trong một số phương án, sự tiếp xúc của sợi cơ xương nhanh với hợp chất làm sinh ra lực lớn hơn ở nồng độ ion canxi thấp hơn so với sợi cơ xương nhanh chưa xử lý.

Cũng đề xuất phương pháp làm tăng thời gian để mỏi cơ xương nhanh trong cơ thể người bệnh cần điều này, bao gồm cho sợi cơ xương nhanh tiếp xúc với hợp chất hoặc chế phẩm đã bộc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả mà liên kết có chọn lọc với phức hợp troponin của sợi cơ xương nhanh. Trong một số phương án, hợp chất này liên kết với phức hợp dạng phối tử-troponin-ion canxi mà hoạt hóa các sợi cơ xương nhanh. Trong một số phương án, sự tạo ra các phức hợp và/hoặc hoạt hóa các sợi cơ xương nhanh làm tăng lực và/hoặc làm tăng thời gian để mỏi cơ khi so với các sợi cơ xương nhanh chưa xử lý tiếp xúc với cùng nồng độ ion canxi.

Các hợp chất và được phẩm đã mô tả và/hoặc bộc lộ trong bản mô tả có khả

năng điều biến sự co rút cơ xương nhanh in vivo, và có thể áp dụng được trong cả các bệnh ở người và động vật. Sự điều biến sẽ được mong muốn trong một số tình trạng bệnh lý hoặc căn bệnh, bao gồm, nhưng không giới hạn 1) các rối loạn thần kinh cơ, như teo cơ vận động (Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS), teo cơ tủy (Spinal Muscular Atrophy: SMA), bệnh thần kinh ngoại biên và chứng nhược cơ năng; 2) các rối loạn cơ chủ động, bao gồm bệnh loạn dưỡng cơ, các bệnh về cơ và tình trạng bệnh lý về thoái hóa cơ, như hội chứng sarcopenia và hội chứng suy mòn (ví dụ, hội chứng suy mòn do các bệnh như bệnh ung thư, suy tim, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (chronic obstructive pulmonary disease: COPD), và bệnh thận/thâm tách thận mãn tính), và các thiếu hụt về phục hồi, như sự phục hồi sau phẫu thuật (ví dụ yếu cơ sau khi phẫu thuật), nằm trên giường lâu, hoặc phục hồi đột quy; 3) các rối loạn hệ thần kinh trung ương (central nervous system: CNS) trong đó sự yếu cơ, teo cơ và mỏi cơ là các triệu chứng nổi bật, như đa xơ cứng, bệnh Parkinson, chứng đột quy và tổn thương tủy sống; và 4) và các hội chứng về cơ do các rối loạn toàn thân, bao gồm bệnh mạch máu ngoại biên (Peripheral Vascular Disease: PVD) hoặc bệnh động mạch ngoại biên (Peripheral Arterial Disease: PAD) (ví dụ, tình trạng khập khiễng), hội chứng chuyển hóa, chứng mệt mỏi mãn tính, béo phì và suy yếu do tuổi tác.

Các hợp chất và chế phẩm đã mô tả và/hoặc bộc lộ trong bản mô tả có thể được sử dụng để điều trị bệnh thần kinh cơ, nghĩa là bệnh tác động đến bất cứ phần nào của đơn vị thần kinh-cơ. Các bệnh thần kinh cơ bao gồm, ví dụ: 1) các bệnh về đơn vị vận động, bao gồm nhưng không giới hạn bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS) bao gồm các biến thể xơ cứng teo cơ hành và xơ cứng teo cơ một bên nguyên phát (primary lateral sclerosis: PLS); bệnh teo cơ tủy sống dạng 1-4; hội chứng Kennedy; hội chứng sau viêm tủy xám; bệnh dây thần kinh vận động bao gồm, ví dụ, bệnh lý dây thần kinh do bệnh nặng; bệnh dây thần kinh vận động đa ổ với khối dẫn truyền; bệnh Charcot-Marie-Tooth và các bệnh thần kinh ngoại biên vận động di truyền và bệnh thần kinh ngoại biên cảm giác khác; và hội chứng Guillain-Barre, 2) các rối loạn về sự tiếp hợp thần kinh-cơ, bao gồm nhược cơ, hội chứng nhược cơ Lambert-Eaton, và phong bế thần kinh cơ kéo dài di thuốc hoặc độc tố; và 3) bệnh thần kinh ngoại biên, như viêm đa rễ dây thần kinh mất myelin cấp tính, bệnh thần kinh đái tháo đường, viêm đa rễ dây thần kinh mất myelin mãn tính, thương tổn dây thần kinh ngoại biên gây chấn thương, bệnh thần kinh trong bệnh phong, bệnh dây

thần kinh do viêm mạch, viêm bì cơ/viêm đa cơ và bệnh thần kinh Friedreich Ataxia.

Các hợp chất và chế phẩm đã bộc lộ và/hoặc bộc lộ trong bản mô tả có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn về cơ chủ động. Các rối loạn về cơ chủ động bao gồm 1) chứng loạn dưỡng cơ (bao gồm, ví dụ, loạn dưỡng cơ Duchenne, Becker, Limb-Girdle, Facioscapulohumeral, loạn dưỡng cơ gốc chi, loạn dưỡng cơ Emery-Dreyfus, loạn dưỡng cơ mắt, hầu họng và loạn dưỡng cơ bẩm sinh); và 2) bệnh về cơ, như bệnh cơ có sợi, bệnh có lõi trung tâm, bệnh cơ bẩm sinh, bệnh cơ ty thể, bệnh cơ cấp tính; bệnh cơ do viêm (như viêm bì cơ/viêm đa cơ và viêm cơ thể vùi), bệnh cơ nội tiết (như bệnh do nhược/tăng tuyến giáp, hội chứng hoặc bệnh Cushing hoặc Addison và các hội chứng tuyến yên, bệnh cơ chuyển hóa (như bệnh lưu giữ glucogen, ví dụ bệnh McArdle, bệnh Pompe, v.v...), bệnh cơ do thuốc (thuốc statin, thuốc kháng retrovirus, bệnh cơ do steroid) bệnh phổi hạn chế, u hạt đa hệ thống, hội chứng Schwartz-Jampel, teo cơ trung tâm, và bệnh cơ ngoại biên.

Các hợp chất và chế phẩm đã bộc lộ và/hoặc bộc lộ trong bản mô tả có thể được sử dụng để điều trị hoặc chứng xơ cứng cột bên teo cơ (ALS). ALS là căn bệnh xuất hiện muộn hơn trong cuộc đời (độ tuổi sau 50) và tiến triển nhanh từ sự suy nhược chi ban đầu đến chứng liệt và chết. Tuổi thọ chung sau khi chuẩn đoán là từ 3-5 năm. Nguyên nhân gây bệnh cho hầu hết các bệnh nhân ALS chưa được biết (gọi là dạng tự phát) đôi khi tỷ lệ nhỏ các bệnh nhân có bệnh dạng di truyền (gia đình). Cả hai căn bệnh đều gây ra tăng sự chết các noron vận động dù nguyên nhân này chưa rõ ràng. Các đơn vị vận động còn lại cố gắng bù lại các đơn vị vận động bị chết bằng cách phân bố nhiều sợi hơn nữa (gọi là sự mọc lên) nhưng điều này chỉ có thể sửa chữa một phần chức năng cơ, do sau đó các cơ có thể xảy ra nhiều vấn đề về sự phối hợp và sự mỏi. Cuối cùng, các noron vận động còn lại chết đi, dẫn đến chứng liệt hoàn toàn của các cơ bị ảnh hưởng. Cả hai căn bệnh này gây chết người do cuối cùng mất sự kích thích đến cơ hoành, dẫn đến suy hô hấp. Sự lựa chọn điều trị bệnh ALS ngày nay bị hạn chế.

Các hợp chất và chế phẩm đã bộc lộ và/hoặc bộc lộ trong bản mô tả có thể được sử dụng để điều trị bệnh teo cơ tủy (Spinal Muscular Atrophy: SMA). SMA là rối loạn di truyền do sự biến đổi protein, SMN1, xuất hiện cần cho sự tồn tại và mạnh khỏe của các noron vận động. Căn bệnh thường có ở trẻ em do phần lớn bệnh nhân chỉ sống được đến năm từ 11-12 tuổi. Ngày nay vẫn chưa có cách điều trị bệnh SMA.

Các hợp chất và chế phẩm đã bộc lộ và/hoặc bộc lộ trong bản mô tả có thể được

sử dụng để điều trị chứng nhược cơ năng. Chứng nhược cơ năng là bệnh thần kinh cơ tự miễn mãn tính trong đó cơ thể sinh ra kháng thể làm phong bế, biến đổi, hoặc phá hủy các protein liên quan đến sự phát tín hiệu ở chức năng thần kinh cơ, do đó ngăn ngừa được sự co cơ. Các protein này bao gồm thụ thể axetylcholin nicotin (AChR) hoặc, ít thường xuyên hơn, tyrosin kinaza đặc hiệu cơ (MuSK) liên quan đến sự tạo cụm AChR (ví dụ xem Drachman, N. Eng. J. of Med., 330:1797-1810, 1994). Các bệnh này đặc trưng bởi sự thay đổi mức độ suy yếu cơ xương (chủ động) của cơ thể. Dấu hiệu phân biệt chứng nhược cơ năng là sự tăng suy yếu cơ trong suốt giai đoạn hoạt động và tăng thêm sau giai đoạn nghỉ ngơi. Dù cho chứng nhược cơ năng có thể tác động lên bất kỳ cơ chủ động nào, các cơ xác định, như cơ kiểm soát mắt và sự hoạt động của mí mắt, sự biểu hiện nét mặt, sự nhai, nói, và nuốt thường, nhưng không thường xuyên, thường không liên quan đến rối loạn này. Các cơ kiểm soát sự thở và chuyển động cổ và chân có thể cũng bị ảnh hưởng. Trong hầu hết các trường hợp, triệu chứng dễ nhận thấy đầu tiên là sự suy yếu cơ mắt. Trong các trường hợp khác, sự khó nuốt và nói nhịu có thể là các dấu hiệu đầu tiên. Mức độ suy yếu cơ trong chứng nhược cơ năng thay đổi nhiều ở các người bệnh khác nhau, từ dạng cục bộ, giới hạn ở cơ mắt (nhược cơ mắt), đến dạng nghiêm trọng hoặc lan rộng trong đó nhiều cơ - đôi khi bao gồm cả các cơ kiểm soát sự thở - bị ảnh hưởng. Các triệu chứng, mà khác nhau về dạng và tính nghiêm trọng, có thể bao gồm sự rũ xuống của một hoặc hai mí mắt (chứng sa mí mắt), vật xuất hiện mờ mờ không rõ nét hoặc nhìn thấy hai hình ảnh của một vật tách rời nhau (chứng nhìn đôi) do sự suy yếu cơ kiểm soát sự vận động mắt, dáng đi không vững chắc hoặc đi lắc lư, suy yếu ở tay, bàn tay, chân, bàn chân, và cổ, thay đổi sự biểu hiện cơ mặt, khó nuốt hoặc thở gấp, và làm suy yếu khả năng nói (chứng loạn cận ngôn). Các suy yếu lan rộng phát triển trong khoảng 85% số người bệnh.

Các hợp chất và chế phẩm đã mô tả và/hoặc bộc lộ trong bản mô tả có thể được dùng để điều trị chứng thiếu cơ, ví dụ chứng thiếu cơ do tuổi tác hoặc bệnh tật (ví dụ do nhiễm HIV). Chứng thiếu cơ đặc trưng bởi sự thiếu hụt khối lượng, chất lượng và độ bền của cơ xương. Về phương diện lâm sàng, giảm sút khối mô cơ xương (teo cơ) góp phần vào sự suy yếu của người già. Ở nam giới, sự giảm sút khối cơ chiếm một phần ba ở độ tuổi trong khoảng 50 và 80 tuổi. Ở người già hơn, sự điều trị tại bệnh viện kéo dài có thể dẫn đến sự teo cơ do không sử dụng hơn nữa dẫn đến sự mất khả

năng sống độc lập và làm tăng sự suy nhược cơ thể Hơn nữa, quá trình già hoá cơ thể gây ảnh hưởng đáng kể đến thành phần của cơ thể, gồm có sự giảm đáng kể khối lượng cơ thể không mỡ và tăng sự béo phì. Các sự thay đổi toàn bộ tình trạng béo phì và sự phân bố mỡ xuất hiện là các nhân tố quan trọng trong nhiều căn bệnh liên quan đến tuổi tác nói chung như tăng huyết áp, dung nạp glucoza và đái tháo đường, rối loạn lipid máu, và bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch. Hơn nữa, có thể tuổi tác liên quan đến sự giảm khối cơ, và sau đó giảm sức khoẻ và khả năng chịu đựng, có thể là yếu tố quyết định quan trọng cho sự mất chức năng, sự phụ thuộc và mất khả năng. Sự mỏi cơ là nhân tố chính làm cho người lớn tuổi bị thoái hoá và dẫn đến bệnh tật và tử vong.

Các hợp chất và chế phẩm đã bộc lộ và/hoặc bộc lộ trong bản mô tả có thể được sử dụng để điều trị chứng suy mòn. Chứng suy mòn nghĩa là tình trạng thường liên quan đến bệnh ung thư hoặc các bệnh hoặc căn bệnh nguy hiểm khác, (ví dụ, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, bệnh suy thận mãn tính), đặc trưng bằng sự giảm cân liên tục, chứng teo cơ và sự suy yếu, do sự thiếu hụt mô mỡ và cơ xương.

Các hợp chất và chế phẩm đã bộc lộ và/hoặc bộc lộ trong bản mô tả có thể được sử dụng để điều trị chứng loạn dưỡng cơ. Chứng loạn dưỡng cơ có thể được đặc trưng bằng sự suy yếu cơ phát triển, sự phá huỷ và tái sinh các sợi cơ, và kết quả là thay thế sợi cơ bằng các mô sợi và mô liên kết mỡ.

Hợp chất và chế phẩm được mô tả và/hoặc bộc lộ trong bản mô tả có thể được sử dụng để điều trị sự suy yếu sau phẫu thuật, là sự giảm độ bền của một hoặc nhiều cơ sau quá trình phẫu thuật. Sự suy yếu có thể phổ biến (nghĩa là suy yếu toàn bộ cơ thể) hoặc cục bộ ở vùng cụ thể, vùng cơ thể, chi, hoặc cơ.

Hợp chất và chế phẩm được mô tả và/hoặc bộc lộ trong bản mô tả có thể được sử dụng để điều trị sự suy yếu cơ sau chấn thương là sự giảm độ bền của một hoặc nhiều cơ sau giai đoạn chấn thương (ví dụ thương tật cơ thể). Sự suy yếu có thể phổ biến (nghĩa là suy yếu toàn bộ cơ thể) hoặc cục bộ ở vùng cụ thể, vùng cơ thể, chi, hoặc cơ.

Hợp chất và chế phẩm được mô tả và/hoặc bộc lộ trong bản mô tả có thể được sử dụng để điều trị sự suy yếu và mỏi cơ do bệnh mạch máu ngoại biên (peripheral vascular disease: PVD) hoặc bệnh động mạch ngoại biên (peripheral artery disease: PAD). Bệnh mạch máu ngoại biên là bệnh hoặc rối loạn của hệ tuần hoàn bên ngoài

não và tim. Bệnh động mạch ngoại biên (peripheral artery disease: PAD), cũng được biết đến là bệnh tắc động mạch ngoại biên (peripheral artery occlusive disease: PAOD), là một dạng của bệnh PVD trong đó phong bế một phần hoặc hoàn toàn động mạch, thường dẫn đến chân hoặc tay. PVD và/hoặc PAD có thể do, ví dụ, chứng xơ vữa động mạch, quá trình viêm dẫn đến chứng hẹp, gây tắc mạch/nghẽn, hoặc gây tổn hại đến mạch máu do bệnh (ví dụ bệnh đái tháo đường), nhiễm trùng hoặc tổn thương. PVD và/hoặc PAD có thể gây ra cả chứng thiếu máu cục bộ cấp và mãn tính, điển hình là ở chân. Các triệu chứng của PVD và/hoặc PAD bao gồm đau, suy yếu, tê, hoặc chuột rút ở cơ do giảm dòng máu (tình trạng khắp khiêng), đau cơ, đau nhức, chuột rút, tê cứng hoặc giảm sức chịu đựng xảy ra trong quá trình tập luyện và được giảm bớt nhờ khoảng thời gian nghỉ ngơi ngắn (tình trạng khắp khiêng không liên tục), đau trong khi nghỉ ngơi (đau khi nghỉ) và thất thoát cơ sinh học (chứng hoại tử). Các triệu chứng của PVD và/hoặc PAD thường xuất hiện trong cơ bắp chân, nhưng có thể cũng quan sát được các triệu chứng này trong các cơ khác như cơ bắp đùi và cơ hông. Các yếu tố gây nguy cơ bị PVD và/hoặc PAD bao gồm tuổi tác, béo phì, kiểu sống ít vận động, hút thuốc lá, đái tháo đường, cao huyết áp, và nồng độ cholesterol cao (nghĩa là, LDL cao, và/hoặc nồng độ triglycerit cao và/hoặc nồng độ HDL thấp). Người bị bệnh tim hình vành hoặc có tiền sử đau tim hoặc đột quỵ thường cũng có tần số bị PVD và/hoặc PAD tăng. Chất hoạt hóa phức hợp troponin xương nhanh đã được thể hiện làm giảm sự suy cơ và/hoặc làm tăng thời gian để mỏi trong các mẫu thiếu hụt cơ *in vitro* và *in situ* (ví dụ xem \, Russell et al., “The Fast Skeletal Troponin Activator, CK-2017357, Increases Skeletal Muscle Force và Reduces Muscle Fatigue *in vitro* và *in situ*”, 5th Cachexia Conference, Barcelona, Spain, December 2009; Hinken et al., “The Fast Skeletal Troponin Activator, CK-2017357, Reduces Muscle Fatigue in an *in situ* Model of Vascular Insufficiency”, Society for Vascular Medicine’s 2010 Annual Meeting: 21st Annual Scientific Sessions, Cleveland, OH, April 2010).

Các hợp chất và chế phẩm đã bộc lộ và/hoặc bộc lộ trong bản mô tả có thể được sử dụng để điều trị các triệu chứng về tình trạng suy yếu, ví dụ yếu đuối do tuổi tác. Sự yếu đuối đặc trưng bởi một hoặc nhiều sự giảm trọng lượng không chủ tâm, sự suy yếu cơ, tốc độ đi chậm, kiệt sức, và hoạt động cơ thể chậm.

Các hợp chất và chế phẩm đã bộc lộ và/hoặc bộc lộ trong bản mô tả có thể được sử dụng để điều trị sự suy yếu cơ và/hoặc mệt mỏi do hội chứng hao mòn dần,

mà là tình trạng bệnh lý đặc trưng bởi sự giảm trọng lượng không chủ tâm do sốt và tiêu chảy kéo dài. Trong một số trường hợp, người bệnh bị các hội chứng hao mòn dần làm giảm 10% trọng lượng cơ thể trong thời gian một tháng.

Các hợp chất và chế phẩm đã bộc lộ và/hoặc bộc lộ trong bản mô tả có thể được sử dụng để điều trị các bệnh và tình trạng bệnh lý về cơ do sự bất thường về cấu trúc và/hoặc chức năng của mô cơ xương, bao gồm chứng loạn dưỡng cơ, chứng loạn dưỡng cơ bẩm sinh, bệnh cơ bẩm sinh, bệnh cơ ngoại biên, các bệnh cơ khác (ví dụ, bệnh ở sợi cơ, thể vùi), hội chứng trương lực cơ, bệnh cơ kênh ion, chứng thân nhiệt cao ở động vật có vú, bệnh cơ do chuyển hóa, hội chứng nhược cơ bẩm sinh, chứng thiếu cơ, teo cơ và hội chứng suy giảm sức khỏe cả về thể chất lẫn tinh thần.

Các hợp chất và chế phẩm đã bộc lộ và/hoặc bộc lộ trong bản mô tả có thể được sử dụng để điều trị các bệnh và tình trạng bệnh lý do sự hoạt động bất thường của cơ bắt nguồn từ sự hoạt động bất thường của nơron hoặc sự truyền nơron, bao gồm bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh teo cơ tủy sống, bệnh mất điều hòa di truyền, bệnh sợi thần kinh vận động và cảm giác di truyền, chứng liệt hai chân di truyền, đột quỵ, đa xơ cứng, tổn thương não với sự thiếu hụt vận động, tổn thương tủy sống, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson với tổn thương vận động, chứng nhược cơ năng và hội chứng Lambert-Eaton.

Các hợp chất và chế phẩm đã bộc lộ và/hoặc bộc lộ trong bản mô tả có thể cũng được sử dụng để điều trị các bệnh và tình trạng bệnh lý do CNS, sự hoạt động bất thường của tủy sống hoặc cơ bắt nguồn từ sự rối loạn điều hòa nội tiết và/hoặc chuyển hóa, bao gồm tình trạng khập khiễng thứ cấp đến bệnh nghẽn động mạch ngoại biên, sự giảm hoạt động tuyết giáp, tăng hoặc giảm chức năng của tuyến cận giáp, bệnh đái tháo đường, sự hoạt động bất thường của thận, sự hoạt động bất thường của tuyến yên và sự mất cân bằng của axit/bazơ.

Các hợp chất và chế phẩm đã bộc lộ và/hoặc bộc lộ trong bản mô tả có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các liệu pháp khác và/hoặc các chất trị liệu khác có thể sử dụng trong điều trị các rối loạn đã đề cập ở trên.

Các hợp chất và chế phẩm đã bộc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả có thể được kết hợp với một hoặc nhiều liệu pháp khác để điều trị chứng xơ cứng cột bên teo cơ (ALS). Ví dụ về các liệu pháp phù hợp bao gồm riluzol, baclofen, diazepam, trihexyphenidyl và amitriptylin. Trong một số phương án, các hợp chất và chế phẩm

đã bộc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả có thể được kết hợp với riluzol để điều trị cho người bị ALS.

Các hợp chất và chế phẩm đã bộc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả có thể được kết hợp với một hoặc nhiều liệu pháp khác để điều trị chứng nhược cơ năng. Ví dụ về các liệu pháp phù hợp bao gồm việc sử dụng chất kháng cholinesteraza (ví dụ, neostigmin, pyridostigmin), mà giúp nâng cao sự truyền thần kinh cơ và nâng cao sức bền của cơ; sử dụng thuốc ức chế miễn dịch (ví dụ, prednison, cyclosporin, azathioprin, mycophenolat mofetil) mà làm nâng cao sức bền của cơ nhờ ức chế việc sản sinh ra kháng thể bất thường; cắt bỏ tuyến ức (nghĩa là, phẫu thuật cắt bỏ tuyến ức, mà thường là bất thường trong người bị chứng nhược cơ năng); tách hồng huyết cầu khỏi dịch tương; và globulin miễn dịch trong tĩnh mạch.

Các hợp chất và chế phẩm đã bộc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả có thể được kết hợp với một hoặc nhiều liệu pháp khác để điều trị chứng PVD hoặc PAD (ví dụ, tình trạng khập khiễng). Việc điều trị chứng PVD và PAD thường nhằm vào việc làm tăng dòng máu động mạch, như ngừng hút thuốc lá, kiểm soát huyết áp, kiểm soát bệnh đái tháo đường và tập luyện. Việc điều trị cũng có thể bao gồm dược phẩm, như thuốc giúp nâng cao khoảng cách khi đi bộ (ví dụ, xilostazol, pentoxifyllin), chất hủy tiểu cầu (ví dụ, aspirin, ticlopidin, clopidogrel), chất chống đông (ví dụ, heparin, heparin trọng lượng phân tử thấp, warfarin, enoxaparin) chất làm tan cục huyết, chất chống tăng huyết áp (ví dụ, diuretic, chất ức chế ACE, chất phong bế kênh canxi, chất phong bế beta, chất đối kháng thụ thể angiotensin II), và chất làm giảm nồng độ cholesterol (ví dụ, statin). Trong một số bệnh nhân, có thể cần đặt ống thông mạch tim, đặt stent hoặc phẫu thuật (ví dụ, phẫu thuật bắc cầu hoặc phẫu thuật loại bỏ mảng xơ vữa).

Các chất trị liệu phù hợp bao gồm, ví dụ, chất chống béo phì, chất chống thiếu cơ, chất chống hội chứng thoái hóa, chất chống suy yếu, chất chống hội chứng suy giảm sức khỏe cả về thể chất lẫn tinh thần, chất chống co cơ, chất chống suy yếu cơ sau phẫu thuật và sau chấn thương, và chất chống bệnh thần kinh-cơ.

Các chất trị liệu phù hợp khác bao gồm, ví dụ: orlistat, sibramin, diethylpropion, phentermin, benzaphetamin, phendimetrazin, estrogen, estradiol, levonorgestrel, norethindrone axetat, estradiol valerat, etinyl estradiol, norgestimat, estrogen tiếp hợp, estrogen este hóa, medroxyprogesterone axetat, testosterone, yếu tố tăng trưởng từ

insulin, hormon tăng trưởng người, riluzol, cannabidiol, prednison, albuterol, thuốc chống viêm không steroid, và độc tố botulinum.

Các chất trị liệu phù hợp khác bao gồm TRH, diethylstilbesterol, theophyllin, enkephalins, prostaglandin chuỗi E, các hợp chất được bộc lộ trong đơn Patent Mỹ số 3,239,345 (ví dụ, zeranol), các hợp chất được bộc lộ trong đơn Patent Mỹ số 4,036,979 (ví dụ, sulbenox), các peptit được bộc lộ trong đơn Patent Mỹ số 4,411,890, chất kích thích bài tiết hormon tăng sinh trưởng như GHRP-6, GHRP-1 (được bộc lộ trong đơn Patent Mỹ số 4,411,890 và công bố WO 89/07110 và WO 89/07111), GHRP-2 (được bộc lộ trong WO 93/04081), NN703 (Novo Nordisk), LY444711 (Lilly), MK-677 (Merck), CP424391 (Pfizer) và B-HT920, yếu tố giải phóng hormon sinh trưởng và chất tương tự nó, hormon sinh trưởng và chất tương tự nó và somatomedin bao gồm IGF-1 và IGF-2, chất chủ vận alpha-adrenergic, như clonidin hoặc chất chủ vận serotonin 5-HT_D, như sumatriptan, chất ức chế somatostatin hoặc phân nó giải phóng ra, như physostigmin, pyridostigmin, hormon parathyroid, PTH(1-34), và bisphosphonat, như MK-217 (alendronat).

Vẫn còn chất thuốc và chất được khác gồm có estrogen, testosterone, chất điều chỉnh thụ thể estrogen chọn lọc, như tamoxifen hoặc raloxifen, chất điều chỉnh thụ thể androgen khác, như các chất được bộc lộ trong Edwards, J. P. et. al., Bio. Med. Chem. Let., 9, 1003-1008 (1999) và Hamann, L. G. et. al., J. Med. Chem., 42, 210-212 (1999), và chất chủ vận thụ thể progesteron ("PRA"), như levonorgestrel, medroxyprogesteron axetat (MPA).

Các chất trị liệu phù hợp khác bao gồm chất đồng hóa, như chất điều biến thụ thể androgen có chọn lọc (SARM); chất đối kháng con đường thụ thể activin, như kháng thể kháng myostatin hoặc chất bắt thụ thể activin có thể hòa tan, bao gồm AXE-031 (Acceleron Pharmaceuticals, chất đối kháng IIB loại thụ thể activin có thể hòa tan), MYO-027/PFE-3446879 (Wyeth/Pfizer, chất ức chế myostatin kháng thể), AMG-745 (Amgen, chất ức chế myostatin thể peptit), và thụ thể bắt ActRIIB (xem Zhou *et al.*, Cell, 142, 531–543, August 20, 2010); và các steroid đồng hóa.

Vẫn còn chất thuốc và chất được khác gồm có chất ức chế aP2, như được bộc lộ trong đơn U.S. Ser. số 09/519, 079 được nộp vào ngày 6 tháng ba năm 2000, chất đối kháng gama PPAR, chất chủ vận delta PPAR, chất chủ vận beta 3 adrenergic, như AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), hoặc CP331648 (Pfizer), các chất chủ

vận 3 beta khác như được bộc lộ trong Patent Mỹ số 5, 541, 204, 5, 770, 615, 5, 491, 134, 5, 776, 983 và 5, 488, 064, chất ức chế lipaza, như orlistat hoặc ATL-962 (Alizym), chất ức chế tái hấp thu sekhôi quaynin (và dopamin), như sibutramin, topiramat (Johnson & Johnson) hoặc axokin (Regeneron), thuốc beta thụ thể tyroit, như gắn kết thụ thể tyroit như được bộc lộ trong WO 97/21993, WO 99/00353, và GB98/284425, và các chất chán ăn, như dexamphetamin, phentermin, phenylpropanolamin hoặc mazindol.

Vẫn còn chất thuốc và chất được phù hợp khác gồm có chất trong điều trị HIV và AIDS, như indinavir sulfat, saquinavir, saquinavir mesylat, ritonavir, lamivudin, zidovudin, tổ hợp lamivudin/zidovudin, zalxitabin, didanosin, stavudin, và megestrol axetat.

Vẫn còn chất thuốc và chất được phù hợp khác gồm có chất chống huỷ xương, chất dùng trong điều trị thay thế hormon, chất tương tự vitamin D, canxi cơ bản và chất bổ sung canxi, chất ức chế K cathepsin, chất ức chế MMP, chất đối kháng thụ thể vitronectin, chất đối kháng Src SH.sub.2, chất ức chế mạch--H+-ATPaza, ipriflavon, florua, tibolon, prostanoit, chất ức chế 17-beta hydroxysteroid dehydroaza và chất ức chế Src kinaza.

Các chất chữa bệnh khác đã nêu ở trên, khi được dùng trong tổ hợp với các hoạt chất đã được mô tả trong bản mô tả, có thể được dùng, ví dụ, trong lượng đã chỉ ra trong Tạp chí tham khảo dành cho thầy thuốc (PDR) hoặc được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực xác định.

Các hợp chất và chế phẩm đã bộc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả được được sử dụng ở liều lượng có hiệu quả điều trị, ví dụ, liều lượng đủ cho sự điều trị các tình trạng bệnh đã mô tả ở trên. Trong khi các mức liều lượng của các hoạt chất đã mô tả trong bản mô tả cho con người vẫn còn được hoàn thiện, thông thường, phạm vi liều lượng hàng ngày nằm trong khoảng từ khoảng 0,05 đến 100mg/kg trọng lượng cơ thể; trong một số phương án, phạm vi liều lượng hàng ngày nằm trong khoảng từ khoảng 0,10 đến 10,0mg/kg trọng lượng cơ thể, và trong một số phương án, phạm vi liều lượng hàng ngày nằm trong khoảng từ khoảng 0,15 đến 1,0mg/kg trọng lượng cơ thể. Do đó, để sử dụng cho người có trọng lượng 70kg, trong các phương án xác định, phạm vi liều lượng sẽ nằm trong khoảng từ 3,5 đến 7000mg trong một ngày; trong một số phương án, phạm vi liều lượng sẽ nằm trong khoảng từ 7,0 đến 700,0mg trong một

ngày, và trong một số phương án, phạm vi liều lượng sẽ nằm trong khoảng từ 10,0 đến 100,mg trong một ngày. Lượng hoạt chất sử dụng sẽ phụ thuộc vào, ví dụ, người bệnh và tình trạng bệnh điều trị, mức độ nghiêm trọng của bệnh, cách thức và kế hoạch sử dụng thuốc và quyết định của bác sỹ kê đơn. Ví dụ, phạm vi liều lượng phù hợp để sử dụng qua đường uống sẽ nằm trong khoảng từ khoảng 70 đến khoảng 700mg trong một ngày, và ví dụ về liều lượng sử dụng trong tĩnh mạch nằm trong khoảng từ khoảng 70 đến khoảng 700mg trong một ngày, mỗi liều lượng này phụ thuộc vào tác dụng hoá lý của hợp chất với cơ thể.

Việc sử dụng các hợp chất và chế phẩm đã bộc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả có thể thông qua nhiều cách sử dụng được chấp nhận cho các chất trị liệu gồm có, nhưng không giới hạn, đưa vào qua đường uống, đặt dưới lưỡi, đặt dưới da, dùng ngoài ruột, đưa vào trong tĩnh mạch, đưa vào trong mũi, đắp, áp da, đưa vào trong bụng, đưa vào trong cơ, đưa vào trong phổi, đưa vào âm đạo, đưa vào trực tràng, hoặc đưa vào trong mắt. Trong một số phương án, việc sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm thông qua đường uống hoặc sử dụng ngoài ruột. Trong một số phương án, các hợp chất hoặc chế phẩm được bộc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả được sử dụng qua đường uống.

Các dược phẩm có các dạng bào chế ở dạng rắn, nửa rắn, lỏng và son khí, như, dạng viên nén, viên nang, thuốc bột, chất dịch, dịch huyền phù, thuốc đạn, và sol khí. Các hợp chất đã bộc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả có thể cũng được sử dụng ở dạng bào chế phóng thích chậm hoặc phóng thích có kiểm soát (ví dụ gồm có thuốc viên phóng thích có kiểm soát/phóng thích chậm, thuốc tiêm phóng thích hoạt chất trong khoảng thời gian kéo dài, bơm thẩm thấu hoặc miếng đắp da (gồm có sự vận chuyển điện tử), trong khoảng thời gian kéo dài, và/hoặc để đưa vào mạch ở tỷ lệ xác định trước. Trong một số phương án, các chế phẩm được đề xuất ở dạng bào chế đơn vị phù hợp cho sự đưa vào một liều đơn chính xác.

Các hợp chất đã bộc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả có thể được đưa vào riêng lẻ hoặc trong tổ hợp với một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược thường dùng trong dược phẩm (ví dụ, manitol, lactoza, tinh bột, magie stearat, natri sacarin, đá talc, xenluloza, natri crosscarmeloza, glucoza, gelatin, sucroza, magie carbonat) Nếu cần, chế phẩm được có thể cũng chứa lượng nhỏ các cơ chất hỗ trợ không độc như chất thẩm ướt, chất nhũ hoá, chất làm tăng tính hoà tan, chất tạo đệm pH và chất tương tự

(ví dụ, natri axetat, natri xitrat, các dẫn xuất của xyclodextrin, sorbitan monolaurat, trietanolamin axetat, trietanolamin oleat). Thông thường, phụ thuộc vào cách đưa thuốc vào hướng đến, dược phẩm sẽ chứa hợp chất đã bọc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả với lượng nằm trong khoảng từ 0,005% đến 95%; hoặc trong khoảng từ 0,5% đến 50% trọng lượng. Người có trình độ trong lĩnh vực đã biết, hoặc sẽ dễ dàng biết được các phương pháp hiện nay để bào chế các dạng bào chế này; ví dụ, xem Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania

Trong một số phương án, các chế phẩm sẽ được tạo thành dạng thuốc viên hoặc viên nén và vì vậy chế phẩm sẽ chứa, cùng với các hợp chất đã bọc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả, một hoặc nhiều chất làm loãng (ví dụ, lactoza, sucroza, dicanxi phosphat), chất bôi trơn (ví dụ magie stearat) và/hoặc chất kết dính (ví dụ, tinh bột, gôm arabic, polyvinylpyrrolidin, gelatin, xenluloza, các dẫn xuất của xenluloza). Các dạng bào chế rắn khác bao gồm dạng bột, marum, dung dịch hoặc huyền phù (ví dụ, trong propylen carbonat, dầu thực vật hoặc triglyxerit) được gói trong nang gelatin

Các chế phẩm được có thể đưa vào ở dạng lỏng có thể được bào chế, ví dụ bằng cách hoà tan, phân tán hoặc tạo huyền phù ví dụ hợp chất đã bọc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả và chất phụ gia dược phẩm tùy ý trong chất mang (ví dụ, nước, nước muối, dextroza chứa nước, glyxerol, glycol, etanol hoặc chất tương tự) để tạo thành dung dịch hoặc huyền phù. Các dung dịch có thể tiêm được bào chế ở dạng thông thường, ví dụ dạng dung dịch hoặc huyền phù lỏng, như nhũ tương, hoặc dạng rắn phù hợp để hòa tan hoặc tạo huyền phù trong chất lỏng trước khi tiêm. Tỷ lệ phần trăm của hợp chất trong các chế phẩm dùng ngoài ruột phụ thuộc vào, ví dụ, bản chất tự nhiên của hợp chất, hoạt tính của hợp chất và nhu cầu của người bệnh. Tuy nhiên, có thể sử dụng thành phần hoạt tính với tỷ lệ phần trăm nằm trong khoảng từ 0,01% đến 10% trong dung dịch, và có thể cao hơn nữa nếu chế phẩm ở dạng rắn sau đó được pha loãng đến nồng độ khác. Trong một số phương án, chế phẩm sẽ chứa hợp chất đã bọc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 2% trong dung dịch

Dược phẩm chứa hợp chất đã bọc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả có thể được đưa vào đường hô hấp ở dạng sol khí hoặc dung dịch trong ống phun, hoặc dưới dạng bột siêu mịn để thổi vào, được đưa vào một mình hoặc kết hợp với chất mang trợ như

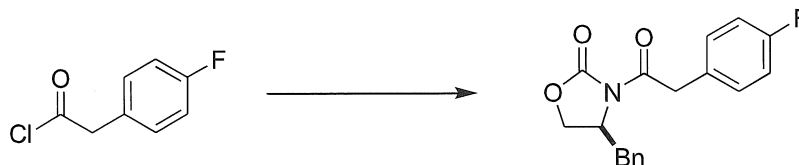
lactosa. Trong trường hợp này, các phần tử trong chế phẩm thường sẽ có đường kính nhỏ hơn 50micron, hoặc trong một số phương án, nhỏ hơn 10micron.

Hơn nữa, dược phẩm có thể bao gồm hợp chất đã bộc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả và một hoặc nhiều chất chữa bệnh bổ sung, dược chất, tá dược và chất tương tự. Chất trị liệu và dược chất phù hợp bao gồm các chất đã mô tả trong bản mô tả.

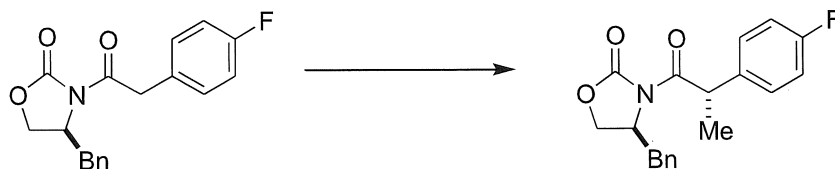
Các ví dụ sau nhằm mô tả sáng chế đầy đủ hơn. Các ví dụ này không nhằm giới hạn phạm vi chính xác của sáng chế, mà chỉ có mục đích để minh họa cho sáng chế

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Điều chế (S)-2-(4-Flophenyl)propan-1-amin

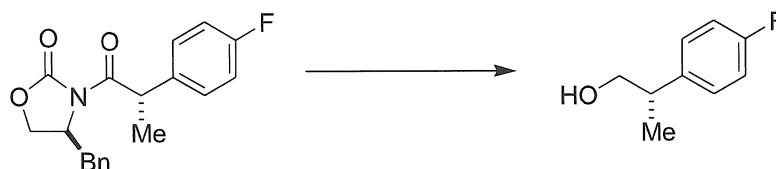


(S)-4-Benzyl-3-(2-(4-flophenyl)axetyl)oxazolidin-2-on. Bổ sung nhỏ giọt *n*-BuLi (40mL, 1,6M trong hexan, 64mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch lạnh (-78°C) chứa (S)-4-benzyl-2-oxazolidin-2-on (10g, 58mmol, 1,0 đương lượng) trong 100mL THF. Sau khi khuấy trong thời gian 30 phút, bổ sung nhỏ giọt 4-flophenylaxetyl clorua (10g, 58mmol, 1,0 đương lượng) vào. Sau khi khuấy trong thời gian thêm 30 phút nữa, hỗn hợp phản ứng được để ấm đến to nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được làm lạnh bằng NH₄Cl chứa nước bão hòa, được chiết với diclometan, và được rửa với nước muối. Sau đó các lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và được cô đặc *in vacuo*. Tinh chế bằng silicagel (EtOAc/hexan 10-20%) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề là dầu sền sệt (14,7g, 81%).

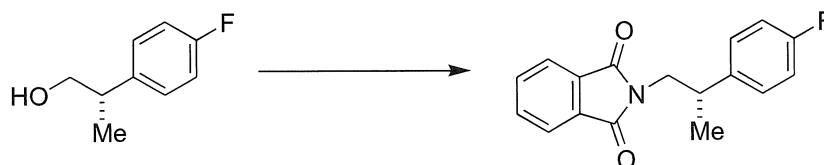


(S)-4-Benzyl-3-((S)-2-(4-flophenyl)propanoyl)oxazolidin-2-on. Ở nhiệt độ trong phòng bổ sung iodometan (1,0mL, 16,2mmol, 1,0 đương lượng) bằng ống bơm vào dung dịch chứa (S)-4-benzyl-3-(2-(4-flophenyl)axetyl)oxazolidin-2-on (5,1g, 16,3mmol, 1,0 đương lượng) trong THF nguyên chất (100mL). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C, và bổ sung nhỏ giọt NaHMDS (8,15mL, 2M trong THF, 16,3mmol, 1,0 đương lượng) vào bằng ống bơm. Sau khi khuấy trong thời gian

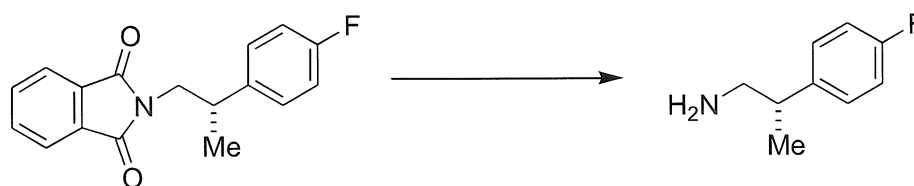
15 phút ở nhiệt độ -78°C , hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được làm lạnh bằng NH_4Cl chứa nước bão hòa, và được pha loãng với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc *in vacuo*. Tinh chế bằng sắc ký silicagel (EtOAc/hexan 7-20%) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (2,6g, 49%).



(S)-2-(4-Flophenyl)propan-1-ol. Ở nhiệt độ trong phòng bổ sung dung dịch chứa NaBH_4 (1,0g, 26,4mmol, 4,8 đương lượng) trong nước (6,0mL) vào dung dịch chứa (S)-4-benzyl-3-((S)-2-(4-flophenyl) propanoyl)oxazolidin-2-on (1,8g, 5,5mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (18mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được làm lạnh bằng cách bổ sung cẩn thận HCl 1M chứa nước vào. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và etyl axetat. Các lớp được tách ra và sau đó lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc *in vacuo*. Tinh chế bằng sắc ký silicagel (EtOAc/Hexan 10-75%) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,824g, 97%).



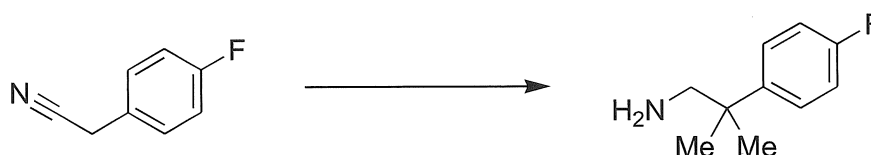
(S)-2-(2-(4-Flophenyl)propyl)isoindolin-1,3-dion. Bổ sung nhỏ giọt diethylazodicarboxylat (3,6mL, 15% trong toluen, 8,0mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa (S)-2-(4-flophenyl)propan-1-ol (0,82g, 5,35mmol, 1,0 đương lượng), phthalimit (0,82g, 5,6mmol, 1,05 đương lượng), và triphenyl phosphin (2,1g, 8,03mmol, 1,5 đương lượng) trong THF nguyên chất (18mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 72 giờ và sau đó được cô đặc *in vacuo*. Tinh chế bằng sắc ký silicagel (EtOAc/hexan 15 – 25%) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,9g, 59%).



(S)-2-(4-Flophenyl)propan-1-amin. Ở nhiệt độ trong phòng bổ sung hydrazin

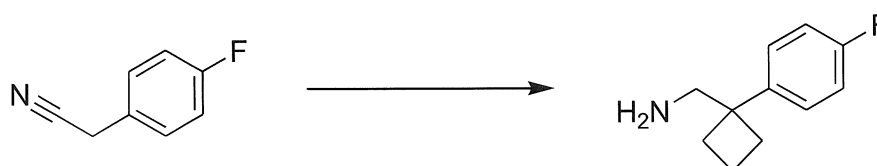
hydrat (1,4mL, 45mmol, 14 đương lượng) bằng ống bơm vào dung dịch chứa (S)-2-(2-(4-flophenyl)propyl)isoindolin-1,3-dion (900mg, 3,2mmol, 1,0 đương lượng) trong toluen (14mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong thời gian 30 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được gạn chất rắn trong hỗn hợp phản ứng, và chất rắn được rửa với oluen bổ sung. Các lớp hữu cơ kết hợp được kết hợp lại và được cô đặc *in vacuo* để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (491mg, 99%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 2: Điều chế 2-(4-Flophenyl)-2-metylpropan-1-amin



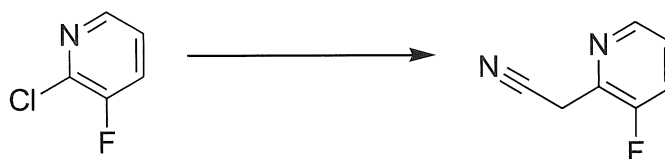
Bổ sung kali *t*-butoxit (124g, 1,1 mol, 3 đương lượng) là chất rắn ở các phần để nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng không vượt quá 50°C vào dung dịch chứa 4-flophenylaxetonitril (50g, 370mmol, 1,0 đương lượng) và iodometan (70mL, 1,1 mol, 3 đương lượng) trong THF (370mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm và sau đó được làm lạnh bằng cách bổ sung nước muối vào. Hỗn hợp này được pha loãng với EtOAc và được rửa hai lần với nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc, và được cô đặc *in vacuo* để tạo ra 2-(4-flophenyl)-2-metylpropanitril là dầu màu vàng (57g, 94%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. Bổ sung dung dịch chứa lithi nhôm hydrua (210mL, 2M trong ete, 420mmol, 1,2 đương lượng) vào dung dịch chứa nitril trong THF nguyên chất (800mL). Sau đó hỗn hợp được gia nhiệt hồi lưu qua đêm, phản ứng được để mát đến nhiệt độ trong phòng, và thực hiện tinh chế Fieser và Fiese (300uL nước/mmol, 1,0mL NaOH 3N/mmol, 300uL nước/mmol). Lọc chất rắn tạo thành tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề là dầu màu cam (57g, 92%).

Ví dụ 3: Điều chế (1-(4-Flophenyl)xyclobutyl)metanamin



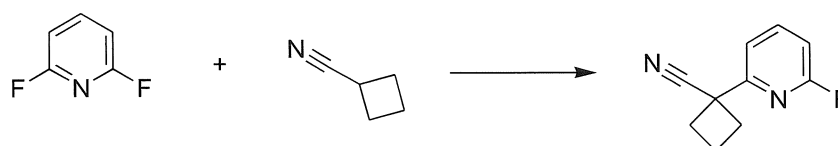
Dung dịch chứa 4-flophenylaxetonitril (6,7g, 75mmol, 1,5 đương lượng), 1,3-dibromopropan (10mL, 50mmol, 1 đương lượng), KOH (27g, 150mmol, 3,0 đương lượng), và tetrabutylamoni bromua (100mg) trong toluen (135mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 100 °C trong thời gian 3 giờ. Lớp hữu cơ được tách ra và được cô đặc đến khô. Thực hiện sắc ký silicagel bằng cách sử dụng gradien EtOAc/hexan 0 – 30% tạo ra sản phẩm được tinh chế từng phần mà được tinh chế thêm bằng chưng cất Kugelrohr ở nhiệt độ 200°C tạo ra 3,76g (22mmol) sản phẩm nitril trung gian là dầu. Chất cặn được hòa tan trong THF nguyên chất (22mL) và được xử lý với dung dịch chứa LAH (27mL, 2M trong ete, 55mmol, 2,5 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ sau đó được tinh chế Fieser và Fieser (38uL nước/mmol, 118uL NaOH 3N/mmol, 38uL nước/mmol). Lớp hữu cơ được cô đặc đến khô để tạo ra sản phẩm mong muốn (3,6g, chiếm toàn bộ 40%) là dầu màu vàng.

Ví dụ 4: Điều chế (1-(6-Mehoxyppyridin-2-yl)xyclobutyl)metanamin



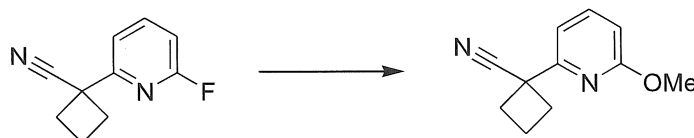
2-(3-Floppyridin-2-yl)axetonitril. Bổ sung natri hexametyldisilazit (NaHMDS) (2,0M trong THF, 13mL, 25mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch ở nhiệt độ 0°C chứa 2-clo-3-floppyridin (3,0g, 23mmol, 1,0 đương lượng) và axetonitril (1,3mL, 25mmol, 1,1 đương lượng) trong toluen (50mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 0°C và được phân chia giữa EtOAc và nước. Lớp chứa nước được chiết với EtOAc và các pha hữu cơ kết hợp được rửa với NaCl bão hòa, được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô đặc *in vacuo* để tạo ra sản phẩm mong muốn thô là dầu được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 5: Điều chế (1-(6-Metoxypyridin-2-yl)xyclobutyl)metanamin

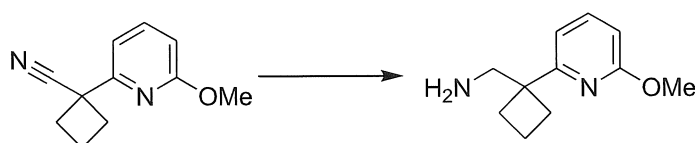


1-(6-Floppyridin-2-yl)xyclobutancarbonitril. Sau cùng quy trình như ở trên cho 2-(3-floppyridin-2-yl)axetonitril với 2,6-difloppyridin (5,0g, 43mmol, 1,0 đương lượng),

xyclobutylcarbonitril (3,5g, 43mmol, 1,0 đương lượng) và NaHMDS (2,0M trong THF, 24mL, 47mmol, 1,1 đương lượng) trong toluen (100mL) tạo ra sản phẩm mong muốn (4,9g, 64%) là dầu không màu sau khi tinh chế trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc/hexan 25% làm chất rửa giải.

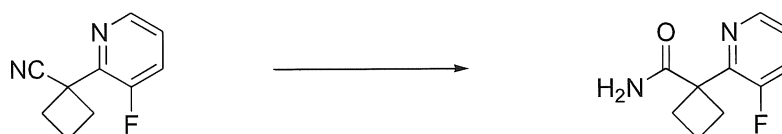


1-(6-Metoxypyridin-2-yl)xyclobutancarbonitril. Bổ sung natri metal (~1g) vào metanol khan (6,0mL) ở nhiệt độ 0°C dưới môi trường khí nitơ và khuấy hỗn hợp trong thời gian 30 phút. Bổ sung 1-(6-flopyridin-2-yl)xyclobutancarbonitril (1,6g, 9,1mmol) sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ 75°C và khuấy trong thời gian 45 phút. Dung dịch được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được phân chia giữa nước và EtOAc. Các lớp được tách ra, pha chứa nước được chiết với EtOAc, và các pha hữu cơ kết hợp được rửa với NaCl bão hòa, được làm khô trên Na₂SO₄, và được cô đặc *in vacuo* để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,7g, 97%) là dầu không màu.

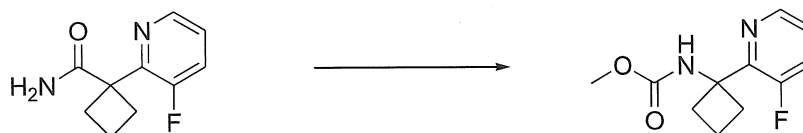


(1-(6-Metoxypyridin-2-yl)xyclobutyl)metanamin. Bổ sung dung dịch lithi nhôm hydrua (1,0M trong THF, 11mL, 11mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch đã khuấy chứa 1-(6-metoxypyridin-2-yl)xyclobutancarbonitril (1,7g, 8,8mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (20mL). Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 1,5 giờ và được để mát đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung từ từ nước (0,43mL) vào sau đó bổ sung 0,43mL NaOH 3M và sau đó bổ sung 0,43mL nước vào (Fieser và Fieser workup). Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đất diatomit và rửa với THF. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô đặc đến khô để thu được sản phẩm mong muốn (1,6g, 97%) là dầu sền sệt.

Ví dụ 6: Điều chế 1-(3-Flopyridin-2-yl)xyclobutanamin



1-(3-Flopyridin-2-yl)xyclobutancarboxamit. Bổ sung 1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutancarbonitril (2,96g, 16,8mmol, 1, đương lượng) vào bình thót cổ đáy tròn dung tích 250mL chứa DMSO (60mL). Sau đó bổ sung kali carbonat (7,0g, 50,4mmol, 3,0 đương lượng) vào và hỗn hợp được để lạnh đến nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung hydro peroxit 35% (6,5mL) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Lúc này, phản ứng được pha loãng với nước (50mL) và etyl axetat (100mL). Sau đó chuyển và chiết tách và lắc. Lớp hữu cơ được tách ra khỏi lớp nước và sau đó được rửa với nước muối (3 x 50mL). Sau đó lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc, và được cô đặc để thu được chất rắn thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (EtOAc/hexan 10%) để thu được 1,92g (59%) 1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutancarboxamit là chất rắn màu trắng.



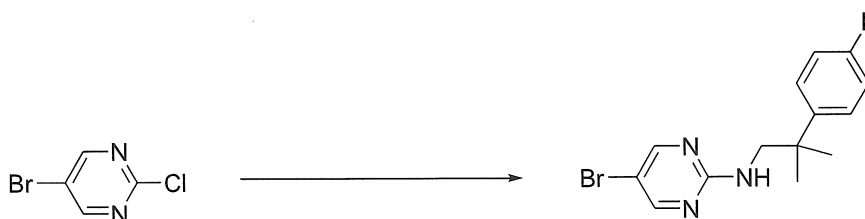
Metyl 1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutylcarbammat. Hòa tan 1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutancarboxamit (1,92g, 9,88mmol, 1,0 đương lượng) trong metanol (20mL) và bổ sung kali hydroxit (1,11g, 19,8mmol, 2,0 đương lượng) vào. Phản ứng được đánh sóng cho đến khi đồng nhất, sau đó bổ sung iodosobenzen diaxetat (4,77g, 14,8mmol, 1,5 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 20 phút và sau đó được pha loãng với nước (100mL) và etyl axetat (125mL). Sau khi chuyển vào chiết tách và lắc, lớp hữu cơ được tách ra khỏi lớp nước, và lớp chứa nước được chiết với EtOAc (50mL). Sau đó các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc, và được cô đặc để thu được dầu thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (EtOAc/hexan 40%) để thu được 1,47g (67%) metyl 1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutylcarbammat là chất rắn màu trắng.



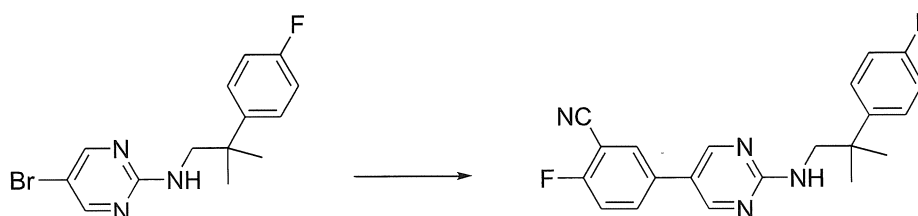
1-(3-Flopyridin-2-yl)xyclobutanamin. Bổ sung etyl 1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutylcarbammat (1,47g, 6,56mmol, 1,0 đương lượng), etanol (12mL) và natri hydroxit chứa nước (7mL) vào lọ phản ứng vi sóng dung tích 20mL. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 30 phút. Làm bay hơi etanol dưới áp suất giảm và hỗn hợp được chiết với etyl axetat (30mL).

Sau đó lớp nước được chiết với etyl axetat (2 x 30mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp lại, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc, và được cô đặc để thu được 1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutanamin (1,01g, 93%) là dầu thô màu vàng được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

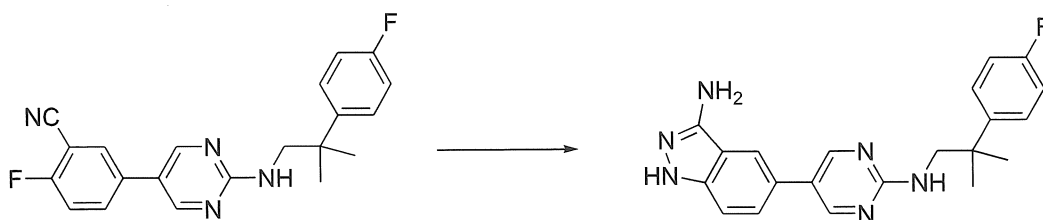
Ví dụ 7: 5-(2-(2-(4-Flophenyl)-2-metylpropylamino)pyrimidin-5-yl)-1H-indazol-3-amin



5-Bromo-N-(2-(4-flophenyl)-2-metylpropyl)pyrimidin-2-amin. Bổ sung 2-clo-5-bromopyridin (440mg, 2,3mmol, 1,1 đương lượng), 2-(4-flophenyl)-2-metylpropan-1-amin (350mg, 2,1mmol, 1,0 đương lượng), DIPEA (1,0mL, 5,7mmol, 2,7 đương lượng), và toluen (5mL) vào lọ có dung tích 74ml. Lọ này được gia nhiệt trong bể dầu đến nhiệt độ 80°C và được khuấy trong thời gian 12 giờ, được cô đặc, và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (EtOAc/hexan 0-30%) để thu được 270mg (40%) 5-bromo-N-(2-(4-flophenyl)-2-metylpropyl)pyrimidin-2-amin là chất rắn màu trắng.



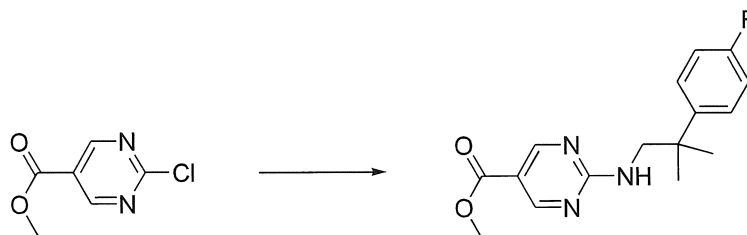
2-Flo-5-(2-(2-(4-flophenyl)-2-metylpropylamino)pyrimidin-5-yl)benzonitril. Bổ sung 5-bromo-N-(2-(4-flophenyl)-2-metylpropyl)pyrimidin-2-amin (267mg, 0,8mmol, 1,0 đương lượng), axit 3-xyano-4-flophenylboronic (203mg, 1,2mmol, 1,5 đương lượng), Cl₂Pd(dppf) (60mg, 82μmol, 0,1 đương lượng), kali carbonat (1,2mL dung dịch chứa nước 2N, 2,4mmol, 3,0 đương lượng), và dioxan (4mL) vào lò phản ứng vi sóng 5mL. Phản ứng được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 20 phút. Loại lớp chứa nước ra khỏi phản ứng, và lớp hữu cơ được tinh chế ngay bằng sắc ký cột pha đảo để thu được 220mg (73%) 2-flo-5-(2-(2-(4-flophenyl)-2-metylpropylamino)pyrimidin-5-yl)benzonitril là chất rắn màu trắng.



5-(2-(2-(4-Flophenyl)-2-metylpropylamino)pyrimidin-5-yl)-1H-indazol-3-amin.

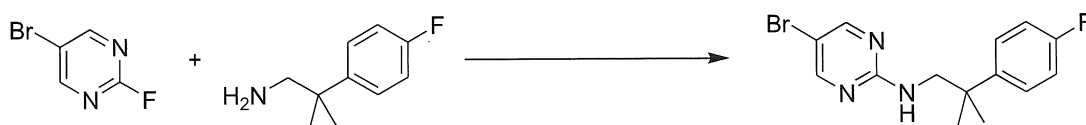
Bổ sung 2-flo-5-(2-(2-(4-flophenyl)-2-metylpropylamino)pyrimidin-5-yl)benzonitril (220mg, 0,6mmol), hydrazin (500 μ L), và propanol (5mL) vào lò phản ứng vi sóng dung tích 5mL. Phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C và được khuấy trong thời gian 3 giờ. Phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo để thu được 95mg (42%) 5-(2-(2-(4-flophenyl)-2-metylpropylamino)pyrimidin-5-yl)-1H-indazol-3-amin là chất rắn màu trắng (m/z [M+H] = 377,1).

Ví dụ 8: Điều chế metyl 2-(2-(4-flophenyl)-2-metylpropylamino)pyrimidin-5-carboxylat



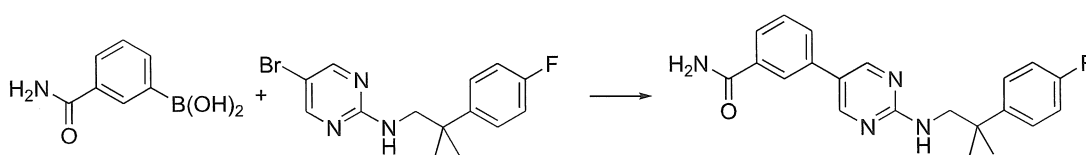
Bổ sung metyl 2-clopyrimidin-5-carboxylat (250mg, 1,4mmol, 1,0 đương lượng), 2-(4-flophenyl)-2-metylpropan-1-amin (468mg, 2,8mmol, 2,0 đương lượng), DIPEA (1,0mL, 5,6mmol, 4,0 đương lượng), và toluen (5mL) vào lọ có dung tích 74ml. Gia nhiệt lọ này trong bể dầu đến nhiệt độ 60°C và khuấy trong thời gian 20 phút, cô đặc, và tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (EtOAc/hexan 0-50%) để tạo ra 325mg (77%) metyl 2-(2-(4-flophenyl)-2-metylpropylamino)pyrimidin-5-carboxylat là chất rắn màu trắng (m/z [M+H] = 304,1).

Ví dụ 9: Điều chế 3-(2-(2-(4-Flophenyl)-2-metylpropylamino)pyrimidin-5-yl)benzamid.



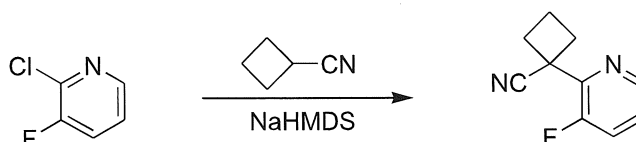
5-Bromo-N-(2-(4-flophenyl)-2-metylpropyl)pyrimidin-2-amin. Bổ sung kali

carbonat (3,68g, 11,2mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 5-bromo-2-flopyrimidin (1,0g, 5,6mmol, 1,0 đương lượng) và 2-(4-flophenyl)-2-metylpropan-1-amin (1,05g, 6,3mmol, 1,1 đương lượng) trong isopropanol (12mL) trong lọ vi sóng được trang bị thanh khuấy. Lọ này được lắp khít với nắp lọ vi sóng và được gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C trong thời gian 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được loại bỏ kali carbonat rắn và được cô đặc *in vacuo*. Sau khi hòa tan lại chất cặn trong EtOAc và nước, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat và được cô đặc *in vacuo*. Tinh chế bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM 3% - 5%) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu vàng (1,15g, 65%), (m/z [M+H] = 324,2).

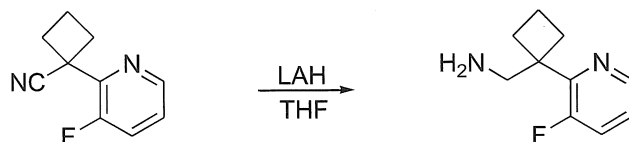


3-(2-(2-(4-Flophenyl)-2-metylpropylamino)pyrimidin-5-yl)benzamid. Bổ sung 5-bromo-N-(2-(4-flophenyl)-2-metylpropyl)pyrimidin-2-amin (75mg, 0,23mmol, 1,0 đương lượng), axit 3-(carboxyamino)phenylboronic (25mg, 0,35mmol, 1,5 đương lượng) và (dppf)PdCl₂ (18mg, 0,23mmol, 1,0 đương lượng) là chất rắn vào lọ vi sóng được trang bị thanh khuấy. Lọ này được cố định trước với nút cao su và được thanh trùng bằng dòng khí nitơ trong thời gian 5 phút, nạp dioxan đã phun nitơ vào (1mL) và K₂CO₃ 2N chứa nước (0,5mL) vào bằng ống phun, và nhanh chóng thay thế nút cao su bằng nắp của lọ vi sóng. Sau khi gia nhiệt phản ứng trong lò phản ứng vi sóng trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 125°C, phân tích LCMS tạo ra được sự tiêu thụ aryl bromua. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa một lần với NaHCO₃ chứa nước bão hòa và một lần với nước muối. Các lớp chứa nước kết hợp được rửa một lần với EtOAc, và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và được cô đặc *in vacuo*. Tinh chế bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM 3% - 10%) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu vàng nhạt (44mg, 52%), (m/z [M+H] = 365,3).

Ví dụ 10: Điều chế (1-(3-Flopyridin-2-yl)xyclobutyl)metanamin

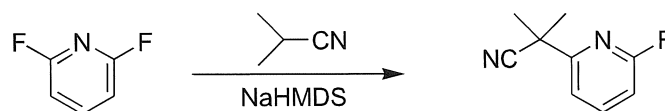


1-(3-Flopyridin-2-yl)xyclobutancarbonitril. Bỏ sung nhỏ giọt natri hexametyldisilazit (2,0M trong THF, 306mL, 612mmol, 1,0 đương lượng) vào dung dịch ở nhiệt độ 0°C chứ 2-clo-3-flopyridin (80,0g, 611mmol, 1,0 đương lượng) và xyclobutan carbonitril (49,5g, 611mmol, 1,0 đương lượng) trong toluen (500mL). Hỗn hợp tạo thành được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Sau đó phản ứng được làm lạnh bằng nước (500mL), và lớp hữu cơ được tách ra khỏi lớp nước. Lớp nước được chiết với EtOAc (2x300mL), và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa (2x400mL), được làm khô trên Na₂SO₄, được cô đặc để tạo ra dầu thô màu vàng, và được sắc ký với silicagel (EtOAc/hex 2-10%) để tạo ra 1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutancarbonitril (88g, 83%) là dầu màu vàng nhạt.



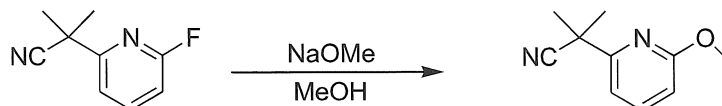
(1-(3-Flopyridin-2-yl)xyclobutyl)metanamin. Bỏ sung nhỏ giọt LAH (2M trong THF, 575mL, 1,15 mol) vào dung dịch ở nhiệt độ 0°C chứa 1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutancarbonitril (88g, 500mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (400mL) trong thời gian một giờ. Sau đó phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 15 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và được làm lạnh với nước (43mL), NaOH 3N (43mL), và nước (125mL). Phản ứng đã làm lạnh được khuấy trong thời gian 30 phút và sau đó được lọc qua xelit. Dịch lọc được cô đặc và được làm khô *in vacuo* để thu được (1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)metanamin (80g, 88%) là dầu thô màu vàng được sử dụng mà không cần tinh chế.

Ví dụ 11: Điều chế 2-(6-(Diflometoxy)pyridin-2-yl)propan-2-amin

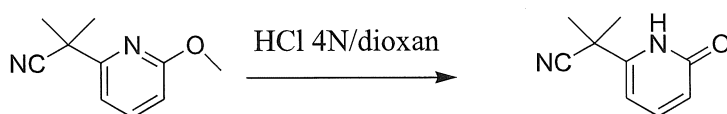


2-(6-Flopyridin-2-yl)-2-metylpropannitril. Bỏ sung nhỏ giọt natri hexametyldisilazit (2,0M trong THF, 302mL, 605mmol, 1,0 đương lượng) vào dung dịch ở nhiệt độ 0°C chứa 2,6-diflopyridin (69,6g, 605mmol, 1,0 đương lượng) và isobutyronitril (41,7g, 610mmol, 1,0 đương lượng) trong toluen (500mL). Hỗn hợp tạo thành được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Sau đó

phản ứng được làm lạnh với nước (500mL), và lớp hữu cơ được tách ra khỏi lớp chứa nước. Lớp chứa nước được chiết với EtOAc (2x300mL), và các pha hữu cơ kết hợp được rửa với dung dịch nước muối bão hòa (2x400mL), được làm khô trên Na₂SO₄, được cô đặc để thu được dầu thô màu vàng, và được sắc ký bằng silicagel (EtOAc/hex 2-10%) để thu được 2-(6-flopyridin-2-yl)-2-metylpropannitril (55,7g, 56%) là dầu trong.



2-(6-Metoxypyridin-2-yl)-2-metylpropannitril. Bổ sung natri metoxit (50mL dung dịch 30% trong metanol) vào dung dịch chứa 2-(6-flopyridin-2-yl)-2-metylpropannitril (10g) trong metanol (30mL). Sau đó phản ứng được hồi lưu trong thời gian 1 giờ, được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được rót vào etyl axetat (400mL), và được rửa với nước muối (3x200mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô đặc để thu được 2-(6-metoxypyridin-2-yl)-2-metylpropannitril (9,8g, 92%) là dầu màu vàng nhạt.

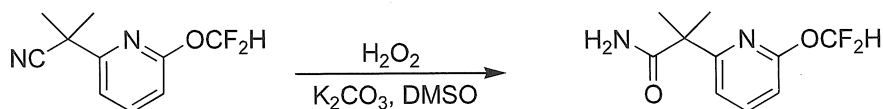


2-Metyl-2-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)propannitril. Bổ sung 2-(6-metoxypyridin-2-yl)-2-metylpropannitril (7g, 40mmol) và HCl 4N trong dioxan (15mL) vào lọ vi sóng 74ml. Sau đó phản ứng được bịt kín và được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 190°C trong thời gian 30 phút. Phản ứng này được lặp lại 6 lần bằng cách sử dụng quy trình ở trên. Các phản ứng này được kết hợp lại và được lọc. Chất rắn màu trắng tạo thành được rửa với EtOAc/hexan 20% và sau đó được làm khô *in vacuo* để thu được 2-metyl-2-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)propannitril (24,7g, 77%) là chất rắn màu trắng.



2-(6-(Diflometoxy)pyridin-2-yl)-2-metylpropannitril. Bổ sung 2-metyl-2-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)propannitril (8,2g, 51mmol, 1,0 đương lượng), metyl clodifloaxetat (14,9g, 103mmol, 2,0 đương lượng), xesi carbonat (23,3g, 71mmol, 1,4 đương lượng), và DMF (100mL) vào bình thót cổ đáy tròn dung tích 100mL. Phản ứng

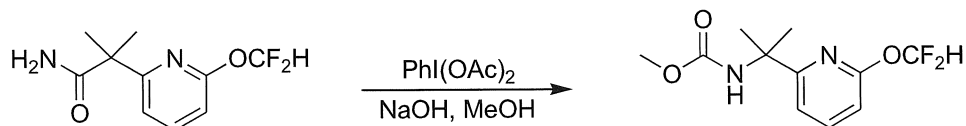
được gia nhiệt đến nhiệt độ 95°C và được khuấy trong thời gian 3 giờ. Sau đó phản ứng được làm lạnh với nước (100mL) và được pha loãng với EtOAc (500mL). Lớp hữu cơ được tách ra khỏi lớp nước. Lớp chứa nước được chiết với EtOAc (100mL), và các pha hữu cơ kết hợp được rửa với dung dịch nước muối bão hòa (3x200mL), được làm khô trên Na₂SO₄, được cô đặc, và được sắc ký bằng silicagel (EtOAc/hex 2-5%) để tạo ra 2-(6-(diflometoxy)pyridin-2-yl)-2-metylpropanitril (6,2g, 57%) là dầu trong.



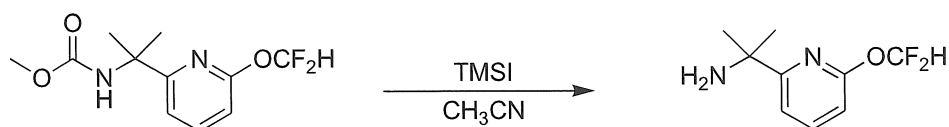
2-(6-(Diflometoxy)pyridin-2-yl)-2-metylpropanamit.

2-(6-(diflometoxy)

pyridin-2-yl)-2-metylpropanitril (19,2g, 91mmol, 1 đương lượng), kali carbonat (37,0g, 270mmol, 3 đương lượng), và DMSO (150mL) và bình thót cổ đáy tròn dung tích 1L. Phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và bổ sung từ từ hydro peroxit 30% (25mL) trong 2mL các phần vào trong thời gian mười phút. Sau đó phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau khi tiêu thụ nguyên liệu ban đầu, phản ứng được rót vào etyl axetat (600mL), được rửa với nước muối (3x300mL), được làm khô trên Na₂SO₄, và được cô đặc để tạo ra 2-(6-(diflometoxy)pyridin-2-yl)-2-metylpropanamit (20g, 97%) là dầu trong.

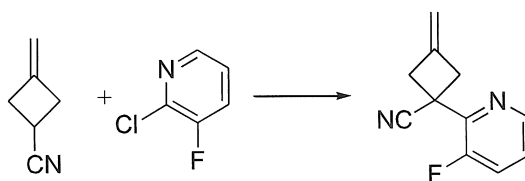


Metyl 2-(6-(diflometoxy)pyridin-2-yl)propan-2-ylcarbamate. Bổ sung 2-(6-(diflometoxy)pyridin-2-yl)-2-metylpropanamit (20,0g, 91mmol, 1 đương lượng) và metanol (150mL) vào bình thót cổ đáy tròn dung tích 500mL. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và bổ sung dung dịch natri hydroxit (7,3g hòa tan trong 150mL metanol, 182mmol, 2,0 đương lượng) vào. Phản ứng được khuấy trong thời gian 2 phút, và bổ sung iodosobenzendiaxetat (40,8g, 127mmol, 1,4 đương lượng) vào. Phản ứng được khuấy trong thời gian 2 giờ trong khi làm ấm dần đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó phản ứng được rót vào etyl axetat (700mL), được rửa với dung dịch nước muối bão hòa (2x400mL), được làm khô trên Na₂SO₄, được cô đặc, và được sắc ký với silicagel (EtOAc/hex 10-20%) để thu được metyl 2-(6-(diflometoxy)pyridin-2-yl)propan-2-ylcarbamate (12,4g, 55%) là chất rắn màu trắng.

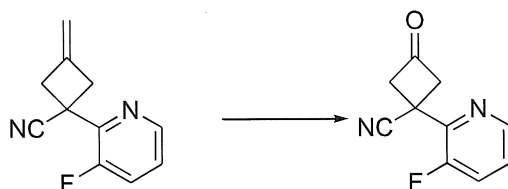


2-(6-(Diflometoxy)pyridin-2-yl)propan-2-amin. Bổ sung TMSI (10mL) vào dung dịch chứa 2-(6-(diflometoxy)pyridin-2-yl)propan-2-ylcarbamát (12,4g, 48mmol) trong axetonitril (50mL). Phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút và sau đó được rót và metanol (100mL) và nước (5mL). Hỗn hợp được cô đặc, được hòa tan trong etyl axetat (200mL), và sau đó được rửa với NaOH 1N (2x30mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô trên Na₂SO₄, được cô đặc, và được sắc ký với silicagel (EtOAc/hex 50%, sau đó là MeOH/CH₂Cl₂ 5-20%) để thu được 2-(6-(diflometoxy)pyridin-2-yl)propan-2-amin (8,8g, 92%) là dầu màu vàng.

Ví dụ 12: Điều chế *trans*-3-Flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)metanamin

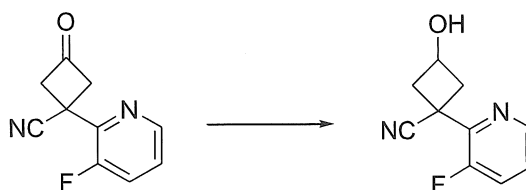


1-(3-Flopyridin-2-yl)-3-metylenxyclobutancarbonitril. Bổ sung nhỏ giọt NaHMDS (2M trong THF, 885mL, 1,1 đương lượng) ở nhiệt độ 0-10°C vào dung dịch chứa 3-metylenxyclobutancarbonitril (150g, 1,61 mol, 1 đương lượng) và 2-clo-3-flopyridin (212g, 1,1mmol, 1 đương lượng) trong toluen (1 L). Khi bổ sung vào xong, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, được khuấy qua đêm, và được làm lạnh với dung dịch NH₄Cl (bão hòa.). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (2x500mL) và nước muối (500mL), được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc, và được cô đặc để thu được hợp chất thô nêu ở tiêu đề (272g, 90%) được sử dụng trong bước tiếp mà mà không tinh chế thêm. LRMS (M+H⁺) *m/z* 189,1.

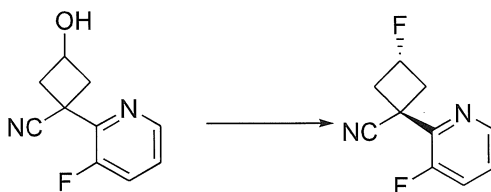


1-(3-Flopyridin-2-yl)-3-oxoxyclobutancarbonitril. Bổ sung từng phần NaIO₄ rắn ở nhiệt độ 10-30°C (1235g, 5,8 mol) vào hỗn hợp chứa 1-(3-flopyridin-2-yl)-3-metylenxyclobutancarbonitril (272g, 1,45 mol) và RuCl₃.H₂O (9,0g, 0,044 mol) trong

hỗn hợp DCM (1L), axetonitril (1L), và nước (1,5 L). Sau khi bổ sung vào xong, phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 15°C và để qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa rắn được lọc và được rửa với DCM (2x1000mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (2x500mL) và nước muối (500mL), được làm khô trên Na₂SO₄, và được cô đặc để tạo ra hợp chất thô nên ở tiêu đề là chất rắn màu tối (238g, 86,3%). LRMS (M+H⁺) *m/z* 191,1.

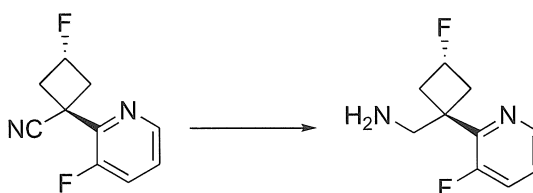


1-(3-Flopyridin-2-yl)-3-hydroxycyclobutancarbonitril. Bổ sung từng phần NaBH₄ ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch chứa 1-(3-flopyridin-2-yl)-3-oxocyclobutancarbonitril (231g, 1,22 mol) trong hỗn hợp chứa DCM (2L) và MeOH (200mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ và được làm lạnh với hỗn hợp metanol và nước (1/1). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (500mL x 3), được làm khô trên Na₂SO₄, và được cô đặc. Chất cặn được tinh chế trên silica gel (EtOAc/hexan 50%) để tạo ra hợp chất nên ở tiêu đề là dầu màu hổ phách (185,8g, 77,5%). LRMS (M+H⁺) *m/z* 193,2.



trans-3-Flo-1-(3-flopyridin-2-yl)cyclobutancarbonitril. Bổ sung từng phần DAST ở nhiệt độ 0-10°C vào dung dịch chứa 1-(3-flopyridin-2-yl)-3-hydroxycyclobutancarbonitril (185g, 0,96 mol) trong DCM (1L). Sau khi bổ sung vào xong, phản ứng được hồi lưu trong thời gian 6 giờ. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Hỗn hợp được tách ra và lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên Na₂SO₄, và được cô đặc. Chất cặn được tinh chế trên silicagel (100% DCM) để tạo ra hợp chất nên ở tiêu đề là dầu màu nâu (116g, 62%) trong hỗn hợp *trans*:*cis* có tỷ lệ là 8:1. Dầu màu nâu ở trên (107g) được hòa tan trong toluen (110mL) và hexan (330mL) ở nhiệt độ 70°C. Dung dịch được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và được khuấy ở nhiệt độ 0°C qua đêm. Chất cặn

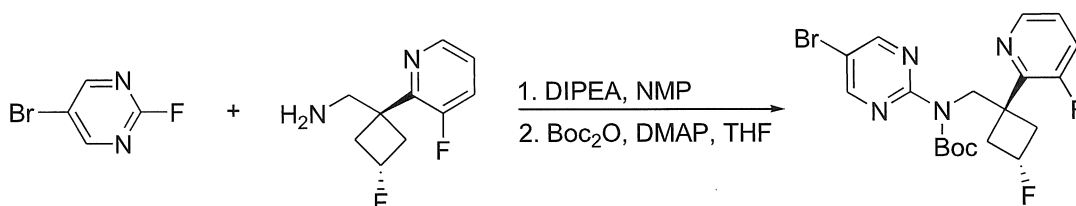
được lọc ra và được rửa với hexan để tạo ra chất đồng phân *trans* là chất rắn màu trắng (87,3g, 81,6%). LRMS ($M+H^+$) m/z 195,1.



trans-3-Flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)metanamin. Nạp hydro

(413,685Kpa) vào hỗn hợp chứa *trans*-3-flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutancarbonitril (71g, 0,37 mol) và Raney nikel (~7g) trong amoniac 7N trong metanol (700mL) trong thời gian 2 ngày. Phản ứng được lọc qua xelit và được rửa với metanol. Dịch lọc được cô đặc dưới môi trường áp suất cao để tạo ra hợp chất nêu ở tieeo đề là dầu màu xanh nhạt (70g, 97,6%). LRMS ($M+H^+$) m/z 199,2.

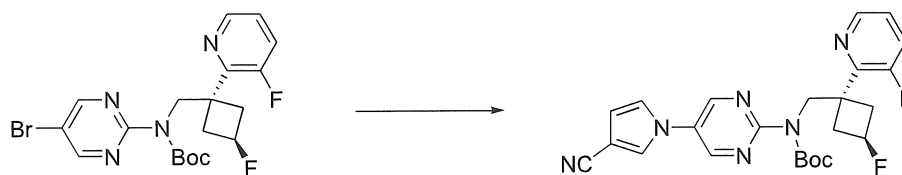
Ví dụ 13: Điều chế *t*-Butyl 5-bromopyrimidin-2-yl((*trans*-3-flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)metyl)carbammat



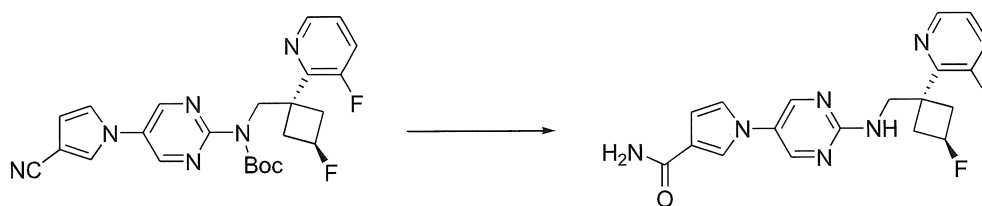
Khuấy hỗn hợp chứa *trans*-3-flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)metanamin (37,g, 190mmol), 5-bromo-2-flopyrimidin (32,0g, 181mmol), DIPEA (71mL, 407mmol), và NMP (200mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc (1500mL) và được rửa với natri bicarbonat bão hòa (500mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô trên Na_2SO_4 , và được cô đặc. Chất rắn tạo thành được hòa tan trong THF (600mL), sau đó bổ sung từ từ DMAP (14g, 90mmol) và Boc_2O (117,3g, 542mmol) vào. Phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ $60^\circ C$ và được khuấy trong thời gian 3 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký silicagel (EtOAc/hex) để thu được 59,7g *t*-butyl 5-bromopyrimidin-2-yl((*trans*-3-flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)metyl)carbammat là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 14: Điều chế 1-(2-(((*trans*)-3-flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)

metylamino)pyrimidin-5-yl)-1H-pyrol-3-carboxamit



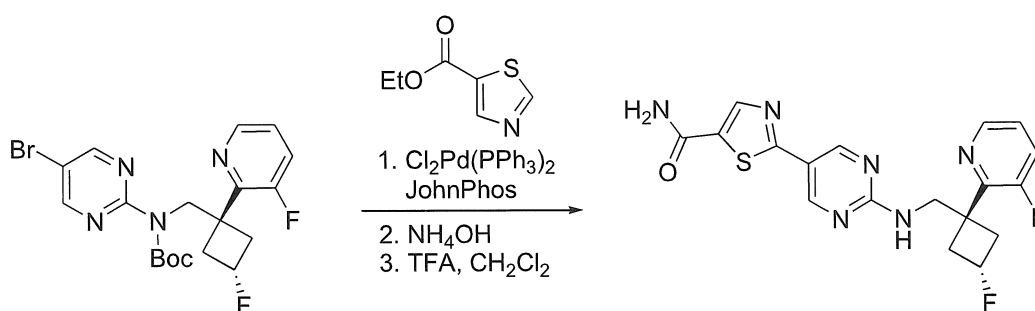
t-Butyl 5-(3-xyano-1H-pyrol-1-yl)pyrimidin-2-yl(((*trans*)-3-flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)metyl)carbamat. Bỏ sung đồng iodua (100mg, 0,6mmol), kali phosphat (1,31g, 6,2mmol), *trans*-N,N'-dimetylxclohexan-1,2-diamin (320mg, 2,2mmol), và 3-xyanopyrol (310mg, 3,6mmol) vào dung dịch chứa *t*-butyl 5-bromopyrimidin-2-yl(((*trans*-3-flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)metyl) carbamat (1,0g, 2,8mmol) trong 15mL toluen (đã khử khí với nitơ). Phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C và được khuấy trong thời gian 2 giờ. Sau đó phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký silicagel (EtOAc/hexan) để thu được 1,1g *t*-butyl 5-(3-xyano-1H-pyrol-1-yl)pyrimidin-2-yl(((*trans*)-3-flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)metyl)carbamat là dầu trong.



1-(2-(((*trans*)-3-flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)metylamino)pyrimidin-5-yl)-1H-pyrol-3-carboxamit. Bỏ sung kali carbonat (1,3g, 9,3mmol) vào dung dịch chứa *t*-butyl 5-(3-xyano-1H-pyrol-1-yl)pyrimidin-2-yl(((*trans*)-3-flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)metyl)carbamat (1,1g, 3,1mmol) trong DMSO (10mL). Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và bỏ sung từ từ hydro peroxit (3mL) vào. Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 90 phút. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc (75mL) và được rửa ba lần với nước muối (50mL). Sau đó lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc, và được cô đặc để tạo ra chất rắn thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (MeOH/CH₂Cl₂ 10%) để thu được 1,07g 1-(2-(((*trans*)-3-flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)metylamino)pyrimidin-5-yl)-1H-pyrol-3-carboxamit là chất rắn màu trắng. Hợp chất này được hòa tan trong TFA/CH₂Cl₂ 25% và được khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau đó phản ứng được cô đặc, được hòa tan trong etyl axetat (75mL), và được rửa ba lần với kali carbonat. Sau đó lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc, và được cô đặc để thu được chất rắn thô được

nghiên nhỏ với etyl axetat/hexan 75%. Huyền phù đặc tạo thành được đánh sóng và được lọc để thu được 500mg 1-(2-(((*trans*)-3-flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)metylaminopyrimidin-5-yl)-1H-pyrol-3-carboxamit là chất rắn màu trắng ($M+H=385$).

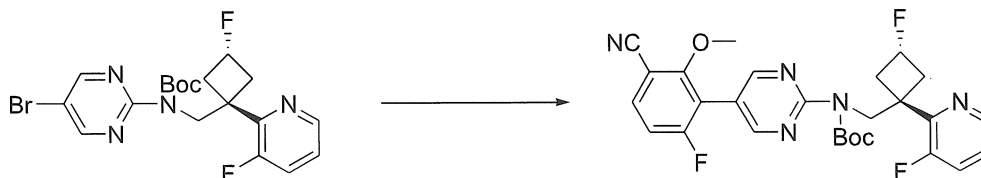
Ví dụ 15: Điều chế 2-(2-(((*trans*)-3-Flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl) metylamino)pyrimidin-5-yl)thiazol-5-carboxamit



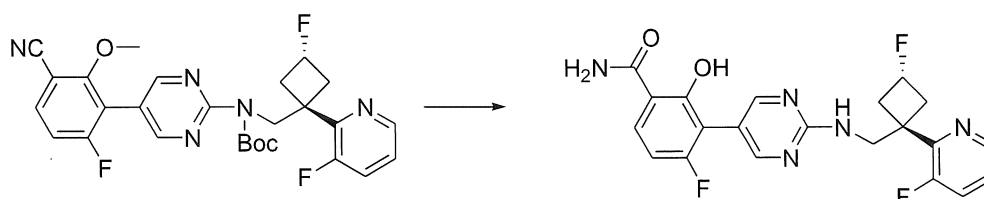
Bổ sung *t*-butyl 5-bromopyrimidin-2-yl(((*trans*)-3-flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)metyl)carbamit (850mg, 1,95mmol), etyl thiazol-5-carboxylat (459mg, 2,92mmol), $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ (205mg, 0,29mmol), Johnphos (213mg, 0,58mmol), Cs_2CO_3 (1,9g, 5,85mmol) và toluen (8mL) vào lọ vi sóng dung tích 20mL. Phản ứng được khuấy và gia nhiệt ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 30 phút trong lò phản ứng vi sóng. Sau đó hỗn hợp phản ứng được rót vào etyl axetat (100mL), được rửa với NaHCO_3 (50mL), rửa với nước muối (50mL), và sau đó được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc, và được tinh chế bằng sắc ký silicagel (EtOAc/hexan) để thu được 191mg methyl 2-(2-(*t*-butoxycarbonyl(((*trans*)-3-flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl) metylamino)pyrimidin-5-yl)thiazol-5-carboxylat. Sau đó hợp chất này được hòa tan trong etanol (4mL), và bổ sung amoni hydroxit (2mL) vào. Phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C và được khuấy trong thời gian 30 phút. Sau đó phản ứng được cô đặc, được hòa tan trong CH_2Cl_2 (30mL), được rửa với NaHCO_3 (10mL), rửa với nước muối (10mL), và sau đó được làm khô trên MgSO_4 , được lọc, và được cô đặc. Chất rắn thô được hòa tan lại trong CH_2Cl_2 (5mL) và bổ sung TFA (2mL) vào. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút, được cô đặc, và sau đó được tinh chế bằng sắc ký pha đảo để thu được 51mg 2-(2-(((*trans*)-3-flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)metylaminopyrimidin-5-yl)thiazol-5-carboxamit là chất

rắn màu trắng ($M+H=385,1$).

Ví dụ 16: Điều chế 4-Flo-3-(2-((*trans*-3-flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)methylamino)pyrimidin-5-yl)-2-hydroxybenzamid



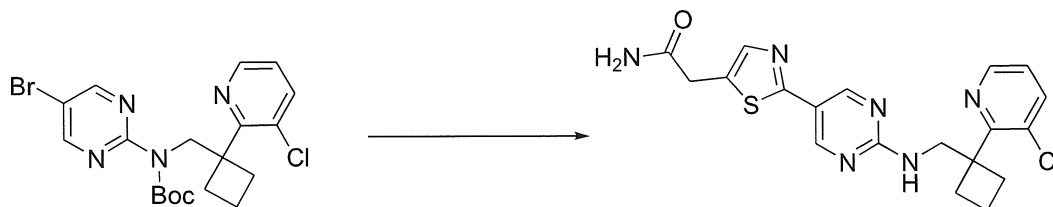
4-Flo-3-(2-((*trans*-3-flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)methylamino)pyrimidin-5-yl)-2-metoxibenzonitril. Bổ sung butyl 5-bromopyrimidin-2-yl((*trans*-3-flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)methyl)carbammat (5,0g, 11,0mmol), axit 3-bromo-6-flo-2-metoxiphenylboronic (2,7g, 11,0mmol), (dppf)PdCl₂ (0,80g, 1,1mmol), dioxan (25mL đã khử khí trong thời gian 10 phút với nitơ), K₂CO₃ (3,0g, 22mmol), và nước (4mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 95°C và được khuấy qua đêm. Sau đó hỗn hợp phản ứng được rót vào etyl axetat (200mL), sau đó được rửa với NaHCO₃ (50mL) và nước muối (50mL), và sau đó được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc, và được tinh chế bằng sắc ký silicagel để thu được 2,4g (4,1mmol) 5-(3-bromo-6-flo-2-metoxiphenyl)-N-((*trans*-3-flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)methyl)pyrimidin-2-amin là chất rắn màu vàng nhạt. Bổ sung kẽm xyanua (0,76g, 6,5mmol), Pd(PPh₃)₄ (2,9g, 2,5mmol), và DMF (25mL) vào trong chất rắn này. Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ và sau đó được pha loãng với EtOAc và được rửa với NaHCO₃ chứa nước bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc, được cô đặc, và được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo để thu được 1,1 gam 4-flo-3-(2-((*trans*-3-flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)methylamino)pyrimidin-5-yl)-2-metoxibenzonitril.



4-Flo-3-(2-((*trans*-3-flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)methylamino)pyrimidin-5-yl)-2-hydroxybenzamid. Cho hỗn hợp chứa 4-flo-3-(2-((*trans*-3-flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)methylamino)pyrimidin-5-yl)-2-metoxibenzonitril (1,0g, 1,9mmol), K₂CO₃ (0,8g, 5,7mmol), và DMSO (5mL) vào bình thót cổ đáy tròn và làm lạnh đến

nhệt độ 0°C. Bổ sung nhỏ giọt H₂O₂ (8,0mL dung dịch 35%) vào. Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc và được rửa với NaHCO₃ chứa nước bão hòa và nước muối (ba lần). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và được cô đặc, và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo để thu được 0,55g (1mmol) 4-flo-3-(2-((*trans*-3-flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)metylamino)pyrimidin-5-yl)-2-metoxymetamit là chất rắn màu trắng. Hợp chất này được trộn với pyridin (6mL) và LiI (1,22g, 9mmol) và được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 125°C trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc và được rửa với NaHCO₃ chứa nước bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và được cô đặc, và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo để thu được 163mg 4-flo-3-(2-((*trans*-3-flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)metylamino)pyrimidin-5-yl)-2-hydroxymetamit là chất rắn màu trắng (M+H⁺430,1).

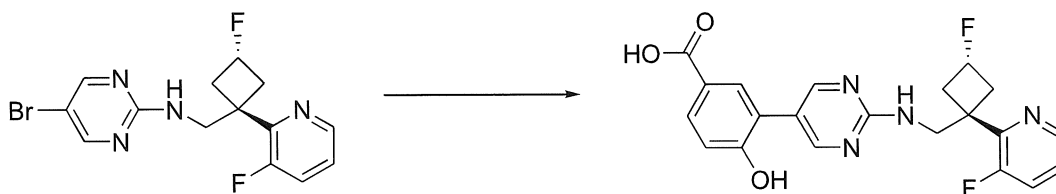
Ví dụ 17: Điều chế 2-(2-(2-((1-(3-Clopyridin-2-yl)xyclobutyl) metylamino)pyrimidin-5-yl)thiazol-5-yl)axetamid



Bổ sung *t*-butyl 5-bromopyrimidin-2-yl((1-(3-clopyridin-2-yl)xyclobutyl) metyl)carbamate (1,0g, 2,2mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,25g, 0,22mmol), hexametylditin (0,92mL, 2,2mmol), LiCl (0,25g, 5,9mmol), và dioxan (10mL) vào bình thót cổ đáy tròn dung tích 50mL. Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung 2-(2-bromothiazol-5-yl)axetonitril (0,89g, 4,4mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,076g, 0,066mmol), và CuI (4,2g, 22,2mmol) vào dung dịch màu nâu đậm tạo thành. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với etyl axetat (50mL), và được lọc qua xelit. Dịch lọc được rửa với nước (30mL) và nước muối (30mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và được cô đặc, và được tinh chế bằng sắc ký silicagel (EtOAc/hex) để thu được 222mg *t*-butyl (1-(3-clopyridin-2-yl)xyclobutyl)metyl(5-(5-(xyanometyl)thiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)carbamate là dầu màu nâu sền sệt. Bổ sung

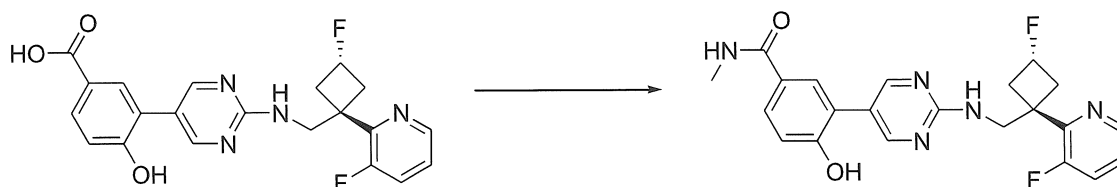
kali carbonat (185mg, 1,3mmol) và DMSO (3mL) vào hợp chất này. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và bổ sung từ từ hydro peroxit (0,5mL) vào. Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 1 giờ. Phản ứng được pha loãng với EtOAc (75mL) và được rửa ba lần với nước muối (50mL). Sau đó lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc, và được cô đặc để thu được chất rắn thô mà được tinh chế bằng sắc ký pha đảo để thu được 48mg *t*-butyl 5-(5-(2-amino-2-oxoethyl)thiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl((1-(3-clopyridin-2-yl)xyclobutyl)metyl)carbamate là chất rắn màu trắng. Hợp chất này được hòa tan trong TFA/CH₂Cl₂ 25% và được khuấy trong thời gian 10 phút. Sau đó phản ứng được cô đặc, được hòa tan trong etyl axetat (75mL), và được rửa ba lần với dung dịch natri bicarbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc, và được cô đặc để thu được 39mg 2-(2-(2-((1-(3-clopyridin-2-yl)xyclobutyl) metylamino)pyrimidin-5-yl)thiazol-5-yl)axetamid là chất rắn màu trắng (M+H=415,1).

Ví dụ 18: Điều chế 3-(2-(((*trans*-3-Flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl) metylamino)pyrimidin-5-yl)-4-hydroxy-N-metylbenzamid



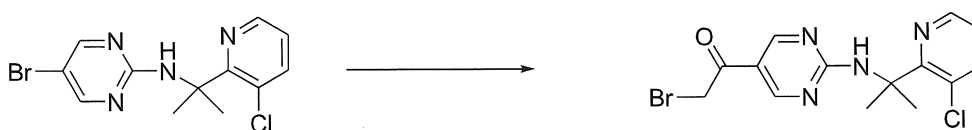
3-(2-(((*trans*)-3-flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)metylamino)pyrimidin-5-yl)-4-hydroxybenzoic axit. Bổ sung 5-bromo-N-(((*trans*)-3-flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)metyl)pyrimidin-2-amin (1,2g, 3,8mmol), metyl 4-hydroxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (1,1g, 4,0mmol), (dppf)PdCl₂ (0,25g, 0,38mmol), dioxan (15mL), K₂CO₃ (1,4g, 10,1mmol), và nước (3mL) vào bình vi sóng dung tích 20mL. Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 135°C và được khuấy trong thời gian 15 phút. Sau đó hỗn hợp phản ứng được rót vào etyl axetat (200mL), được rửa với nước muối (50mL), và được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc, và được tinh chế bằng sắc ký silicagel (EtOAc/hex) để thu được 0,65g metyl 3-(2-(((*trans*)-3-flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)metylamino)pyrimidin-5-yl)-4-hydroxybenzoat là chất rắn màu nâu vàng. Hợp chất này được hòa tan trong metanol (7mL) và bổ sung KOH (2mL dung dịch chứa nước 3N) vào. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C

trong thời gian 1 giờ và sau đó được cô đặc. Chất cặn thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo để thu được sắc ký pha đảo để thu được 0,24g axit 3-(2-(((*trans*)-3-flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)metylamino)pyrimidin-5-yl)-4-hydroxybenzoic là chất rắn màu trắng.



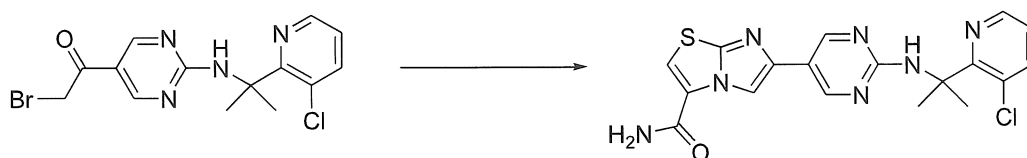
3-(2-(((*trans*-3-Flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)metylamino)pyrimidin-5-yl)-4-hydroxy-N-metylbenzamid. Bổ sung axit 3-(2-(((*trans*)-3-flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)metylamino)pyrimidin-5-yl)-4-hydroxybenzoic (147mg, 0,36mmol), HATU (204mg, 0,54mmol), HOBT (72mg, 0,54mmol), metylamin hydroclorua (239mg, 3,6mmol), DIPEA (187 μ L, 1,1mmol), và DMF (1,5mL) vào bình thót cổ đáy tròn dung tích 50mL. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo để thu được 93mg 3-(2-(((*trans*-3-flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)metylamino)pyrimidin-5-yl)-4-hydroxy-N-metylbenzamid là chất rắn màu trắng (M+H=412,1).

Ví dụ 19: Điều chế 6-(2-(2-(3-Clopyridin-2-yl)propan-2-ylamino)pyrimidin-5-yl)imidazo[2,1-b]thiazol-3-carboxamid



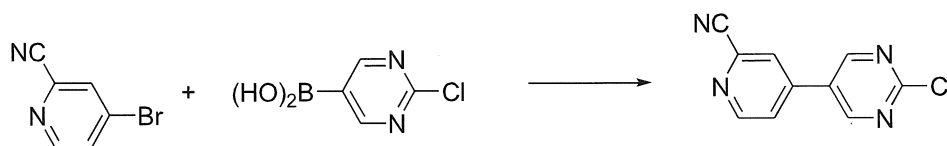
2-Bromo-1-(2-(2-(3-clopyridin-2-yl)propan-2-ylamino)pyrimidin-5-yl)etanon. Bổ sung 5-bromo-N-(2-(3-clopyridin-2-yl)propan-2-yl)pyrimidin-2-amin (3,0g, 12mmol), $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ (0,65g, 1,2mmol), và tributyl(1etoxyvinyl)tin (2,66mL, 13,8mmol) vào dung dịch đang được khuấy chứa dioxan (50mL, đã khử khí). Phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C và được khuấy trong thời gian 2 giờ. Sau đó phản ứng được cô đặc, sau đó bổ sung EtOAc (100mL) và kali fluorua (50mL dung dịch chứa nước bão hòa) vào. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 10 phút và sau đó được lọc qua xelit. Dịch lọc được cô đặc và sau đó được hòa tan trong THF (20mL) và nước (20mL). Sau đó bổ sung NBS (4,9g, 27,6mmol) vào, và phản ứng được khuấy

trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào etyl axetat (200mL), được rửa với natri bicarbonat chứa nước bão hòa (50mL), được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc, và được tinh chế bằng sắc ký silicagel để thu được 1,5g 2-bromo-1-(2-(2-(3-clopyridin-2-yl)propan-2-ylamino)pyrimidin-5-yl)etanon là bột màu trắng.



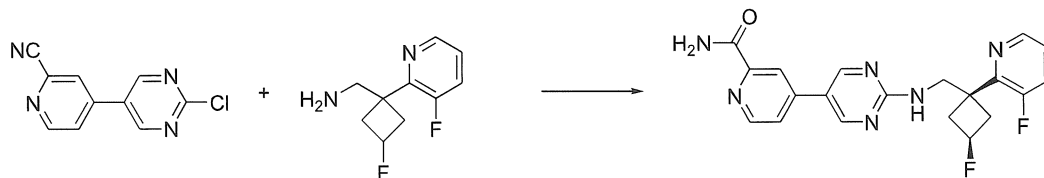
6-(2-(2-(3-Clopyridin-2-yl)propan-2-ylamino)pyrimidin-5-yl)imidazo[2,1-b]thiazol-3-carboxamidit. Bổ sung 2-bromo-1-(2-(2-(3-clopyridin-2-yl)propan-2-ylamino)pyrimidin-5-yl)etanon (103mg, 0,28mmol), etyl-2-aminothiazol-4-carboxylat (48mg, 0,28mmol), và metyletylketon (2mL) vào lọ có dung tích 74ml. Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C trong ống bịt kín và được khuấy qua đêm. Sau đó phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký silicagel (EtOAc/hex) để thu được 33mg etyl 6-(2-(2-(3-clopyridin-2-yl)propan-2-ylamino)pyrimidin-5-yl)imidazo[2,1-b]thiazol-3-carboxylat là chất rắn màu nâu vàng. Hợp chất này được hòa tan trong metanol (1mL) và bổ sung amoni hydroxit (3mL) vào. Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng đến nhiệt độ 135°C và khuấy trong thời gian 15 phút. Phản ứng được cô đặc, sau đó bổ sung HBTU (68mg, 179μmol), HOBt (24mg, 179μmol), NH₄Cl (48mg, 1,1mmol), DIPEA (78μL, 441μmol), và NMP (2mL) vào. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 2 giờ và sau đó được tinh chế ngay bằng sắc ký pha đảo để thu được 18mg 6-(2-(2-(3-clopyridin-2-yl)propan-2-ylamino)pyrimidin-5-yl)imidazo[2,1-b]thiazol-3-carboxamidit là chất rắn màu trắng nhạt (M+H=414,1).

Ví dụ 20: Điều chế 4-(2-(((*cis*)-3-flo-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)metylamino)pyrimidin-5-yl)picolinamidit



4-(2-clopyrimidin-5-yl)picolinonitril. 4-bromoopicolinonitril (11,8g, 74,5mmol), axit 2-clopyrimidin-5-ylboronic (15,0g, 82,0mmol), (dppf)PdCl₂ (5,5g, 7,5mmol), dioxan (150mL, đã khử khí với nitơ), và K₂CO₃ 2N chứa nước (33mL)

được kết hợp lại và được gia nhiệt trong bình thót cổ đáy tròn ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Hỗn hợp nóng được lọc qua xelit, được pha loãng với EtOAc, được rửa với nước, được cô đặc, và được tinh chế bằng sắc ký silicagel để thu được 4-(2-clopyrimidin-5-yl)picolinonitril là chất rắn màu nâu vàng (2,1g, 13%).



4-(2-(((*cis*)-3-fluoro-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)methylamino)pyrimidin-5-yl)picolinamit. 4-(2-clopyrimidin-5-yl)picolinonitril (0,9g, 4,2mmol), (3-fluoro-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)metanamin (1,0g, 5,0mmol), DIPEA (1mL), và ACN (20mL) được trộn lẫn và được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, được pha loãng với EtOAc, và được rửa với NaHCO₃ chứa nước bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc, được cô đặc, và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo để thu được 4-(2-(((*cis*)-3-fluoro-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)methylamino)pyrimidin-5-yl)picolinonitril là dầu trong (chất đồng phân *cis* tách rửa đầu tiên). Sau đó hợp chất này được xử lý với DMSO (3mL), K₂CO₃ (200mg), và H₂O₂ (2mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 4 giờ và sau đó được pha loãng với EtOAc và được rửa với nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc, được cô đặc, và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo để thu được 93mg 4-(2-(((*cis*)-3-fluoro-1-(3-flopyridin-2-yl)xyclobutyl)methylamino)pyrimidin-5-yl)picolinamit là chất rắn màu trắng nhạt (m/z [M+H] = 397,2).

Ví dụ 21: Chuẩn bị và thử nghiệm sợi tơ cơ xương nhanh

Chuẩn bị sợi tơ cơ xương nhanh. Sợi tơ cơ xương ở thỏ được chuẩn bị dựa trên phương pháp của Herrmann et al. (Biochem. 32(28):7255-7263(1993)). Các sợi tơ cơ được chuẩn bị từ cơ thất lưng của thỏ mua được của Pel-Freez Biologicals (Arkansas) trong vòng 2 ngày đặt hàng, được giữ trong đá. Các cơ đã thái nhỏ được đồng hóa trong 10 thể tích của đệm “chuẩn” lạnh cứng (Tris 50mM, pH = 7,4, kali axetat 0,1M, KCl 5mM, DTT 2mM, PMSF 0,2mM, leupeptin 10μM, pepstatin 5μM, và natri azit 0,5mM) chứa EDTA 5mM và Triton X-100 0,5% bằng cách sử dụng chất đồng hóa Omni-Macro. Thu lại được các sợi tơ cơ này bằng ly tâm tốc độ chậm (3000 vòng/phút

trong thời gian 10 phút) và rửa 2 lần trong Triton X-100 chứa đệm để đảm bảo loại bỏ được màng tế bào. Sau khi rửa với Triton, các sợi tơ cơ được rửa 3 lần trong đệm “chuẩn” chứa magie axetat 2mM. Cuối cùng rửa trong đệm thử nghiệm (PIPES 12mM, pH =6,8, KCl 60mM, DTT 1mM) và bổ sung sucroza 10% vào để kết đông tức thời trong nitơ lỏng và giữ ở nhiệt độ -80°C.

Hòa hóa sợi tơ cơ xương nhanh. Các chất hoạt hóa sợi nhanh được xác định bằng cách đo hoạt tính enzym của chế phẩm sợi tơ cơ bằng cách sử dụng hệ thử nghiệm PUMATM đã được độc quyền (ví dụ xem đơn Patent Mỹ số 6,410,254, 6,743,599, 7,202,051, và 7,378,254). Chế phẩm sợi tơ cơ chứa cơ xương của thỏ (khoảng 90% sợi nhanh) mà đã được đồng hóa cơ học và được rửa với chất tẩy (triton X-100) để loại bỏ màng tế bào. Sự chuẩn bị này giữ lại được tất cả các thành phần đột cơ ở dạng từ nhiên và hoạt tính enzym vẫn được điều hòa bằng canxi. Các hợp chất được thử nghiệm bằng cách sử dụng dịch huyền phù sợi tơ cơ và nồng độ canxi đủ để làm tăng hoạt tính enzym của các sợi tơ cơ đến 25% của tỷ lệ lớn nhất của chúng (được gọi là pCa25). Hoạt tính enzym được kiểm tra qua thử nghiệm thông qua hệ enzym pyruvat kinaza và enzym bắt cặp lactat dehydrogenaza. Thử nghiệm này phục hồi ADP sinh ra myosin thành ATP bằng cách oxy hóa NADH, tạo ra khoảng hấp thụ ở bước sóng 340nm. Hệ đệm là Pipes 12mM, mgCl₂ 2 mM, DTT 1mM ở pH =6,8 (đệm PM12). Hệ đệm. Dữ liệu được ghi lại là AC1,4, là nồng độ ở đó hợp chất làm tăng hoạt tính enzym 40%. Kết quả được tóm tắt trong bảng 2 dưới đây.

Ví dụ 22: Chuẩn bị và thử nghiệm Protein đột cơ từ cơ xương

Chuẩn bị bột

1. Các thể tích được đưa ra trên khoảng 1000g cơ thái nhỏ.
2. Cắt sẵn và đun sôi vại thừa trong thời gian khoảng 10 phút trong nước. Vắt nước và làm khô.
3. Thái nhỏ ức gà trong máy nghiền thịt được làm mát trước.
4. Chiết cùng với sự khuấy trong 2L KCl 0,1M , K-phosphat 0,15M , pH 6,5 trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ 4°C. Quay tròn ở tốc độ 5000 vòng/phút, trong thời gian 10 phút, ở nhiệt độ 4°C trong JLA. Thu pelet.
5. Chiết pelet cùng với sự khuấy với 2L NaHCO₃ 0,05M trong thời gian 5 phút. Quay tròn ở tốc độ 5000 vòng/phút, trong thời gian 10 phút, ở nhiệt độ

4°C trong JLA. Thu được pelet. Chiết lại một lần nữa.

6. Chiết phần cặn đã được lọc với 2L EDTA 1mM , pH 7,0 trong thời gian 10 phút cùng với sự khuấy.
7. Chiết với 2L nước H₂O trong thời gian 5 phút cùng với sự khuấy. Quay vòng ở tốc độ 10.000 vòng/phút, trong thời gian 15 phút, ở nhiệt độ 4°C trong JLA. Thu pelet một cách cẩn thận, một phần của chúng sẽ long ra và sền sệt.
8. Chiết 5 lần với axeton (mỗi lần chiết với 2L axeton trong thời gian 10 phút cùng với sự khuấy). Ép qua vải thưa mềm. Tất cả các phần chiết axeton được để ở nhiệt độ trong phòng. Axeton sẽ được làm lạnh sơ bộ đến nhiệt độ 4°C.
9. Làm khô: Trải phần cặn được lọc lên trên vải thưa đặt trong khay thuỷ tinh rộng và đặt trong nắp đậy qua đêm. Khi phần cặn khô, để trong chai nhựa miệng rộng và lưu giữ ở nhiệt độ 20°C.

Chuẩn bị bột thay thế

(See Zot & Potter (1981) Prep. Biochem. 11(4) trang 381-395).

1. Cắt tâm thất trái của cơ tim ra thành từng mảnh. Lấy đi lượng mô và mỡ ngoài màng tim đến mức có thể. Xay trong máy xay thịt được làm lạnh sơ bộ. Cân.
2. Chuẩn bị 5 thể tích đệm chiết (xem dưới đây). Đảm bảo pH=8,0. Sau đó, làm đồng nhất thịt trong máy trộn, thực hiện 4 lần cách nhau 15 giây trong hỗn hợp. Thực hiện với 1 trọng lượng thể tích/thể tích đệm được lấy ra từ 5 thể tích vừa được chuẩn bị. Lại thêm chất đồng nhất vào đệm chiết và khuấy cho đến khi hoà trộn hết (5 phút).
3. Lọc qua lớp vải thưa trong bộ lọc polypropylen rộng. Khuấy đục lại trong 5 thể tích đệm chiết như ở trên.
4. Lặp lại bước 3 thêm 4 lần nữa. Cuối cùng, không khuấy đục trong đệm chiết nữa mà thực hiện bước 5. Các pelet phải có màu trắng vàng.
5. Khuấy đục lại trong 3 thể tích (theo trọng lượng gốc) etanol lạnh 95%. Khuấy trong thời gian 5 phút và ép qua vải thưa như trên, lặp lại hai lần nữa.
6. Cân phần cặn được ép và sau đó khuấy đục trong 3 thể tích (trọng lượng/thể

tích mới) ete dietyl lạnh.

7. Lặp lại bước 6 tổng cộng ba lần.
8. Để qua đêm trên lớp vải mỏng trong khay thuỷ tinh.
9. Khi khô, thu bột, cân và giữ trong lọ miệng rộng ở nhiệt độ 4°C.

Đệm chiết: KCl 50mM, Tris pH 8,0 5mM

Chuẩn bị cho sự cô đặc 50 lần:

Cho 2L

Tris pH = 8,0 250mM. Tris Bazơ (121,14g/mol, 60,6g)

chỉnh pH đến 8,0 với HCl đặc, sau đó bổ sung:

KCl 2,5M (74,55g/mol, 372g) vào.

Chuẩn bị actin

1. Chiết bột (như mô tả ở trên) với 20mL đệm A (xem dưới đây, thêm BME và ATP vào ngay trước khi sử dụng trong mỗi bước sau đó) trên 1 gram bột (200mL trên 10g). Sử dụng cốc có mỏ lớn 4L để đựng 150g bột. Trộn mạnh để bột tan. Khuấy ở nhiệt độ 4°C trong thời gian 30 phút.
2. Tách phần chiết từ bột bị hydrat hoá bằng cách ép qua một vài lớp vải thưa. Vải thưa nên được khử trùng trước bằng sự làm ẩm vi sóng trong thời gian từ 1 đến 2 phút.
3. Chiết lại chất cặn với cùng thể tích đệm A và các phần chiết kết hợp.
4. Quay tròn trong (các) khối quay JLA10 trong thời gian 1 giờ ở tốc độ 10K vòng/phút (4°C). Thu được phần nổi trên bề mặt qua 2 lớp vải mỏng.
5. Thêm ATP vào đến 0,2mM và MgCl_2 đến 50mM. Khuấy trên đĩa khuấy ở nhiệt độ 4°C trong thời gian 60 phút để làm cho actin polyme hoá/tạo thành các para-tinh thể.
6. Thêm từ từ KCl rắn đến 0,6M (45g/l). Khuấy ở nhiệt độ 4°C trong thời gian 30 phút.
7. Quay tròn trong (các) khối quay JLA10 ở tốc độ 10K vòng/phút trong thời gian 1 giờ.
8. Khử polyme: Rửa nhanh bề mặt của các pelet với đệm A và bỏ nước rửa. Làm mềm các pelet bằng sự ủ trước trên băng với lượng nhỏ đệm A trong mỗi ống (sử dụng nhỏ hơn một nửa tổng thể tích huyền phù được tạo lại

cuối cùng trong tất cả các ống). Tạo huyền phù lại bằng tay đầu tiên với dụng cụ nạo tế bào và các pelet kết hợp. Rửa các ống với đệm chiết bằng cách sử dụng pipet 25mL và pipetor được cơ hoá, lấy actin ra từ thành của ống. Đồng hoá trong máy đồng hoá rộng trong đệm A lạnh trên băng. Sử dụng 3mL trên một gram bột được chiết ra đầu tiên.

9. Thẩm tách dựa vào đệm A với 4 sự thay đổi trong thời gian 48 giờ.
10. Thu actin được thẩm tách và quay tròn trong khối quay 45Ti ở tốc độ 40K vòng/phút trong thời gian 1,5 giờ (4°C).
11. Thu (G-Actin) nổi trên bề mặt. Giữ mẫu để phân tích gel và xác định nồng độ protein.
12. Để polyme hoá G-actin cho việc lưu giữ, thêm KCl vào đến 50mM (từ gốc 3M), MgCl_2 đến 1mM, và NaN_3 đến 0,02% (từ gốc 10%). cất giữ ở nhiệt độ 4°C. Không làm đông lạnh.

Đệm A: tris/HCl 2mM, CaCl_2 0,2mM, (36 $\mu\text{L/L}$) 2-mercaptoetanol 0,5mM, Na_2ATP 0, 2mM (thêm vào nguyên chất), và Na-azit 0,005%; pH = 8,0.

Tinh sạch Myosin cơ xương

(Xem, Margossian, S.S. và Lowey, S. (1982) *Methods Enzymol.* 85, 55-123 và Goldmann, W.H. và Geeves, M.A. (1991) *Anal. Biochem.* 192, 55-58).

Dung dịch A: KCl 0,3M , kali phosphat 0,15M , EDTA 0,02M, MgCl_2 0,005M, ATP 0,001M, pH 6,5.

Dung dịch B: KCl 1M, EDTA 0,025M, kali phosphat 0,06M, pH = 6,5.

Dung dịch C: KCl 0,6M, kali phosphat 0,025M, pH = 6,5.

Dung dịch D: KCl 0,6M, kali phosphat 0,05M, pH = 6,5.

Dung dịch E: kali phosphat 0,15M, EDTA 0,01M, pH = 7,5.

Dung dịch F: KCl 0,04M, kali phosphat 0,01M, DTT 0,001M, pH = 6,5.

Dung dịch G: KCl 3M, kali phosphat 0,01M, pH = 6,5.

Tất cả các quy trình được thực hiện ở nhiệt độ 4°C.

1. Thu được ~1000g cơ xương, là cơ xương thỏ.
2. Nghiền hai lần; chiết với 2L dung dịch A trong thời gian 15 phút trong khi khuấy; thêm vào 4L H_2O lạnh, lọc qua gạc; pha loãng với H_2O lạnh để nồng độ ion là 0,04, (khoảng 10-lần); để ổn định trong thời gian 3 giờ; thu chất

- lắng trong máy quay GSA ở tốc độ 7.000 vòng/phút trong thời gian 15 phút.
3. Phân tán pelet trong 220mL dung dịch B; thẩm tách qua đêm dựa vào 6L dung dịch C; thêm từ từ ~400mL thể tích H₂O chung cất được làm lạnh; khuấy trong thời gian 30 phút; ly tâm ở tốc độ 10.000 vòng/phút trong thời gian 10 phút trong máy quay GSA.
 4. Ly tâm phần nổi trên bề mặt ở tốc độ 19.000 vòng/phút trong thời gian 1 giờ.
 5. Pha loãng phần nổi trên bề mặt đến nồng độ ion 0,04 (~8 lần); để myosin qua đêm; thu khoảng 5-6L chất lắng myosin mịn bằng cách ly tâm ở tốc độ 10.000 vòng/phút trong thời gian 10 phút trong máy quay GSA.
 6. Pelet được khuấy đục lại trong thể tích nhỏ dung dịch G; thẩm tách qua đêm dựa vào 2L dung dịch D; ly tâm ở tốc độ 19.000 vòng/phút trong thời gian 2 giờ, trong ống xenluloza nitrat; châm thủng ống và tách myosin ra từ chất béo và pelet không tan.
 7. Pha loãng phần nổi trên bề mặt đến nồng độ từ 5-10mg/ml và thẩm tách dựa vào dung dịch E, nhồi vào cột DEAE-sephadex.
 8. Làm cân bằng lại với dung dịch E; thêm từ 500-600g myosin ở tốc độ 30mL/h vào; rửa với 350mL dung dịch E; tách rửa với gradien tuyến tính của KCl 0-0,5M trong dung dịch E (2 x 1 lit); thu được 10mL các phần; gộp vào các phần myosin (>KCl 0,1M); cô đặc bằng sự thẩm tách qua đêm dựa vào dung dịch F; ly tâm ở tốc độ 25.000 vòng/phút trong thời gian 30 phút; lưu giữ như trên.
 9. Sau đó cắt myosin bằng chymotrypsin hoặc papain trong sự hiện diện của EDTA để tạo ra các đoạn S1 có thể hoà tan ở điều kiện nồng độ muối thấp để tối ưu hoạt tính ATPaza (Margossian ở trên).

Chuẩn bị và thử nghiệm

Myosin được chuẩn bị từ các chiết xuất muối của cơ thắt lưng của thỏ, và một phần nhỏ S1 có thể hòa tan được tạo ra bằng cách thủy phân với chymotrypsin (Margossian và Lowey, 1982).

Actin được tinh chế bằng sự Chuẩn bị đầu tiên bột ete của cơ tim (Zot HG và Potter J D. (1981) Preparative Biochemistry 11:381-395) như được mô tả ở trên. Sau

đó, actin được quay vòng giữa dạng sợi và dạng hoà tan qua các vòng ly tâm và sự thẩm tách (Spudich J A và Watt S. (1971) J. Biol. Chem. 246:4866-4871)

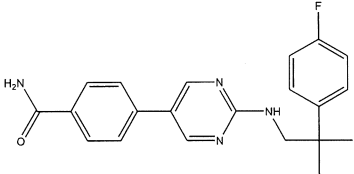
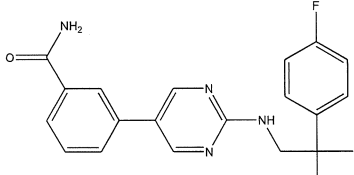
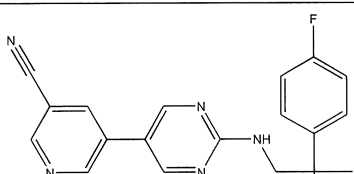
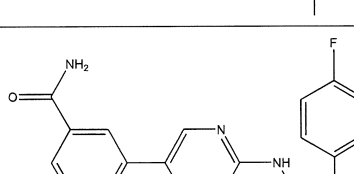
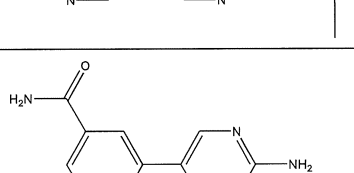
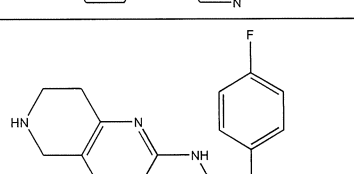
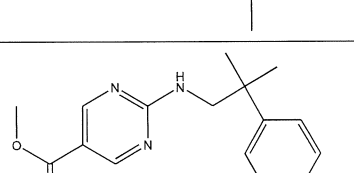
Tropomyosin được chiết từ bột ete và được tách ra từ các protein khác dựa vào sự kết tủa phụ thuộc pH = được theo sau bằng các sự pha loãng amoni sulfat liên tục ở nồng độ 53% và 65% (Smillie LB. (1981) Methods Enzymol 85 Pt B:234-41). Troponin được phân tách là phức hợp nguyên vẹn của TnC, TnT, và TnI. Bột ete được chiết trong đệm muối đặc. Thực hiện các sự pha loãng amoni sulfat liên tục ở nồng độ 30% và 45%; chất kết tủa được hoà tan bằng sự thẩm tách thành đệm muối loãng và sau đó được tinh sạch thêm trên cột DEAE Toyopearl với gradien KCl 25-350mM. Không có ATPaza có thể đo được nào trong bất cứ thành phần nào ngoại trừ myosin mà bản chất đã có ATPaza cơ sở rất thấp trong sự vắng mặt actin.

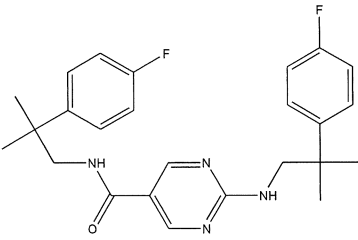
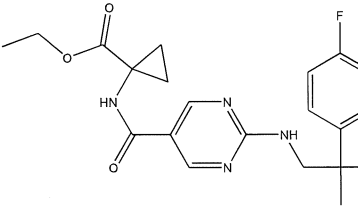
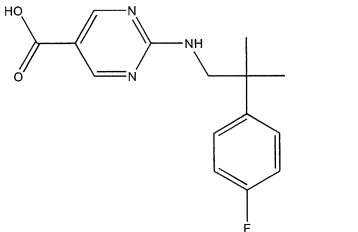
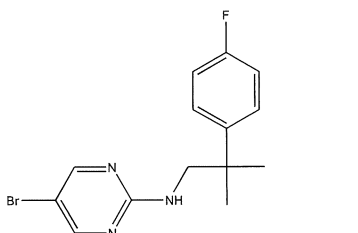
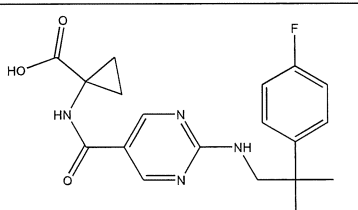
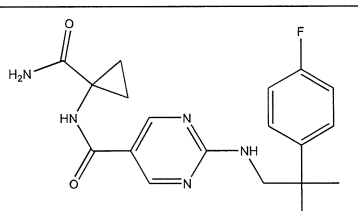
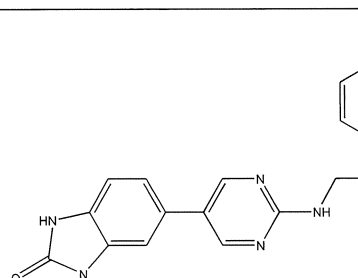
Ngay trước khi lọc, phức hợp actin, tropomyosin, và troponin được trộn với nhau ở tỷ lệ mong muốn (ví dụ, 7:1:1) để có được sự điều hoà canxi tối đa của sợi actin. Sự lọc được thực hiện ở nồng độ thu được hoạt tính 25%. Nồng độ ion canxi này ở trong phạm vi sinh lý trong quá trình cơ cơ

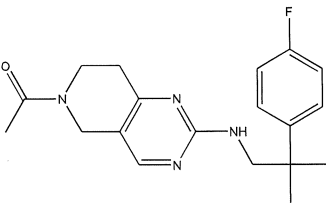
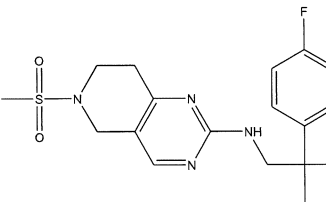
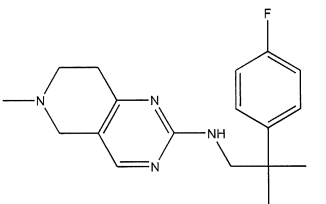
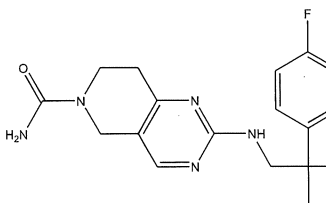
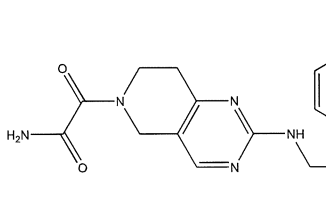
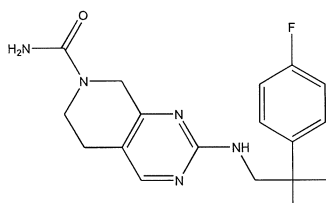
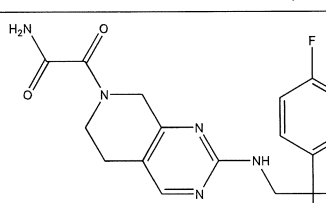
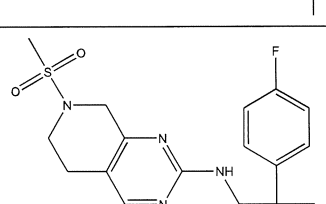
Để đo sự tạo ra ADP trong quá trình phản ứng, thêm hệ enzym liên kết pyruvat kinaza/lactat dehydroaza/NADH (PK/LDH) vào actin. Myosin được giữ tách biệt nhau và được bổ sung vào để điều hòa các sợi mảnh để bắt đầu phản ứng. Sự oxy hóa NADH được kiểm tra trong thời gian thực, để thu được các đường cong động học. Các hợp chất được hòa tan trong DMSO và được tạo đốm ở đáy của các đĩa 384 giếng ở nồng độ cuối cùng từ 10 đến 40µg/ml.

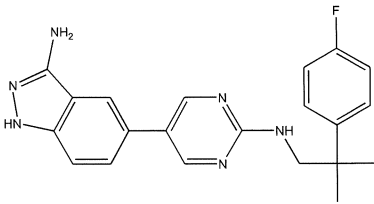
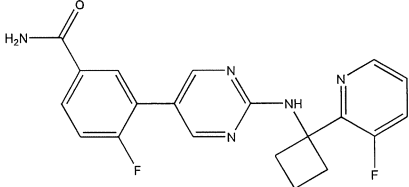
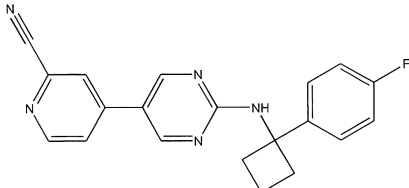
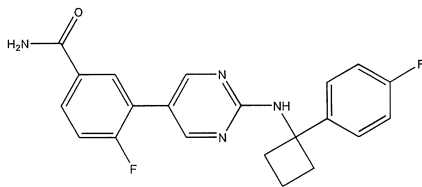
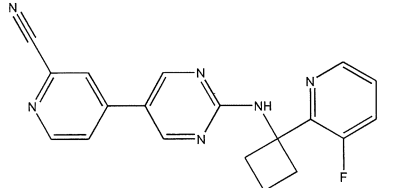
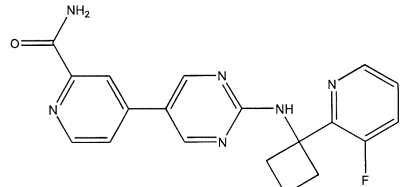
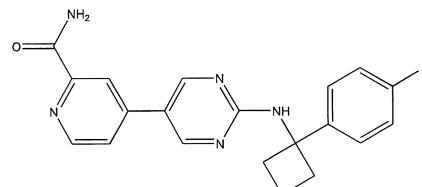
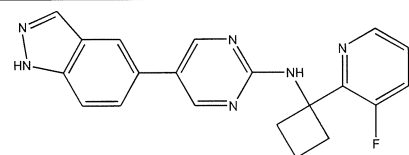
Sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả trong bản mô tả, bằng cách sử dụng các chất phản ứng và các chất trung gian có bán trên thị trường (ví dụ, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) hoặc được người có trình độ trong lĩnh vực dễ dàng tổng hợp nên, các hợp chất trong bảng 2 được tổng hợp, được mô tả và được thử nghiệm. Các giá trị AC_{1,4} được xác định theo quy trình đã mô tả trong ví dụ 39, và các giá trị AC_{1,4} trung gian được báo cáo như sau: A = < 1µM; B = 1-10µM; C = 10-20µM; D = >20.

Bảng 2

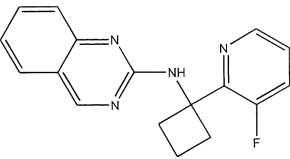
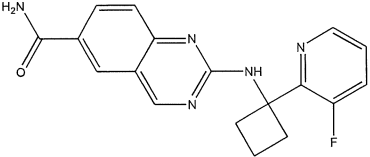
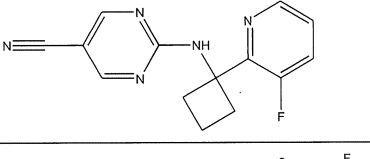
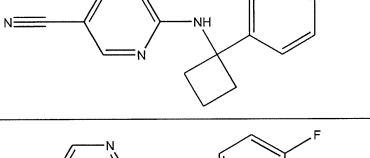
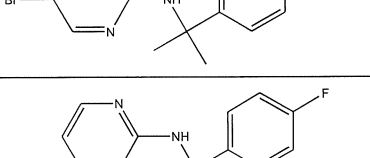
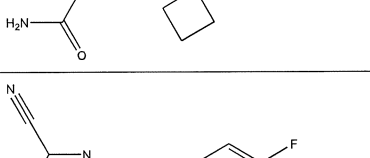
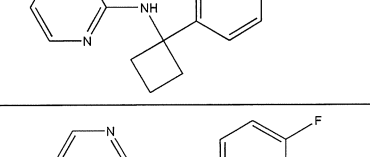
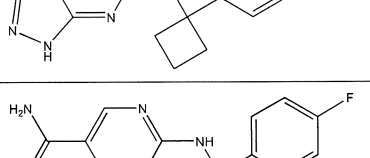
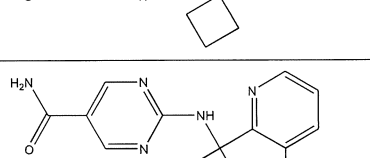
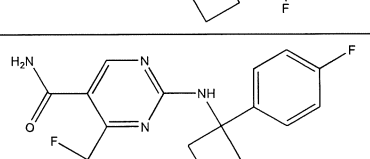
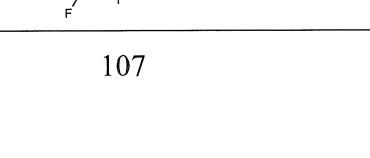
Hợp chất	Cấu trúc	m/z (M+H)	AC1,4 trung bình
4-(2-{[2-(4-flophenyl)-2-metylpropyl]amino}pyrimidin-5-yl)benzamid		365,3	B
3-(2-{[2-(4-flophenyl)-2-metylpropyl]amino}pyrimidin-5-yl)benzamid		365,3	A
5-(2-{[2-(4-flophenyl)-2-metylpropyl]amino}pyrimidin-5-yl)pyridin-3-carbonitril		348,3	B
5-(2-{[2-(4-flophenyl)-2-metylpropyl]amino}pyrimidin-5-yl)pyridin-3-carboxamid		366,3	B
3-(2-aminopyrimidin-5-yl)benzamid		215,3	D
[2-(4-flophenyl)-2-metylpropyl]-5,6,7,8-tetrahydropyridino[4,3-d]pyrimidin-2-ylamin		301,0	D
metyl,2-{[2-(4-flophenyl)-2-metylpropyl]amino}pyrimidin-5-carboxylat		304,1	D

N-[2-(4-flophenyl)-2-metylpropyl](2-{[2-(4-flophenyl)-2-metylpropyl]amino}pyrimidin-5-yl)carboxamit		439,1	D
etyl,1-[(2-{[2-(4-flophenyl)-2-metylpropyl]amino}pyrimidin-5-yl)carbonylamino]xyclopropan carboxylat		401,1	D
Axit 2-{[2-(4-flophenyl)-2-metylpropyl]amino}pyrimidin-5-carboxylic		289,0	D
(5-bromopyrimidin-2-yl)[2-(4-flophenyl)-2-metylpropyl]amin		324,0	D
Axit 1-[(2-{[2-(4-flophenyl)-2-metylpropyl]amino}pyrimidin-5-yl)carbonylamino]xyclopropan carboxylic		373,1	D
1-[(2-{[2-(4-flophenyl)-2-metylpropyl]amino}pyrimidin-5-yl)carbonylamino]xyclopropan carboxamit		373,1	D
5-(2-{[2-(4-flophenyl)-2-metylpropyl]amino}pyrimidin-5-yl)-3-hydrobenzimidazol-2-on		378,1	B

6-acetyl-2-{[2-(4-florphenyl)-2-metylpropyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydropyridino[4,3-d]pyrimidin		343,0	D
2-{[2-(4-florphenyl)-2-metylpropyl]amino}-6-(metylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyridino[4,3-d]pyrimidin		379,0	B
[2-(4-florphenyl)-2-metylpropyl](6-metyl(5,6,7,8-tetrahydropyridino[4,3-d]pyrimidin-2-yl))amin		315,0	D
2-{[2-(4-florphenyl)-2-metylpropyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydropyridino[4,3-d]pyrimidin-6-carboxamit		301,0	D
2-(2-{[2-(4-florphenyl)-2-metylpropyl]amino}(5,6,7,8-tetrahydropyridino[4,3-d]pyrimidin-6-yl))-2-oxoaxetamit		372,0	D
2-{[2-(4-florphenyl)-2-metylpropyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydropyridino[3,4-d]pyrimidin-7-carboxamit		344,0	D
2-(2-{[2-(4-florphenyl)-2-metylpropyl]amino}(5,6,7,8-tetrahydropyridino[3,4-d]pyrimidin-7-yl))-2-oxoaxetamit		372,0	D
2-{[2-(4-florphenyl)-2-metylpropyl]amino}-7-(metylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyridino[3,4-d]pyrimidin		379,0	C

[5-(3-amino(1H-indazol-5-yl))pyrimidin-2-yl][2-(4-flophenyl)-2-metylpropyl]amin		377,1	A
4-flo-3-(2-{{(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl}amino}pyrimidin-5-yl)benzamid		382,1	A
4-(2-{{(4-flophenyl)xyclobutyl}amino}pyrimidin-5-yl)pyridin-2-carbonitril		346,1	C
4-flo-3-(2-{{(4-flophenyl)xyclobutyl}amino}pyrimidin-5-yl)benzamid		381,1	A
4-(2-{{(3-flo-2-pyridyl)xyclobutyl}amino}pyrimidin-5-yl)pyridin-2-carbonitril		347,1	D
4-(2-{{(3-flo-2-pyridyl)xyclobutyl}amino}pyrimidin-5-yl)pyridin-2-carboxamid		365,1	B
4-(2-{{(4-flophenyl)xyclobutyl}amino}pyrimidin-5-yl)pyridin-2-carboxamid		364,1	B
(5-(1H-indazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)[(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]amin		361,1	B

5-(2-{{(3-flo-2-pyridyl)xcyclobutyl}amino}pyrimidin-5-yl)-1H-indazol-3-carbonitril		386,1	B
5-(2-{{(3-flo-2-pyridyl)xcyclobutyl}amino}pyrimidin-5-yl)-1H-indazol-3-carboxamit		404,1	A
[5-(6-flo(1H-indazol-5-yl))pyrimidin-2-yl]{{(3-flo(2-pyridyl))xcyclobutyl}amin		379,1	B
6-flo-5-(2-{{(3-flo(2-pyridyl))xcyclobutyl}amino}pyrimidin-5-yl)-1H-indazol-3-carbonitril		404,1	B
6-flo-5-(2-{{(3-flo(2-pyridyl))xcyclobutyl}amino}pyrimidin-5-yl)-1H-indazol-3-carboxamit		422,1	A
(5-bromopyrimidin-2-yl)[(4-flophenyl)xcyclobutyl]amin		322,0	D
(5-bromopyrimidin-2-yl)[(3-flo(2-pyridyl))xcyclobutyl]amin		323,0	D
(6-bromoquinazolin-2-yl)[(3-flo(2-pyridyl))xcyclobutyl]amin		373,0	D
2-{{(3-flo-2-pyridyl)xcyclobutyl}amino}quinazolin-6-carbonitril		320,1	D

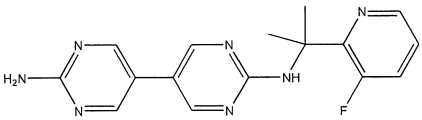
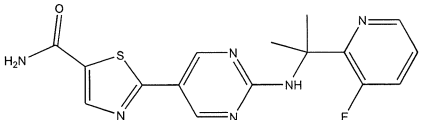
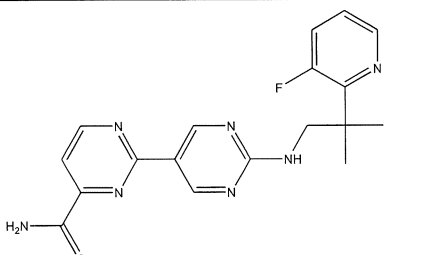
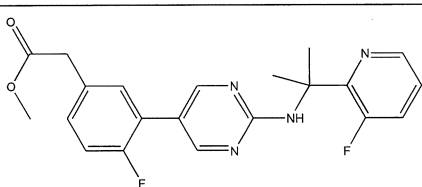
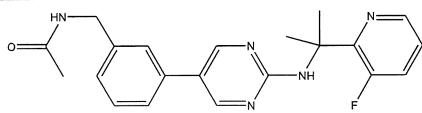
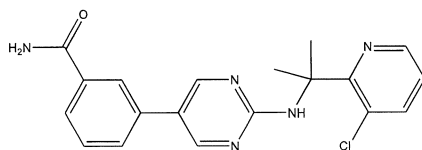
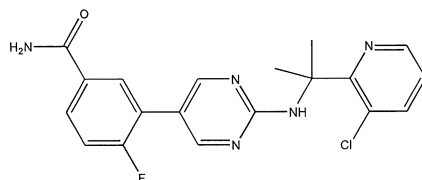
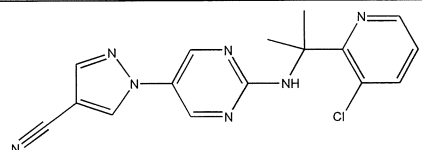
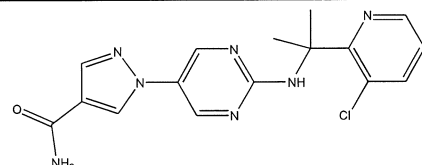
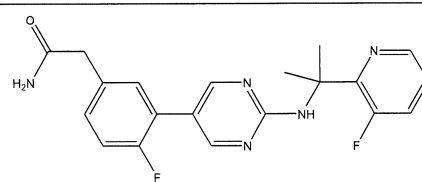
[(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]quinazolin-2-ylamin		295,1	D
2-{[(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]amino}quinazolin-6-carboxamit		338,1	D
2-{[(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]amino}pyrimidin-5-carbonitril		270,1	D
2-{[(4-flophenyl)xyclobutyl]amino}pyrimidin-5-carbonitril		269,1	C
(5-bromopyrimidin-2-yl)[1-(4-flophenyl)-isopropyl]amin		310,0	C
2-{[(4-flophenyl)xyclobutyl]amino}pyrimidin-4-carboxamit		287,1	C
2-{[(4-flophenyl)xyclobutyl]amino}pyrimidin-4-carbonitril		269,1	D
[(4-flophenyl)xyclobutyl]pyrazolo[5,4-d]pyrimidin-6-ylamin		284,1	D
2-{[(4-flophenyl)xyclobutyl]amino}pyrimidin-5-carboxamit		287,1	D
2-{[(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]amino}pyrimidin-5-carboxamit		288,1	D
2-{[(4-flophenyl)xyclobutyl]amino}-4-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxamit		355,1	B

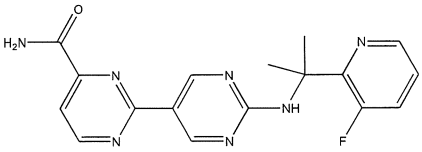
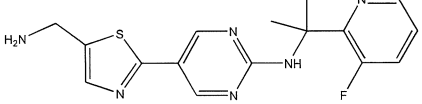
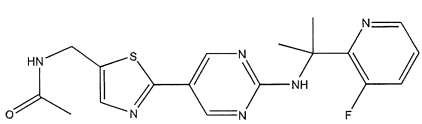
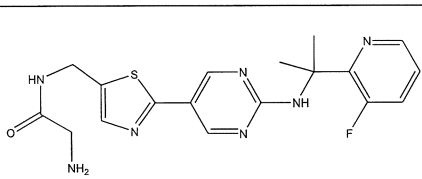
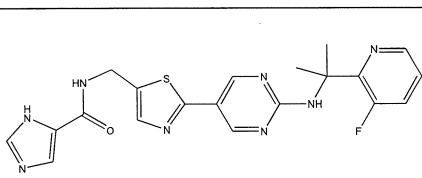
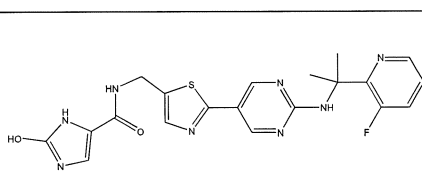
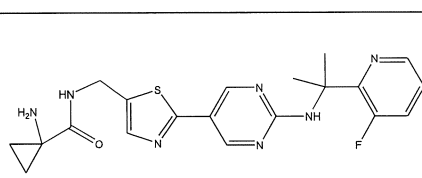
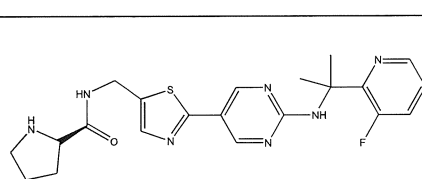
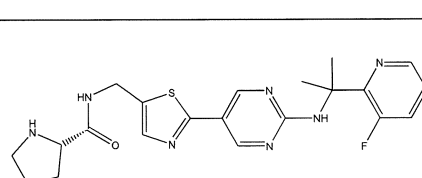
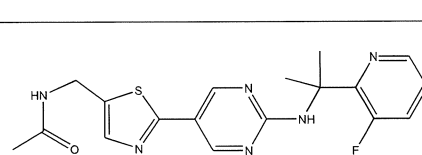
Axit 2-{{(4-flophenyl)xyclobutyl}amino}-4-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylic		356,1	D
[(4-flophenyl)xyclobutyl][4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]amin		312,1	C
N-[(4-flophenyl)xyclobutyl](2-{{(4-flophenyl)xyclobutyl}amino}-4-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)carboxamit		503,1	D
2-{{(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl}amino}-4-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxamit		356,1	D
Axit 2-{{(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl}amino}-4-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylic		357,1	D
[(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl][4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]amin		313,1	D
etyl,1-[2-({(3-flo-2-pyridyl)xyclobutyl}metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]pyrazol-4-carboxylat		397,3	D
1-[2-({(3-flo-2-pyridyl)xyclobutyl}metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]pyrazol-4-carboxamit		368,3	B
Axit 1-[2-({(3-flo-2-pyridyl)xyclobutyl}metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]pyrazol-4-carboxylic		369,2	D

2-[2-({[(3-fluoro-2-pyridyl)xylobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]-1,3-thiazol-4-carboxamid		385,1	B
2-[2-({[(3-fluoro-2-pyridyl)xylobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]-1,3-thiazol-5-carboxamid		385,1	A
ethyl 2-[2-({[(3-fluoro-2-pyridyl)xylobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylat		414,2	D
Axit 2-[2-({[(3-fluoro-2-pyridyl)xylobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic		386,2	C
2-[2-({1-[6-(difluoromethoxy)(2-isopropyl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3-thiazol-5-carboxamid		407,2	A
2-(2-({[(2-pyridyl)xylobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl)-1,3-thiazol-5-carboxamid		367,2	B
2-(2-({[(2-pyridyl)xylobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl)-1,3-thiazol-5-carbonitril		349,2	D
2-[2-({[(3-fluoro-2-pyridyl)xylobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]-1,3-thiazol-5-carbonitril		367,2	C

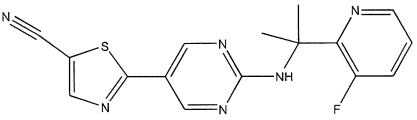
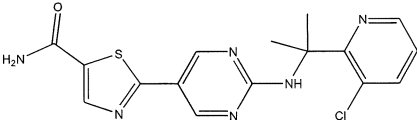
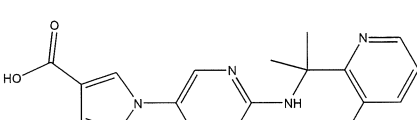
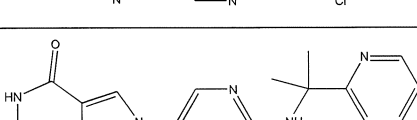
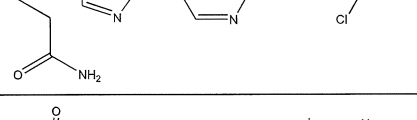
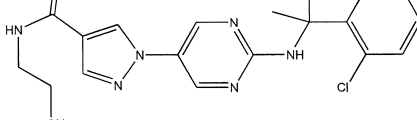
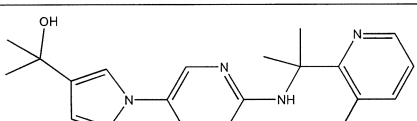
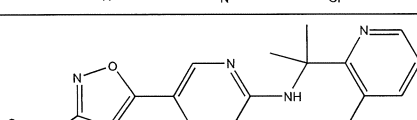
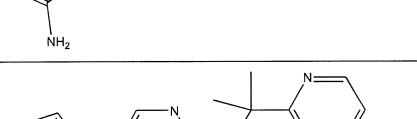
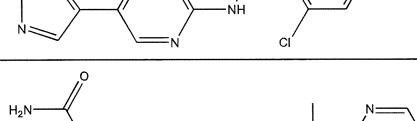
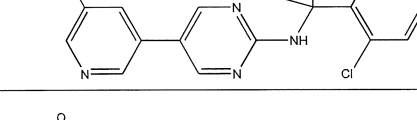
2-(2-{[1-(4-metoxypyrimidin-2-yl)-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)-1,3-thiazol-5-carboxamit		372,1	D
{4-[6-({[(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin o)pyridazin-3-yl]pyrimidin-2-yl}(metylsulfonyl)amin		430,3	D
etyl,2-({[(3-flo-2-pyridyl)xyclobutyl]metyl}amin o)thiopheno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxylat		387,1	D
2-({[(3-flo-2-pyridyl)xyclobutyl]metyl}amin o)thiopheno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamit		358,1	C
Axit 2-({[(3-flo-2-pyridyl)xyclobutyl]metyl}amin o)thiopheno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxylic		358,1	D
4-flo-3-(2-{[2-(3-flo(2-pyridyl))-2-metylpropyl]amino}pyrimidin-5-yl)benzamit		384,1	B
4-flo-3-[2-({[(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]benzamit		396,1	A
3-(2-{[2-(3-flo(2-pyridyl))-2-metylpropyl]amino}pyrimidin-5-yl)benzamit		366,1	B

3-[2-({[(3-flo-2-pyridyl)xcyclobutyl]metyl}amino)pyrimidin-5-yl]benzamid		378,2	A
3-[2-({1-[6-(diflometoxy)(2-pyridyl)]-isopropyl}amino)pyrimidin-5-yl]-4-flobenzamid		418,2	A
3-[2-({1-[6-(diflometoxy)(2-pyridyl)]-isopropyl}amino)pyrimidin-5-yl]benzamid		400,3	A
3-(2-{[1-(3-flo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)benzamid		352,3	B
5-({[(3-flo-2-pyridyl)xcyclobutyl]metyl}amino)-1,3-thiazolo[5,4-d]pyrimidin-2-carboxamid		359,1	C
Axit 5-({[(3-flo-2-pyridyl)xcyclobutyl]metyl}amino)-1,3-thiazolo[5,4-d]pyrimidin-2-carboxylic		360,1	D
4-flo-3-(2-{[1-(3-flo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)benzamid		370,1	B
N-{[4-(2-{[1-(3-flo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)phenyl]metyl}axetamid		380,2	D

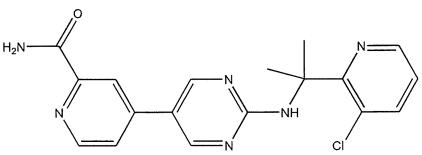
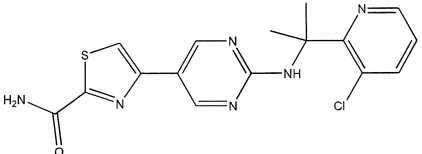
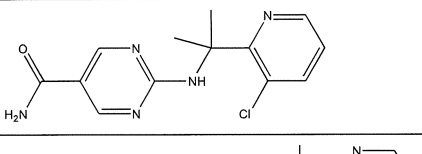
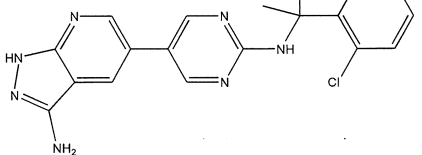
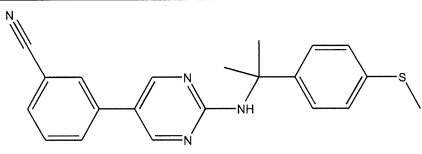
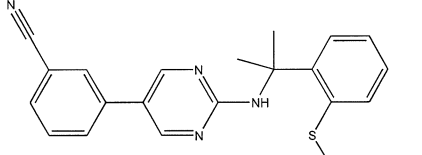
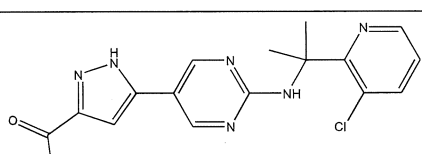
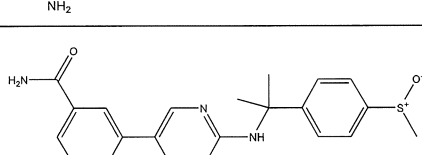
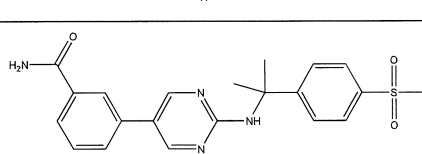
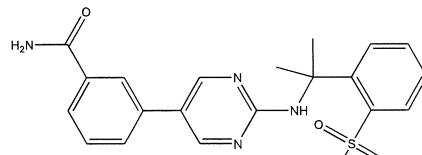
[5-(2-aminopyrimidin-5-yl)pyrimidin-2-yl][1-(3-flo(2-pyridyl))-isopropyl]amin		326,1	D
2-(2-{[1-(3-flo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)-1,3-thiazol-5-carboxamit		359,1	D
2-(2-{[2-(3-flo(2-pyridyl))-2-metylpropyl]amino}pyrimidin-5-yl)pyrimidin-4-carboxamit		368,2	C
metyl,2-[4-flo-3-(2-{[1-(3-flo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)phenyl]axetat		399,1	C
N-{[3-(2-{[1-(3-flo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)phenyl]metyl}axetamit		380,1	C
3-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)benzamit		368,1	A
3-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)-4-flobenzamit		386,1	A
1-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)pyrazol-4-carbonitril		340,1	D
1-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)pyrazol-4-carboxamit		358,1	B
2-[4-flo-3-(2-{[1-(3-flo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)phenyl]axetamit		384,1	B

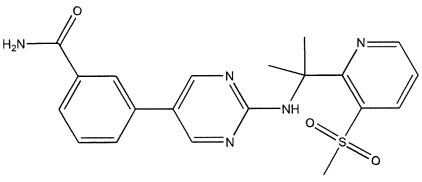
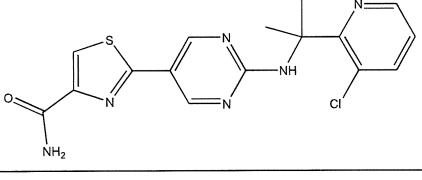
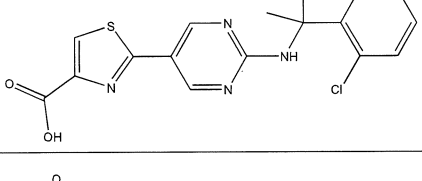
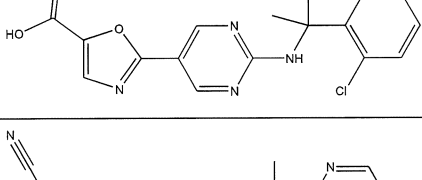
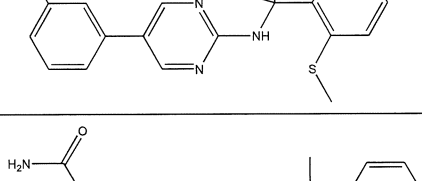
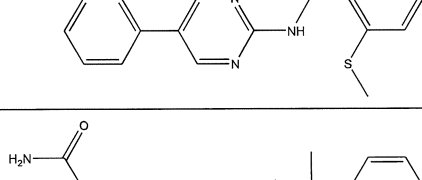
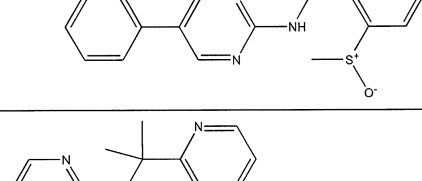
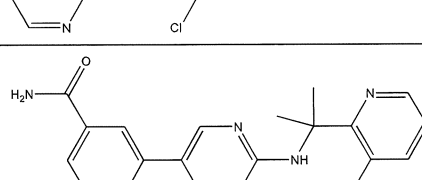
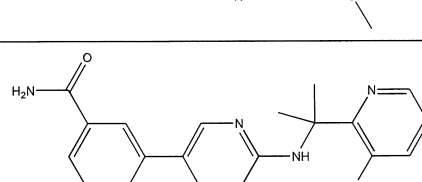
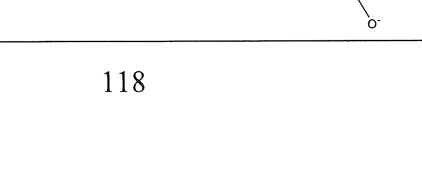
2-(2-{[1-(3-flo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)pyrimidin-4-carboxamit		354,1	D
{5-[5-(aminometyl)(1,3-thiazol-2-yl)]pyrimidin-2-yl}[1-(3-flo(2-pyridyl))-isopropyl]amin		345,2	D
N-{[2-(2-{[1-(3-flo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)-1,3-thiazol-5-yl]metyl}axetamit		387,1	D
2-amino-N-{[2-(2-{[1-(3-flo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)(1,3-thiazol-5-yl)]metyl}axetamit		402,2	D
N-{[2-(2-{[1-(3-flo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)(1,3-thiazol-5-yl)]metyl}imidazol-5-ylcarboxamit		439,1	D
N-{[2-(2-{[1-(3-flo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)(1,3-thiazol-5-yl)]metyl}(2-hydroxyimidazol-5-yl)carboxamit		455,1	C
(aminocyclopropyl)-N-{[2-(2-{[1-(3-flo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)(1,3-thiazol-5-yl)]metyl}carboxamit		428,1	D
((2R)pyrolidin-2-yl)-N-{[2-(2-{[1-(3-flo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)(1,3-thiazol-5-yl)]metyl}carboxamit		442,2	D
((2S)pyrolidin-2-yl)-N-{[2-(2-{[1-(3-flo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)(1,3-thiazol-5-yl)]metyl}carboxamit		442,2	C
N-{[2-(2-{[1-(3-flo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}axetamit		387,3	D

2-[2-(2-{[1-(3-flo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)-1,3-thiazol-4-yl]axetamit		373,3	D
1-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)pyrrol-3-carboxamit		357,1	B
1-(2-{[1-(3-flo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)pyrazol-4-carboxamit		342,2	D
{5-[4-(aminometyl)(1,3-thiazol-2-yl)]pyrimidin-2-yl}[1-(3-flo(2-pyridyl))-isopropyl]amin		345,3	D
2-(2-{[1-(3-flo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)-1,3-thiazol-4-carbonitril		341,3	D
2-(2-{[1-(3-flo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit		359,3	D
2-amino-N-{[2-(2-{[1-(3-flo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)(1,3-thiazol-4-yl)]metyl}axetamit		402,2	D
((2S)pyrolidin-2-yl)-N-{[2-(2-{[1-(3-flo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)(1,3-thiazol-4-yl)]metyl}carboxamit		442,3	D
((2R)pyrolidin-2-yl)-N-{[2-(2-{[1-(3-flo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)(1,3-thiazol-4-yl)]metyl}carboxamit		442,3	D

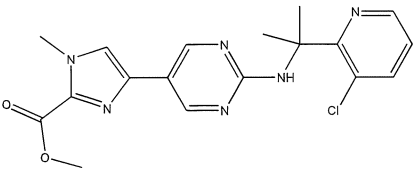
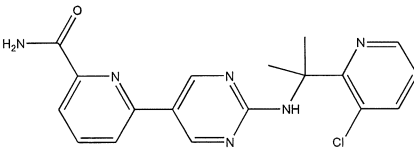
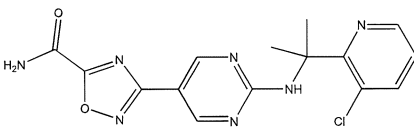
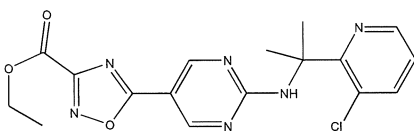
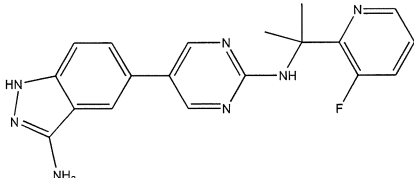
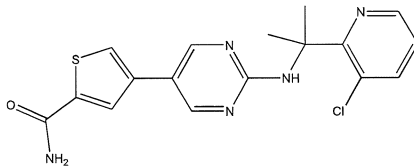
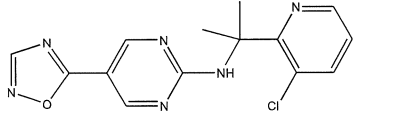
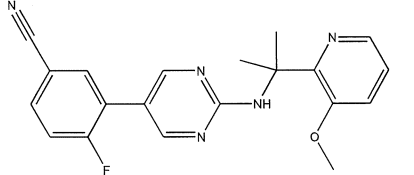
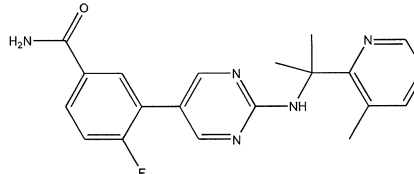
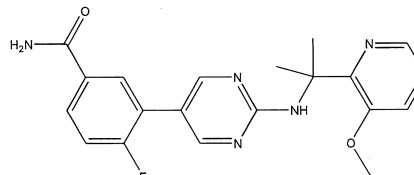
2-(2-{[1-(3-flo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)-1,3-thiazol-5-carbonitril		341,2	D
2-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)-1,3-thiazol-5-carboxamit		375,2	B
Axit 1-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)pyrazol-4-carboxylic		359,1	D
N-(2-carbamoyletyl)[1-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)pyrazol-4-yl]carboxamit		429,1	D
[1-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)pyrazol-4-yl]-N-(2-hydroxyetyl)carboxamit		402,1	D
2-[1-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)pyrazol-4-yl]propan-2-ol		373,1	D
5-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)isoxazol-3-carboxamit		359,2	B
[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl](5-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl)amin		315,1	B
5-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)pyridin-3-carboxamit		369,1	B
Axit 5-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)thiophen-2-carboxylic		375,0	D
5-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)thiophen-2-carboxamit		374,1	B

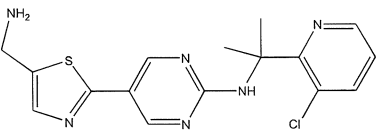
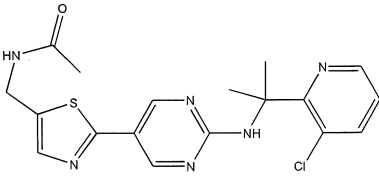
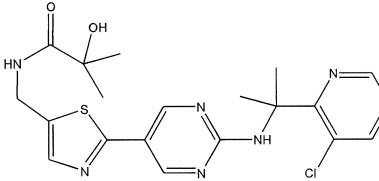
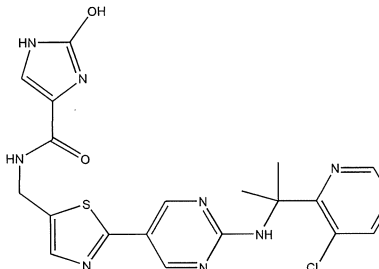
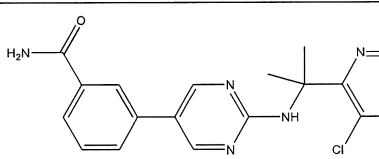
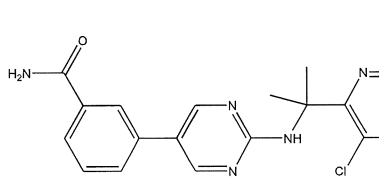
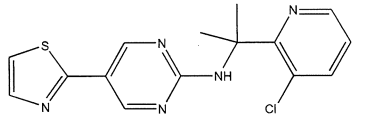
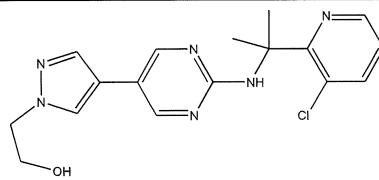
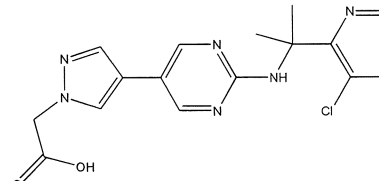
(5-bromopyrimidin-2-yl)[1-(3-flo(2-pyridyl))-isopropyl]amin		311,0	D
2-{{1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl}amino}pyrimidin-5-carbonitril		274,1	D
(5-bromopyrimidin-2-yl)[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amin		328,1	D
2-(2-{{1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl}amino}pyrimidin-5-yl)-1,3-oxazol-4-carboxamit		359,2	D
Axit 2-(2-{{1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl}amino}pyrimidin-5-yl)-1,3-oxazol-4-carboxylic		360,2	D
4-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]pyridin-2-carboxamit		397,3	B
4-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]pyridin-2-carboxamit		397,3	B
4-[2-({[3-flo-2-pyridyl]xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]pyridin-2-carboxamit		379,3	B
[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl](5-pyrol[3,2-b]pyridin-6-ylpyrimidin-2-yl)amin		365,2	A
2-(2-{{1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl}amino}pyrimidin-5-yl)-1,3-oxazol-5-carboxamit		359,2	D

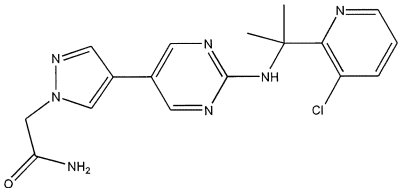
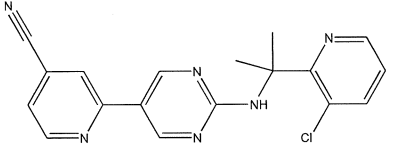
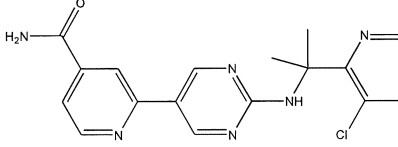
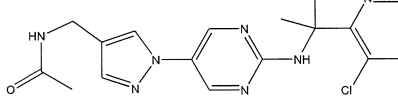
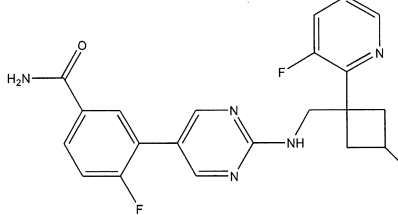
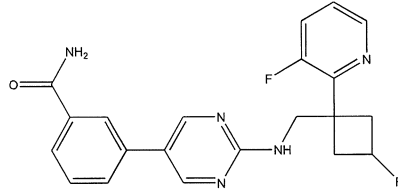
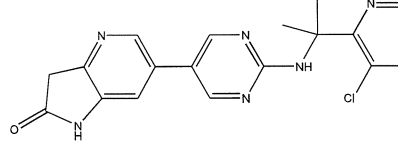
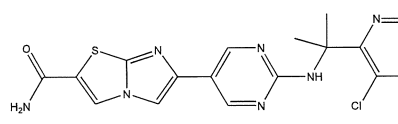
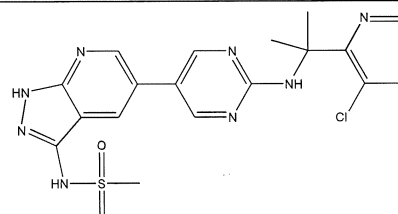
4-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)pyridin-2-carboxamit		369,3	B
4-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)-1,3-thiazol-2-carboxamit		375,2	C
2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-carboxamit		292,1	D
[5-(3-amino(1H-indazol-5-yl))pyrimidin-2-yl][1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amin		380,1	A
3-(2-{[1-metyl-1-(4-metylthiophenyl)etyl]amino}pyrimidin-5-yl)benzencarbonitril		361,2	D
3-(2-{[1-metyl-1-(2-metylthiophenyl)etyl]amino}pyrimidin-5-yl)benzencarbonitril		361,2	A
5-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)pyrazol-3-carboxamit		358,1	C
3-(2-(2-(4-(metylsulfinyl)phenyl)propan-2-ylamino)pyrimidin-5-yl)benzamid		395,2	D
3-[2-(1-metyl-1-[4-(metylsulfonyl)phenyl]etyl)amino]pyrimidin-5-yl]benzamid		411,2	D
3-[2-(1-metyl-1-[2-(metylsulfonyl)phenyl]etyl)amino]pyrimidin-5-yl]benzamid		411,2	D

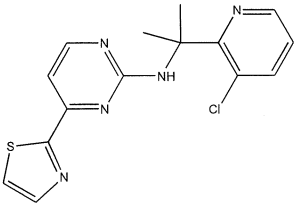
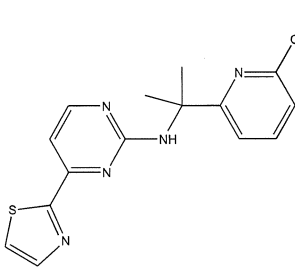
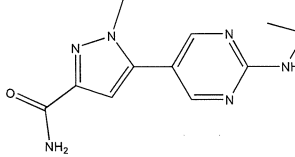
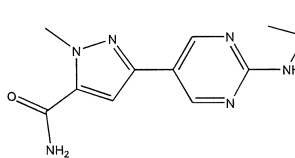
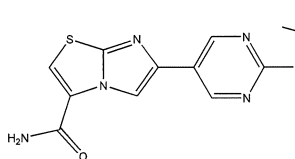
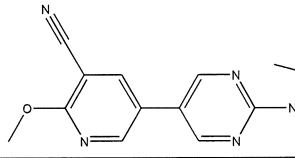
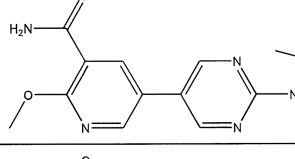
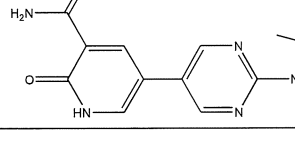
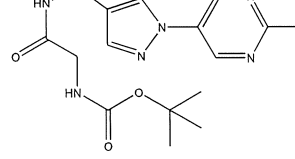
3-[2-({1-metyl-1-[3-(metylsulfonyl)(2-pyridyl)]etyl}amino)pyrimidin-5-yl]benzamid		412,2	D
2-(2-{{1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl}amino}pyrimidin-5-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamid		375,2	C
Axit 2-(2-{{1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl}amino}pyrimidin-5-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic		376,2	D
Axit 2-(2-{{1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl}amino}pyrimidin-5-yl)-1,3-oxazol-5-carboxylic		360,2	D
3-(2-{{1-metyl-1-(3-metylthio(2-pyridyl))etyl}amino}pyrimidin-5-yl)benzencarbonitril		362,2	B
3-(2-{{1-metyl-1-(2-metylthiophenyl)etyl}amino}pyrimidin-5-yl)benzamid		379,3	A
3-(2-(2-(2-(metylsulfinyl)phenyl)propan-2-ylamino)pyrimidin-5-yl)benzamid		395,2	D
[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]pyrimidin-2-ylamin		249,2	D
3-(2-{{1-metyl-1-(3-metylthio(2-pyridyl))etyl}amino}pyrimidin-5-yl)benzamid		380,2	B
3-(2-(2-(3-(metylsulfinyl)pyridin-2-yl)propan-2-ylamino)pyrimidin-5-yl)benzamid		396,2	D

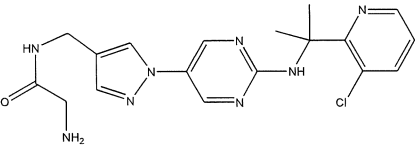
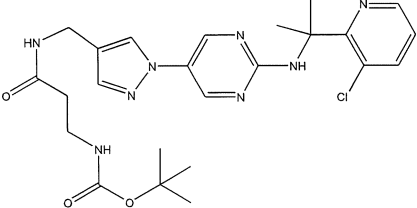
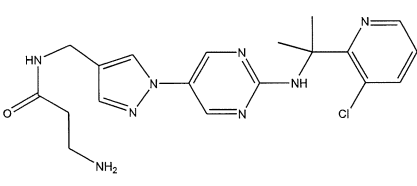
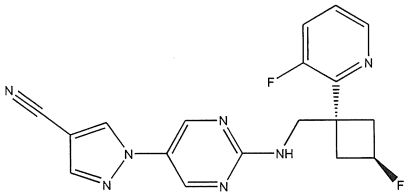
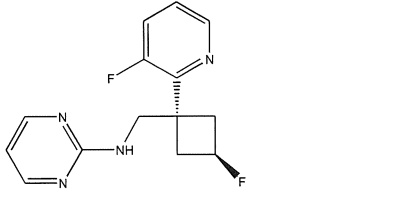
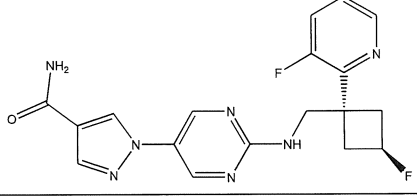
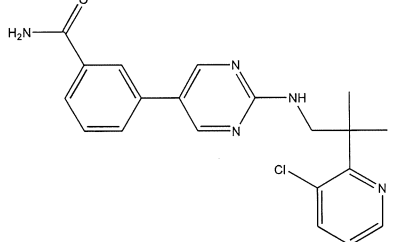
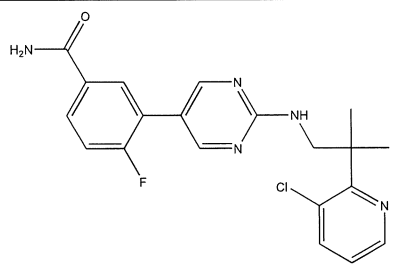
3-[2-({1-metyl-1-[3-(metylsulfonyl)(2-pyridyl)]etyl}(hydroxyamino))pyrimidin-5-yl]benzamid		428,2	D
3-[2-({1-[3-(diflometyl)(2-pyridyl)]-isopropyl}amino)pyrimidin-5-yl]-4-flobenzencarbonitril		384,1	B
3-[2-({1-[3-(diflometyl)(2-pyridyl)]-isopropyl}amino)pyrimidin-5-yl]-4-flobenzamid		402,1	B
(5-(5H-1,2,3,4-tetraazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amin		317,1	D
etyl,5-(2-{{1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl}amino}pyrimidin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxylat		389,1	D
5-(2-{{1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl}amino}pyrimidin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamid		389,1	D
metyl,4-(2-{{1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl}amino}pyrimidin-5-yl)thiophen-2-carboxylat		340,2	D
5-(2-{{1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl}amino}pyrimidin-5-yl)-1,3-thiazol-2-carboxamid		375,2	B
5-(2-{{1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl}amino}pyrimidin-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamid		376,3	D

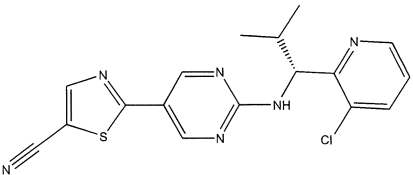
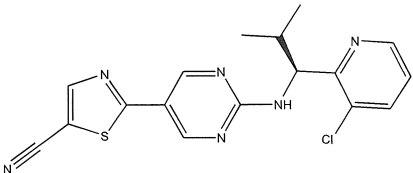
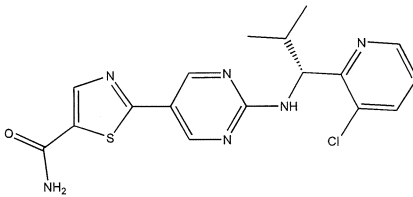
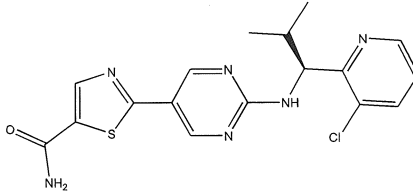
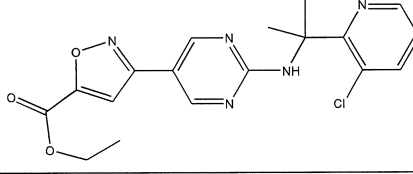
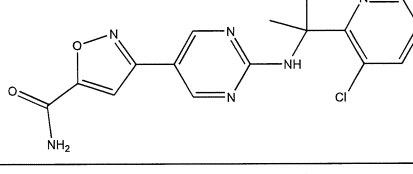
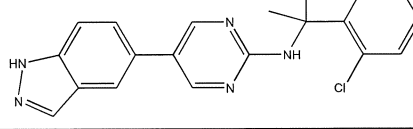
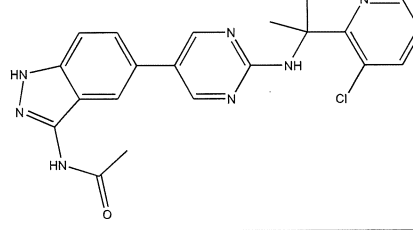
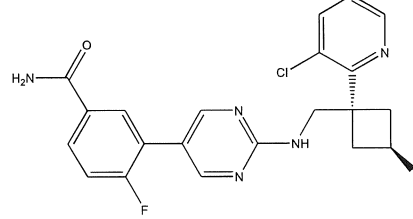
metyl,4-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)-1-metylimidazol-2-carboxylat		387,2	D
6-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)pyridin-2-carboxamit		369,1	C
3-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamit		360,3	D
etyl,5-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxylat		389,1	D
[5-(3-amino(1H-indazol-5-yl))pyrimidin-2-yl][1-(3-flo(2-pyridyl))-isopropyl]amin		364,2	A
4-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)thiophen-2-carboxamit		374,1	B
[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl](5-(1,2,4-oxadiazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amin		317,1	D
4-flo-3-(2-{[1-(3-metox(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)benzencarbonitril		364,1	D
4-flo-3-(2-{[1-metyl-1-(3-metyl(2-pyridyl))etyl]amino}pyrimidin-5-yl)benzamidit		366,1	B
4-flo-3-(2-{[1-(3-metox(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)benzamidit		382,1	C

{5-[5-(aminometyl)(1,3-thiazol-2-yl)]pyrimidin-2-yl}[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amin		361,0	D
N-{[2-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)-1,3-thiazol-5-yl]metyl}axetamit		403,1	C
N-{[2-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)(1,3-thiazol-5-yl)]metyl}-2-hydroxy-2-metylpropanamit		447,1	C
N-{[2-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)(1,3-thiazol-5-yl)]metyl}(2-hydroxyimidazol-4-yl)carboxamit		471,1	B
3-(2-{[1-(3-clo-6-hydroxy(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)benzamit		384,1	D
3-(2-{[1-(3-clo-6-metox(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)benzamit		398,1	A
[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl](5-(1,3-thiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)amin		332,1	B
2-[4-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)pyrazolyl]etan-1-ol		359,1	D
Axit 2-[4-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)pyrazolyl]axetic		373,1	D

2-[4-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)pyrazolyl]axetamit		372,1	D
2-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)pyridin-4-carbonitril		351,1	C
2-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)pyridin-4-carboxamit		369,1	B
N-{[1-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)pyrazol-4-yl]metyl}axetamit		386,1	D
4-flo-3-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amino)pyrimidin-5-yl]benzamit		414,3	A
3-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amino)pyrimidin-5-yl]benzamit		396,3,	A
6-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)-2-pyrolino[3,2-b]pyridin-2-on		381,1	D
6-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)imidazo[2,1-b]1,3-thiazolin-2-carboxamit		414,1	D
[5-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)(1H-indazol-3-yl)](metylsulfonyl)amin		458,1	A

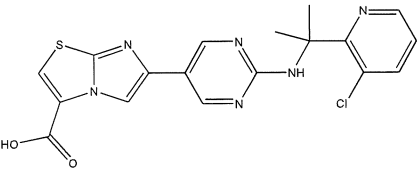
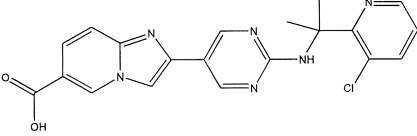
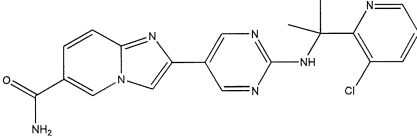
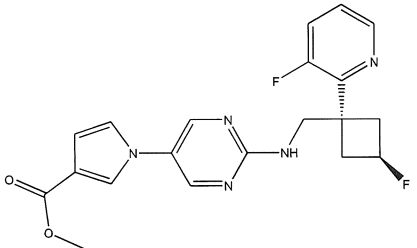
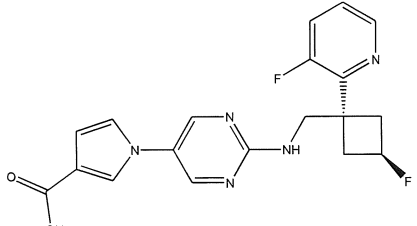
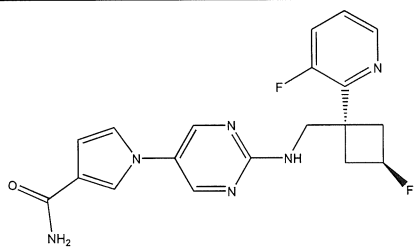
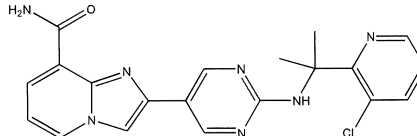
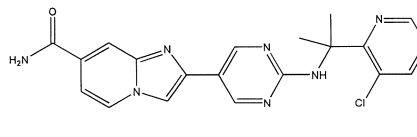
[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl](4-(1,3-thiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)amin		332,2	D
{1-[6-(diflometoxy)(2-pyridyl)]-isopropyl}(4-(1,3-thiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)amin		364,2	C
5-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)-1-metylpyrazol-3-carboxamit		372,2	D
3-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)-1-metylpyrazol-5-carboxamit		372,2	D
6-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)imidazo[2,1-b]1,3-thiazolin-3-carboxamit		414,1	B
5-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)-2-metoxypyridin-3-carbonitril		381,1	D
5-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)-2-metoxypyridin-3-carboxamit		399,1	B
5-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)-2-oxohydropyridin-3-carboxamit		385,1	B
2-[(tert-butoxy)carbonylamino]-N-{[1-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)pyrazol-4-yl]metyl}axetamit		501,1	D

2-amino-N-{{1-(2-{{1-(3-chloro(2-pyridyl))-isopropyl}amino}pyrimidin-5-yl)pyrazol-4-yl}methyl}acetamid		401,1	B
3-[(tert-butoxy)carbonylamino]-N-{{1-(2-{{1-(3-chloro(2-pyridyl))-isopropyl}amino}pyrimidin-5-yl)pyrazol-4-yl}methyl}propanamid		515,1	D
3-amino-N-{{1-(2-{{1-(3-chloro(2-pyridyl))-isopropyl}amino}pyrimidin-5-yl)pyrazol-4-yl}methyl}propanamid		415,1	B
1-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-pyridyl))cyclobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]pyrazol-4-carbonitril		368,2	C
{{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-pyridyl))cyclobutyl]methyl}pyrimidin-2-ylamin		277,2	D
1-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-pyridyl))cyclobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]pyrazol-4-carboxamid		382,3	B
3-(2-{{2-(3-chloro(2-pyridyl))-2-methylpropyl}amino}pyrimidin-5-yl)benzamid		382,3	A
3-(2-{{2-(3-chloro(2-pyridyl))-2-methylpropyl}amino}pyrimidin-5-yl)-4-fluorobenzamid		400,2	A

2-(2-{{[(1R)-1-(3-clo(2-pyridyl))-2-methylpropyl]amino}pyrimidin-5-yl)-1,3-thiazol-5-carbonitril		371,2	D
2-(2-{{[(1S)-1-(3-clo(2-pyridyl))-2-methylpropyl]amino}pyrimidin-5-yl)-1,3-thiazol-5-carbonitril		371,2	D
2-(2-{{[(1R)-1-(3-clo(2-pyridyl))-2-methylpropyl]amino}pyrimidin-5-yl)-1,3-thiazol-5-carboxamit		389,2	D
2-(2-{{[(1S)-1-(3-clo(2-pyridyl))-2-methylpropyl]amino}pyrimidin-5-yl)-1,3-thiazol-5-carboxamit		389,2	D
etyl,3-(2-{{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)isoxazol-5-carboxylat		388,2	D
3-(2-{{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)isoxazol-5-carboxamit		359,2	C
(5-(1H-indazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amin		365,1	A
N-[5-(2-{{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)-1H-indazol-3-yl]axetamit		422,1	B
3-[2-(({{[1-(3-clo(2-pyridyl))-3-floxylobutyl]methyl}amino}pyrimidin-5-yl)-4-flobenzamit		430,2	A

3-[2-({[1-(3-clo(2-pyridyl))-3-floxcyclobutyl]metyl}amino)pyrimidin-5-yl]-4-flobenzamid		430,2	A
4-flo-3-(2-({[(3-flo-1-(2-pyridyl)xcyclobutyl)metyl]amino}pyrimidin-5-yl)benzamid		396,2	A
4-flo-3-(2-({[(3-flo-1-(2-pyridyl)xcyclobutyl)metyl]amino}pyrimidin-5-yl)benzamid		396,2	B
6-(2-({[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)pyrimidin-4-carboxamid		370,2	B
metyl,6-(2-({[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)pyrimidin-4-carboxylat		385,2	D
3-{2-[(tert-butyl)amino]pyrimidin-5-yl}benzamid		271,3	D
[5-(3-amino(1H-indazol-5-yl))pyrimidin-2-yl](tert-butyl)amin		283,3	B
3-(2-({[1-(3-clo(2-pyridyl))-3-floxcyclobutyl]amino}pyrimidin-5-yl)-4-flobenzamid		416,2	A

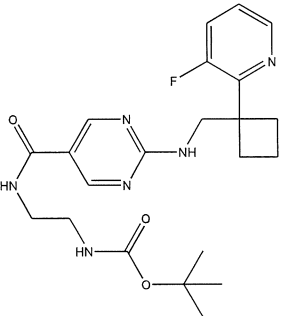
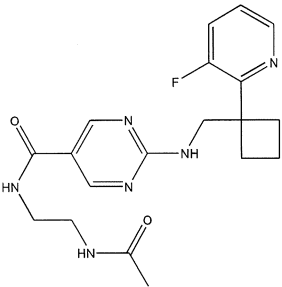
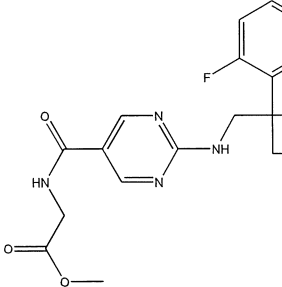
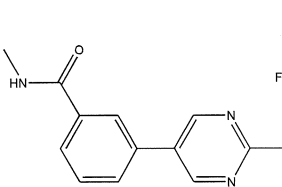
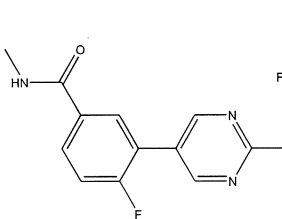
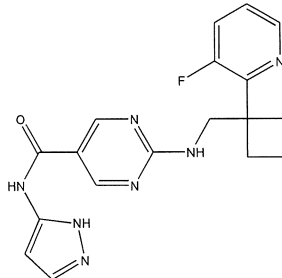
3-[2-({[(3-clo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amino)pyrimidin-5-yl]-4-flobenzamid		412,2	A
3-[2-({[(3-clo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amino)pyrimidin-5-yl]benzamid		394,3	A
3-(2-{{(2-pyridyl)xyclobutyl}metyl}amino)pyrimidin-5-yl]benzamid		360,3	B
4-flo-3-(2-{{(2-pyridyl)xyclobutyl}metyl}amino)pyrimidin-5-yl]benzamid		378,3	A
3-[2-({[(3-clo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amino)pyrimidin-5-yl]-4-flobenzencarbonitril		394,2	A
3-[2-({[(3-clo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amino)pyrimidin-5-yl]benzencarbonitril		376,2	A
{{[(3-clo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}pyrimidin-2-ylamin		275,2	D
3-(2-{{[1-(2-clo(3-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl]-4-flobenzamid		386,2	B

Axit 6-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)imidazo[2,1-b]1,3-thiazolin-3-carboxylic		415,0	B
Axit 2-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)-4-hydroimidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic		409,1	D
2-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)-4-hydroimidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamit		408,1	C
metyl,1-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]pyrol-3-carboxylat		400,3	D
Axit 1-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]pyrol-3-carboxylic		386,3	D
1-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]pyrol-3-carboxamit		385,3	A
2-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)-4-hydroimidazo[1,2-a]pyridin-8-carboxamit		408,1	B
2-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)-4-hydroimidazo[1,2-a]pyridin-7-carboxamit		408,1	D

5-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)pyridazin-3-carboxamit		370,2	B
N-(tert-butyl)[5-(2-{[1-(3-clo(2-pyridyl))-isopropyl]amino}pyrimidin-5-yl)pyridazin-3-yl]carboxamit		426,2	D
{3-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]phenyl}-N-(metylsulfonyl)carboxamit		474,1	A
2-{2-[2-({[(3-flo-2-pyridyl)xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]-1,3-thiazol-5-yl}etannitril		381,2	B
2-{2-[2-({[(3-clo-2-pyridyl)xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]-1,3-thiazol-5-yl}axetamit		415,1	A
3-[2-({[1-(3-clo(2-pyridyl))-3,3-difloxcyclobutyl]metyl} amino)p yrimidin-5-yl]-4-flobenzamit		448,2	A
3-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin o)-4-metylpyrimidin-5-yl]benzamit		410,1	B
2-{2-[2-({[(3-flo-2-pyridyl)xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]-1,3-thiazol-5-yl}axetamit		399,2	B
2-{2-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin o)pyrimidin-5-yl]-1,3-thiazol-5-yl}axetamit		417,1	B

(tert-butoxy)-N-({2-[2-({[(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amino)pyrimidin-5-yl](1,3-thiazol-5-yl)}metyl)carboxamit		471,2	B
{5-[5-(aminometyl)(1,3-thiazol-2-yl)]pyrimidin-2-yl} {[3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin		371,1	C
N-({2-[2-({[(3-flo-2-pyridyl)xyclobutyl]metyl} amino)pyrimidin-5-yl]-1,3-thiazol-5-yl}metyl)axetamit			B
(tert-butoxy)-N-({2-[2-({[(3-clo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amino)pyrimidin-5-yl](1,3-thiazol-5-yl)}metyl)carboxamit			A
{5-[5-(aminometyl)(1,3-thiazol-2-yl)]pyrimidin-2-yl} {[3-clo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin		387,1	B
N-({2-[2-({[(3-clo-2-pyridyl)xyclobutyl]metyl} amino)pyrimidin-5-yl]-1,3-thiazol-5-yl}metyl)axetamit		429,1	A
({2-[2-({[(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amino)pyrimidin-5-yl](1,3-thiazol-5-yl)}metyl)(metylsulfonyl)amin		449,1	B
2-{2-[2-({[1-(3-clo(2-pyridyl))-3-flo]xyclobutyl]metyl} amino)pyrimidin-5-yl]-1,3-thiazol-5-yl}axetamit		433,2	B

(tert-butoxy)-N-{[2-(2-{[(2-pyridyl)xclobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl](1,3-thiazol-5-yl)]methyl}carboxamit			B
[2-({[(3-fluoro-2-pyridyl)xclobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]-N-isoxazol-3-ylcarboxamit		369,2	B
[2-({[(3-fluoro-2-pyridyl)xclobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]-N-(1,3-thiazol-2-yl)carboxamit		385,2	B
2-({[(3-fluoro-2-pyridyl)xclobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-carboxamit		302,2	D
[2-({[(3-fluoro-2-pyridyl)xclobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]-N-methylcarboxamit		316,2	D
N-ethyl[2-({[(3-fluoro-2-pyridyl)xclobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]carboxamit		330,2	D
[2-({[(3-fluoro-2-pyridyl)xclobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]-N-(2-hydroxyethyl)carboxamit		346,2	D

N-{2-[(tert-butoxy)carbonylamino]ethyl}[2-({[(3-fluoro-2-pyridyl)]cyclobutyl)methyl}amino]pyrimidin-5-yl]carboxamide		445,2	D
N-(2-{[2-({[(3-fluoro-2-pyridyl)]cyclobutyl)methyl}amino]pyrimidin-5-yl}carbonylamino)ethyl]acetamide		387,2	D
methyl,2-{[2-({[(3-fluoro-2-pyridyl)]cyclobutyl)methyl}amino]pyrimidin-5-yl}carbonylamino}acetate		374,2	D
{3-[2-({[(3-fluoro-1-(3-fluoro-2-pyridyl)]cyclobutyl)methyl}amino]pyrimidin-5-yl]phenyl}-N-methylcarboxamide		410,3	B
{4-fluoro-3-[2-({[(3-fluoro-1-(3-fluoro-2-pyridyl)]cyclobutyl)methyl}amino]pyrimidin-5-yl]phenyl}-N-methylcarboxamide		428,3	A
[2-({[(3-fluoro-2-pyridyl)]cyclobutyl)methyl}amino]pyrimidin-5-yl]-N-pyrazol-5-yl]carboxamide		368,2	C

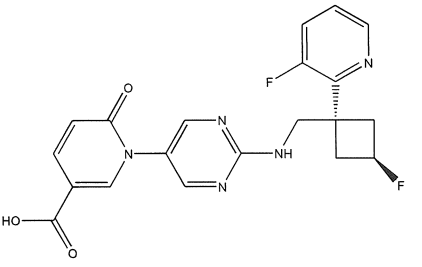
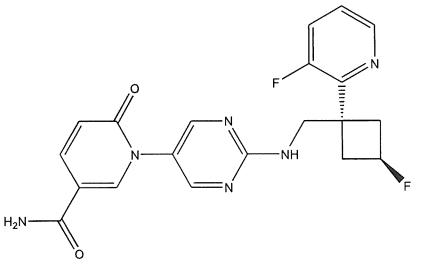
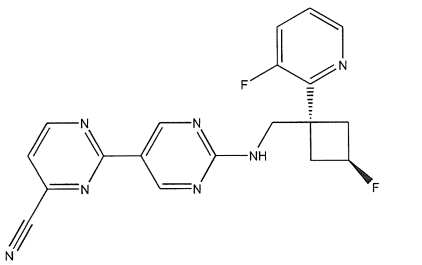
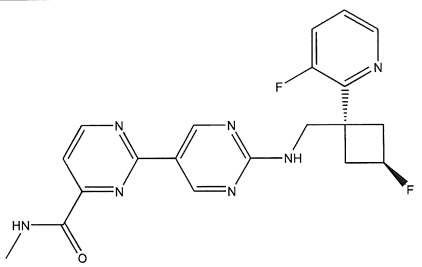
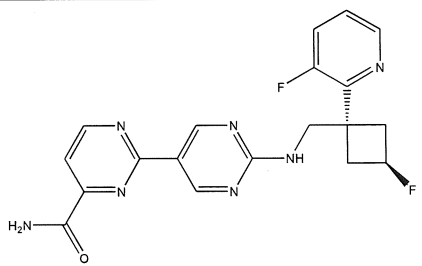
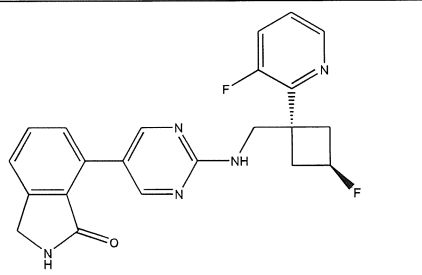
5-aminopyrazolyl,2-({[(3-fluoropyridyl)xylobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl,keton		368,2	C
[2-({[(3-fluoropyridyl)xylobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]-N-(3-methylpyrazol-5-yl)carboxamid		382,2	D
N-(2-aminoethyl)[2-({[(3-fluoropyridyl)xylobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]carboxamid		346,2	D
[2-({[(3-fluoropyridyl)xylobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]-N-{2-[(methylsulfonyl)amino]ethyl}carboxamid		423,2	D
Axit 2-{[2-({[(3-fluoropyridyl)xylobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]carbonylamino}axetic		360,2	D
{3-[2-({[(3-fluoropyridyl)xylobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]phenyl}-N-methylcarboxamid		392,3	B

{4-flo-3-[2-({[(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]phenyl}-N-methylcarboxamit		410,3	B
[2-({[(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]-N-benzamit		378,2	C
[2-({[(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]-N-(3-pyridyl)carboxamit		379,2	C
{3-[2-({[(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]-4-hydroxyphenyl}-N-methylcarboxamit		408,1	B
3-[2-({[(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]-4-hydroxybenzamit		394,2	A
{3-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]-4-hydroxyphenyl}-N-methylcarboxamit		426,1	A
3-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]-4-hydroxybenzamit		412,1	A

{1-[2-({[3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]pyrol-3-yl}-N-metylcarboxamit		399,3	B
[2-({[3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]-N-(1-metylpyrazol-5-yl)carboxamit		382,2	D
[2-({[3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]-N-(4-pyridyl)carboxamit		379,2	B
2-({[3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl,pyrazolyl keton		353,2	C
[2-({[3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]-N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)carboxamit		386,2	B
[2-({[3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]-N-(2-flophenyl)carboxamit		396,2	D

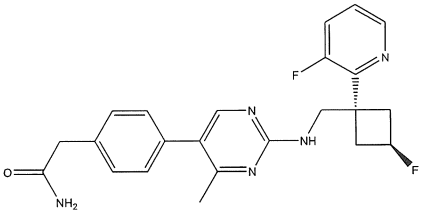
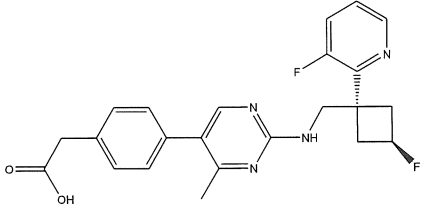
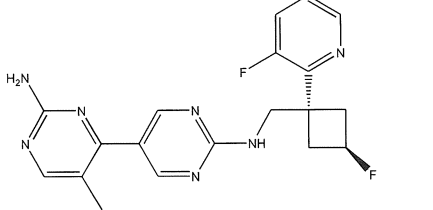
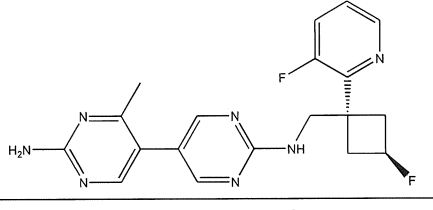
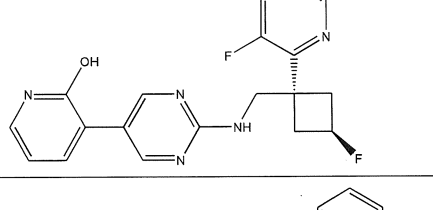
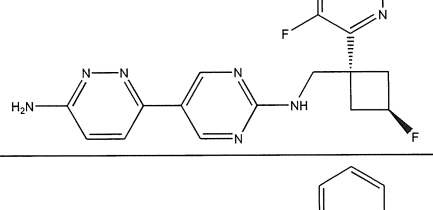
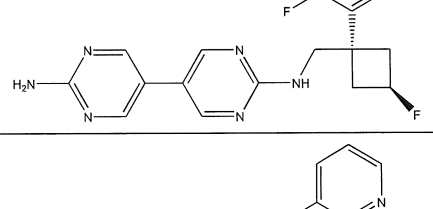
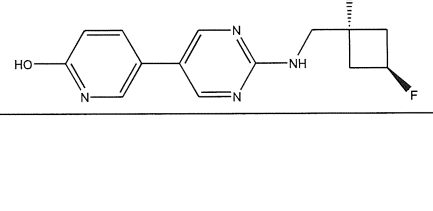
[2-({[(3-fluoropyridyl)oxycyclobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]-N-(3-fluorophenyl)carboxamide		396,2	D
[2-({[(3-fluoropyridyl)oxycyclobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]-N-(4-fluorophenyl)carboxamide		396,2	D
[2-({[(3-fluoropyridyl)oxycyclobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]-N-(6-methoxy(3-pyridyl))carboxamide		409,2	D
{2-[2-({[(3-fluoropyridyl)oxycyclobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl](4-pyridyl)}-N-methylcarboxamide		411,3	B
{[2-({[(3-fluoropyridyl)oxycyclobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]amino}-N-(1,3-thiazol-2-yl)carboxamide		400,2	B

[2-({[(3-fluoropyridyl)oxyclobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]-N-methyl-N-(1,3-thiazol-2-yl)carboxamide		399,2	D
{[(3-fluoropyridyl)oxyclobutyl]methyl}(5-imidazol-2-ylpyrimidin-2-yl)amine		325,3	C
N-[2-({[(3-fluoropyridyl)oxyclobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]-1,3-thiazol-2-ylcarboxamide		385,2	D
7-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoropyridyl)oxyclobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]indolin-2-one		408,3	B
Axit 3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoropyridyl)oxyclobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]-4-hydroxybenzoic		413,1	A
methyl 3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoropyridyl)oxyclobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]-4-hydroxybenzoate		427,1	A

Axit 1-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin o)pyrimidin-5-yl]-6-oxohydropyridin-3-carboxylic		414,1	D
1-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin o)pyrimidin-5-yl]-6-oxohydropyridin-3-carboxamit		413,1	D
2-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin o)pyrimidin-5-yl]pyrimidin-4-carbonitril		380,3	B
{2-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin o)pyrimidin-5-yl]pyrimidin-4-yl}-N-metylcarboxamit		412,3	B
2-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin o)pyrimidin-5-yl]pyrimidin-4-carboxamit		398,3	B
7-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin o)pyrimidin-5-yl]isoindolin-1-on		408,1	B

{[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}[5-(2-flophenyl)pyrimidin-2-yl]amin		371,3	A
2-[2-([3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl)amino]pyrimidin-5-yl]benzamid		396,3	C
2-{2-[2-([3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl)amino]pyrimidin-5-yl]phenyl}acetamid		410,3	C
N-{2-[2-([3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl)amino]pyrimidin-5-yl]phenyl}acetamid		410,3	D
2-[2-([3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl)amino]pyrimidin-5-yl]benzen-1,4-dicarboxamid		439,3	B
4-flo-2-[2-([3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl)amino]pyrimidin-5-yl]benzamid		414,3	B
2-[2-([3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl)amino]pyrimidin-5-yl]pyridin-4-carbonitril		379,2	B

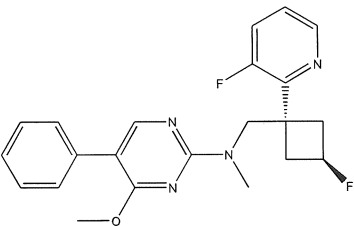
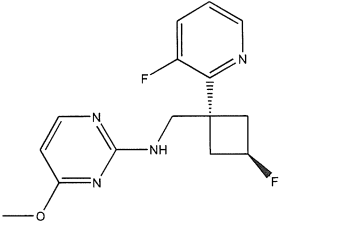
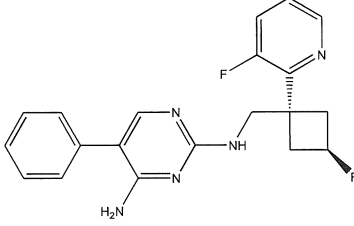
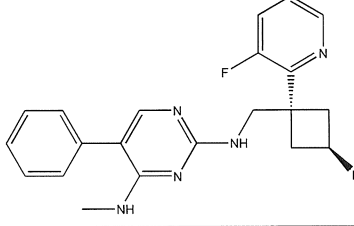
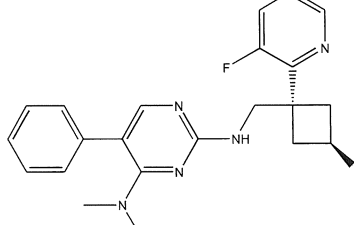
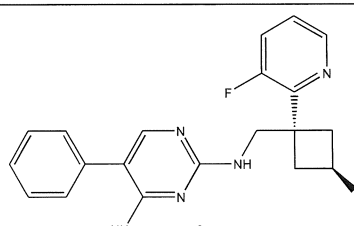
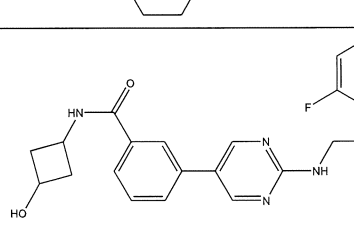
2-[2-([3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amino)pyrimidin-5-yl]pyridin-4-carboxamit		397,3	B
2-{3-[2-([3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amino)-4-metylpyrimidin-5-yl]phenyl}axetamit		424,3	C
4-[2-([3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amino)-4-metylpyrimidin-5-yl]benzencarbonitril		392,3	D
4-[2-([3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amino)-4-metylpyrimidin-5-yl]benzamidit		410,3	D
6-[2-([3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amino)pyrimidin-5-yl]pyridin-3-ol		370,2	B
[5-(5-aminopyrazin-2-yl)pyrimidin-2-yl][3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin		370,1	B
5-[2-([3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amino)pyrimidin-5-yl]-2-hydroxybenzamidit		412,1	A

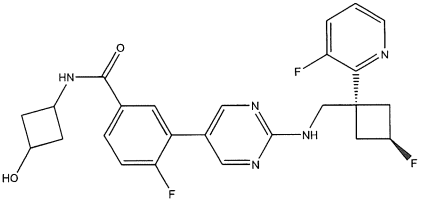
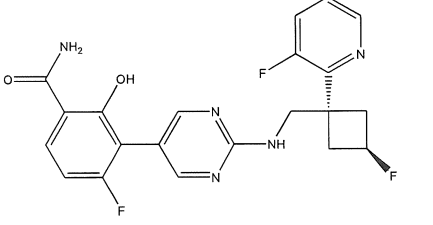
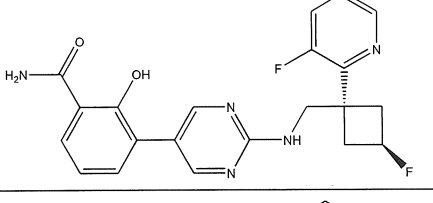
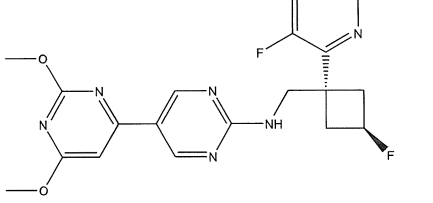
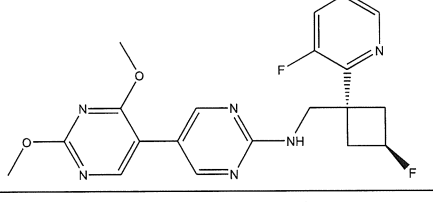
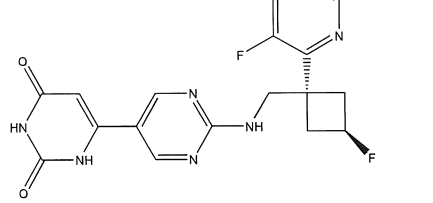
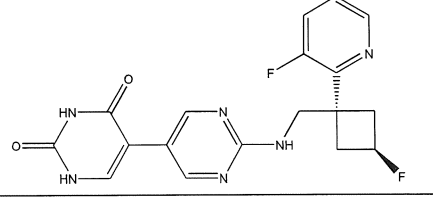
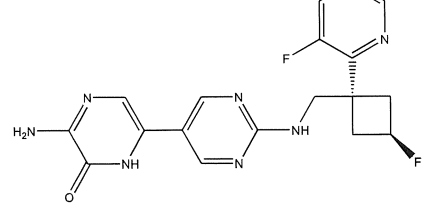
2-{4-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amino)-4-metylpyrimidin-5-yl]phenyl}axetamit		424,3	B
Axit 2-{4-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amino)-4-metylpyrimidin-5-yl]phenyl}axetic		425,3	D
[5-(2-amino-5-metylpyrimidin-4-yl)pyrimidin-2-yl]{[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin		384,3	D
[5-(2-amino-4-metylpyrimidin-5-yl)pyrimidin-2-yl]{[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin		384,3	C
3-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amino)pyrimidin-5-yl]pyridin-2-ol		370,2	C
[5-(6-aminopyridazin-3-yl)pyrimidin-2-yl]{[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin		370,1	B
[5-(2-aminopyrimidin-5-yl)pyrimidin-2-yl]{[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin		370,1	B
5-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amino)pyrimidin-5-yl]pyridin-2-ol		370,2	D

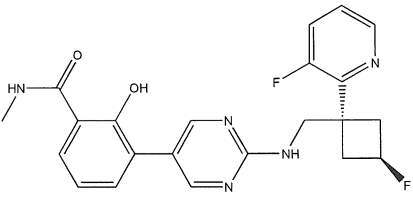
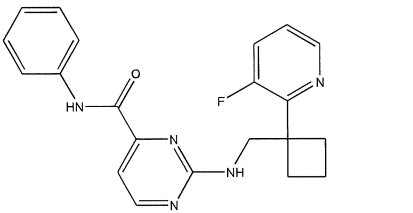
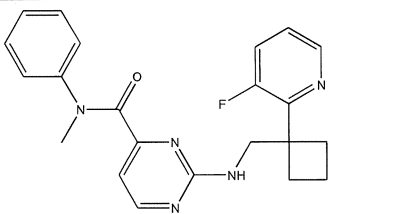
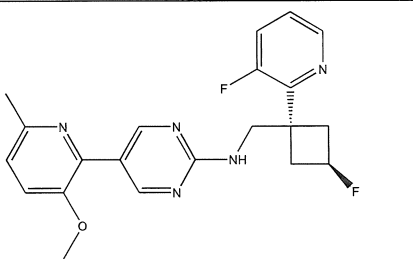
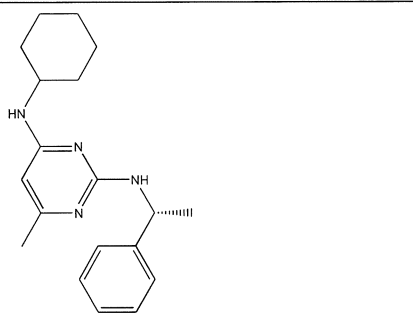
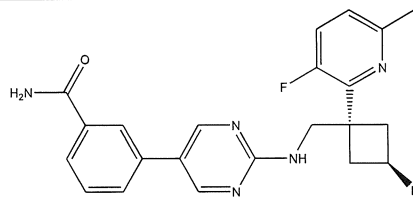
{[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}[5-(6-metoxi(3-pyridyl))pyrimidin-2-yl]amin		384,3	D
[5-(6-aminopyrazin-2-yl)pyrimidin-2-yl]{[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin		370,1	B
[5-(2-aminopyrimidin-4-yl)pyrimidin-2-yl]{[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin		370,1	C
[5-(2-amino-5-flopyrimidin-4-yl)pyrimidin-2-yl]{[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin		388,1	B
5-{2-[4-(3-flo-2-pyridyl)-2-azabixclo[2,1,1]hex-2-yl]pyrimidin-5-yl}pyrimidin-2-ol		351,2	D
(5-bromo-4-metoxypyrimidin-2-yl){[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin		387,1	D
(5-bromo-4-metoxypyrimidin-2-yl){[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin		387,1	D
3-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin o)-4-metoxypyrimidin-5-yl]benzamid		426,3	A

Axit 3-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin o)-4-hydroxypyrimidin-5-yl]benzoic		413,2	D
3-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin o)-4-hydroxypyrimidin-5-yl]benzamid		412,2	B
5-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin o)pyrimidin-5-yl]pyrimidin-2-ol		371,3	D
{[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)pyrimidin-2-yl]amin		385,3	D
6-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin o)pyrimidin-5-yl]pyridazin-3-ol		371,2	D
{[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}[5-(6-metoxypyridazin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amin		385,2	D
1-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin o)pyrimidin-5-yl]-4-hydroxyhydropyridin-2-on		386,2	D
5-flo-6-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin o)pyrimidin-5-yl]pyridin-3-ol		388,2	B

{3-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin o)pyrimidin-5-yl]phenyl}-N-(1-metylazetidin-3-yl)carboxamit		465,3	A
{4-flo-3-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin o)pyrimidin-5-yl]phenyl}-N-(1-metylazetidin-3-yl)carboxamit		483,3	B
N-(1-axetylazetidin-3-yl){3-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin o)pyrimidin-5-yl]phenyl}carboxamit		493,3	B
N-(1-axetylazetidin-3-yl){4-flo-3-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin o)pyrimidin-5-yl]phenyl}carboxamit		511,3	B
{4-flo-3-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin o)pyrimidin-5-yl]phenyl}-N-[1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl]carboxamit		547,2	B
{3-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl} amin o)pyrimidin-5-yl]phenyl}-N-[1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl]carboxamit		529,3	B
{[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}(4-metoxi-5-phenylpyrimidin-2-yl)amin		383,2	B
{[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}(4-metoxi-5-phenylpyrimidin-2-yl)amin		383,3	B

{[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}(4-metoxo-5-phenylpyrimidin-2-yl)metylamin		397,2	D
{[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}(4-metoxypyrimidin-2-yl)amin		307,1	D
(4-amino-5-phenylpyrimidin-2-yl){[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin		368,1	B
{[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}[4-(metylamino)-5-phenylpyrimidin-2-yl]amin		382,1	D
[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amino)-5-phenylpyrimidin-4-yl]dimetylamin		396,1	D
[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amino)-5-phenylpyrimidin-4-yl](2-metoxyetyl)amin		426,1	D
{3-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amino)pyrimidin-5-yl]phenyl}-N-(3-hydroxycyclobutyl)carboxamit		466,3	B

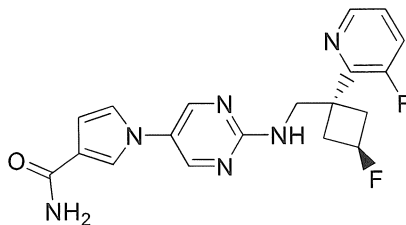
{4-flo-3-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]phenyl}-N-(3-hydroxyxyclobutyl)carboxamit		484,3	A
4-flo-3-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]-2-hydroxybenzamit		430,1	A
3-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]-2-hydroxybenzamit		412,1	A
[5-(2,6-dimetoxypyrimidin-4-yl)pyrimidin-2-yl]{[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin		415,2	D
[5-(2,4-dimetoxypyrimidin-5-yl)pyrimidin-2-yl]{[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin		415,2	D
6-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]-1,3-dihydropyrimidin-2,4-dion		387,2	B
5-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]-1,3-dihydropyrimidin-2,4-dion		387,2	D
3-amino-6-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]hydropyrazin-2-on		386,2	B

{3-[2-({[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]-2-hydroxyphenyl}-N-methylcarboxamit		426,2	B
[2-({[3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-4-yl]-N-benzamit		378,3	D
[2-({[3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-4-yl]-N-metyl-N-benzamit		392,3	D
{[3-flo-1-(3-flo(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}[5-(3-metoxi-6-metyl(2-pyridyl))pyrimidin-2-yl]amin		398,2	C
((1R)-1-phenyletyl)[4-(xyclohexylamino)-6-metylpyrimidin-2-yl]amin		311,3	B
3-[2-({[3-flo-1-(3-flo-6-metyl(2-pyridyl))xyclobutyl]metyl}amin o)pyrimidin-5-yl]benzamit		410,2	A

Khi sáng chế được mô tả bằng các phương án cụ thể đã mô tả trong bản mô tả, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rằng có thể tạo ra các thay đổi khác nhau và các phương án tương đương có thể được thay thế mà không vượt quá phạm vi của sáng chế. Hơn nữa có thể tạo ra các thay đổi để tình huống, vật liệu, thành phần của vật phẩm và/hoặc quy trình cụ thể phù hợp với mục tiêu, và phạm vi của sáng chế. Tất cả các thay đổi này đều thuộc phạm vi của các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

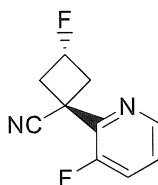
1. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (X):



(X),

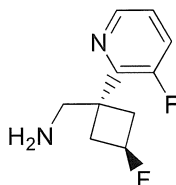
hoặc muối của nó,

trong đó phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất có công thức (E):



(E)

phản ứng với hydro để tạo ra hợp chất có công thức (D):

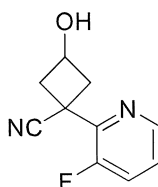


(D)

và biến đổi hợp chất có công thức (D) thành hợp chất có công thức (X), hoặc muối của nó.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước:

biến đổi hợp chất có công thức (F):



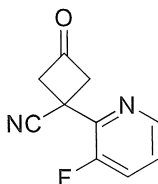
(F)

để tạo thành hợp chất có công thức (E).

3. Phương pháp theo điểm 2, trong đó bước biến đổi hợp chất có công thức (F) để tạo thành hợp chất có công thức (E) bao gồm việc cho hợp chất có công thức (F) phản ứng

với (diethylamino)lưu huỳnh triflorua (DAST) để tạo thành hợp chất có công thức (E).

4. Phương pháp theo điểm 2, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước:
biến đổi hợp chất có công thức (G):

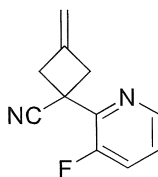


(G)

để tạo thành hợp chất có công thức (F).

5. Phương pháp theo điểm 4, trong đó bước biến đổi hợp chất có công thức (G) để tạo thành hợp chất có công thức (F) bao gồm việc cho hợp chất có công thức (G) phản ứng với NaBH_4 để tạo thành hợp chất có công thức (F).

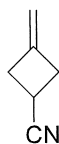
6. Phương pháp theo điểm 4, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước:
cho hợp chất có công thức (H):



(H)

phản ứng với NaIO_4 để tạo thành hợp chất có công thức (G).

7. Phương pháp theo điểm 6, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước:
cho hợp chất có công thức (J):

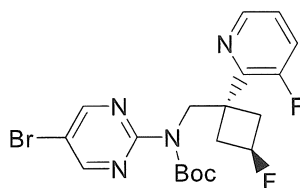


(J)

phản ứng với 2-clo-3-flopyridin để tạo thành hợp chất có công thức (H).

8. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước biến đổi hợp chất có công thức (D) thành hợp chất có công thức (X) bao gồm việc cho hợp chất có công thức (D) phản ứng với 5-bromo-2-flopyrimidin;

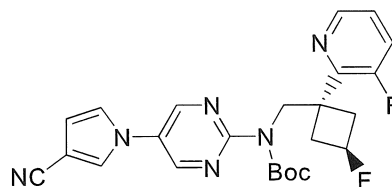
tiếp theo là cho sản phẩm thu được phản ứng với di-*tert*-butyl dicarbonat (Boc_2O) để tạo thành hợp chất có công thức (C):



(C)

và biến đổi hợp chất có công thức (C) thành hợp chất có công thức (X), hoặc muối của nó.

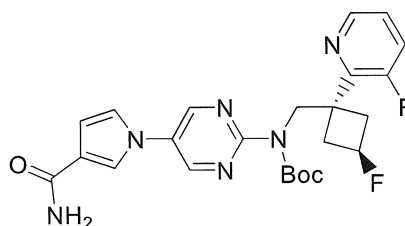
9. Phương pháp theo điểm 8, trong đó bước biến đổi hợp chất có công thức (C) thành hợp chất có công thức (X) bao gồm bước cho hợp chất có công thức (C) phản ứng với 3-xyanopyrrol để tạo thành hợp chất có công thức (B):



(B)

và biến đổi hợp chất có công thức (B) thành hợp chất có công thức (X), hoặc muối của nó.

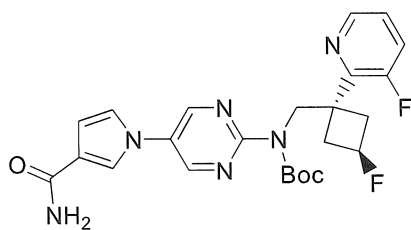
10. Phương pháp theo điểm 9, trong đó bước biến đổi hợp chất có công thức (B) thành hợp chất có công thức (X) bao gồm việc cho hợp chất có công thức (B) phản ứng hydro peroxit để tạo thành hợp chất có công thức (A):



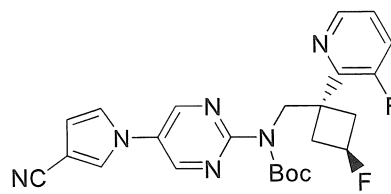
(A),

và cho hợp chất có công thức (A) phản ứng với axit trifloaxetic để tạo thành hợp chất có công thức (X), hoặc muối của nó.

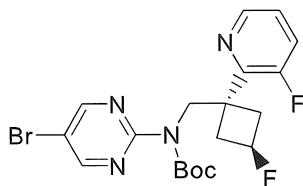
11. Hợp chất được chọn từ nhóm gồm:



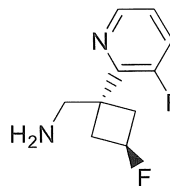
(A),



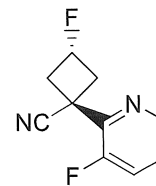
(B),



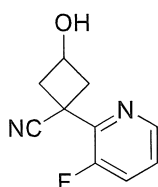
(C),



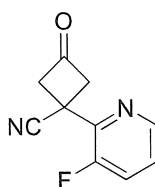
(D),



(E),

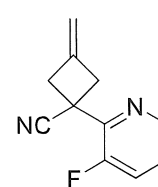


(F),



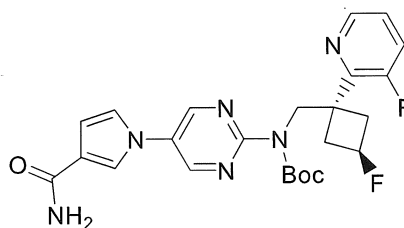
(G),

và



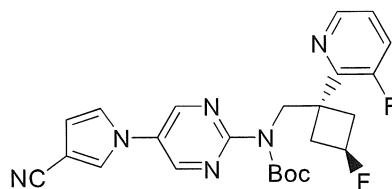
(H).

12. Hợp chất theo điểm 11, trong đó hợp chất này là:



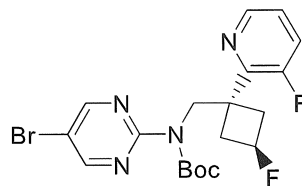
(A).

13. Hợp chất theo điểm 11, trong đó hợp chất này là:



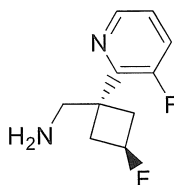
(B).

14. Hợp chất theo điểm 11, trong đó hợp chất này là:



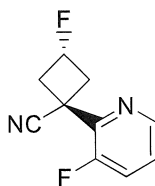
(C).

15. Hợp chất theo điểm 11, trong đó hợp chất này là:



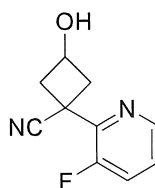
(D).

16. Hợp chất theo điểm 11, trong đó hợp chất này là:



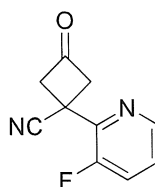
(E).

17. Hợp chất theo điểm 11, trong đó hợp chất này là:



(F).

18. Hợp chất theo điểm 11, trong đó hợp chất này là:



(G).

19. Hợp chất theo điểm 11, trong đó hợp chất này là:

