(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) **1-0045967**

(51)[2020.01] **C07D 471/04**; A61K 31/5025; A61K 31/519; C07D 519/00; C07D 487/04; A61K 31/437; A61P 35/00

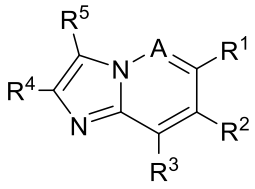
(13) **B**

(21) 1-2021-04385 (22) 19/12/2019
(86) PCT/US2019/067403 19/12/2019 (87) WO2020/132197 A1 25/06/2020
(30) 62/782,994 20/12/2018 US; 62/935,891 15/11/2019 US
(45) 26/05/2025 446 (43) 25/01/2022 406A
(73) Incyte Corporation (US)
1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, United States of America
(72) PAN, Jun (US); ROACH, Jeremy (US); MEI, Song (CN); HE, Chunhong (US); WU, Liangxing (CN); YAO, Wenqing (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT IMIDAZOPYRIDAZIN VÀ IMIDAZOPYRIDIN DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ KINAZA GIỐNG THỤ THỂ ACTIVIN 2 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-04385

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có Công thức (I) để ức chế hoạt tính của ALK2 và dược phẩm chứa các hợp chất này. Các hợp chất này hữu ích trong việc điều trị, ngăn ngừa hoặc cải thiện các bệnh hoặc rối loạn liên quan đến hoạt tính của ALK2 như ung thư.



I

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất cũng như các chế phẩm chứa các hợp chất này và các phương pháp sử dụng chúng. Các hợp chất này điều biến hoạt tính của kinaza giống thụ thể activin 2 (ALK2) và hữu ích trong việc điều trị các bệnh khác nhau bao gồm bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

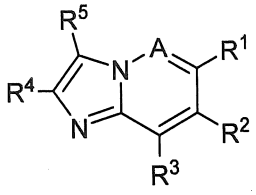
Sự truyền tín hiệu protein tạo hình xương (BMP) thuộc về siêu họ yếu tố tăng trưởng biến nạp beta (TGF-β) và các phối tử truyền tín hiệu TGF-β bao gồm hơn 25 phối tử khác nhau: các yếu tố tăng trưởng và biệt hóa TGF-β, BMP và Activin. Sự liên kết của các phối tử BMP dẫn đến việc lắp ráp các phức hợp thụ thể tetrame bao gồm hai thụ thể loại II kinaza serin/threonin hoạt động cơ định (BMPRII, ACTRIIA hoặc ACTRIIB) và hoạt hóa hai thụ thể typ I kinaza serin/threonin (ALK1, ALK2, ALK3, hoặc ALK6). Hơn nữa, các thụ thể typ I đã được hoạt hóa này phosphoryl hóa các protein SMAD đáp ứng thụ thể BMP 1/5/8 và SMAD1/5/8 được hoạt hóa liên quan đến sự đồng chuyển vị trí SMAD4 vào nhân để điều hòa quá trình phiên mã gen. (Ross, S.L., và đồng tác giả Cell Metabolism 2012, 15, 905-917; Blobe, G.C., và đồng tác giả New England Journal of Medicine 2000, 342, 1350-1358).

Thụ thể activin A của kinaza BMPR, typ I (ACVR1) còn được gọi kinaza giống thụ thể activin 2 (ALK2). Thụ thể này được cấu tạo bởi miền ngoại bào liên kết phối tử và miền tế bào chất có tính đặc hiệu đối với serin/threonin. ALK2 đã được báo cáo là trung gian của nhiều bệnh ở người (Massague, J., và đồng tác giả Cell 2000, 103, 295-309; Taylor, K.R., và đồng tác giả Cancer Research 2014, 74, 4565-4570). ALK2 và ALK3 đã được chứng minh là đóng vai trò thiết yếu trong việc điều hòa các mức hepcidin và ảnh hưởng đến tình trạng thiếu máu ở bệnh mãn tính Andriopoulos, B., và đồng tác giả Nature Genetics 2009 41, 482-487; Steinbicker, A.U., và đồng tác giả Blood 2011, 118, 4224-4230; Steinbicker, A.U., và đồng tác giả Blood 2011, 117, 4915-4923). Hepcidin là một hooc-môn peptit nhỏ được tổng hợp chủ yếu trong các tế bào gan và làm giảm sự hấp thu sắt ở tá tràng và sự vận chuyển sắt từ bạch cầu đơn nhân to/đại thực bào

bằng cách liên kết và gây ra quá trình nội bào hóa và thoái hóa của chất vận chuyển sắt ferroportin (FPN1) (Theurl, I. và đồng tác giả Haematologica 2011, 96, 1761-1769; Zhao, N., và đồng tác giả Journal of Clinical Investigation 2013, 123, 2337-2343). Các mức hepcidin tăng cao trong huyết thanh làm tăng dự trữ sắt trong hệ thống lưới nội mô và dẫn đến giảm lượng sắt sẵn có và tạo hồng cầu hạn chế sắt. Mức biểu hiện hepcidin tăng một cách không thích hợp gây ra thiếu máu do thiếu sắt chức năng nghiêm trọng ở người và là trung tâm sinh lý bệnh của bệnh thiếu máu mãn tính (ACD) (Weiss, G. và đồng tác giả New England Journal of Medicine 2005, 352, 1011-1023). Do đó, cần có các hợp chất mới điều biến hoạt tính của ALK2.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến, trong số các đối tượng khác, hợp chất có Công thức I:



I

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

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, và ít nhất một tá dược hoặc chất mang dược dụng.

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp ức chế hoạt tính ALK2, bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng.

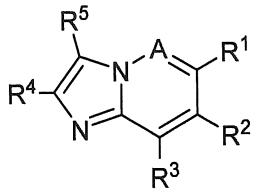
Sáng chế còn đề xuất các phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn ở bệnh nhân bao gồm bao gồm bước cho bệnh nhân này sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng.

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

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất

Sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức I:



I

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 được chọn từ Cy^1, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NOR^a)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

Cy^1 được chọn từ C_{3-14} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-14 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó heteroxycloalkyl có từ 4-14 cạnh và heteroaryl có từ 5-10 cạnh mỗi nhóm có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó N và S tùy ý được oxy hóa; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroaryl có từ 5-10 cạnh và heteroxycloalkyl có từ 4-14 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó C_{3-14} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-14 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

R^2 được chọn từ C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5-10 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó N và S tùy ý được oxy hóa; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroaryl có từ 5-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{20};

hoặc hai nhóm thế R^{20} liền kề trên R^2, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, hoặc vòng C_{3-7} xycloalkyl ngưng tụ; trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh này mỗi vòng có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại

tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của mỗi vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh và vòng C_{3-7} xycloalkyl ngưng tụ mỗi vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

R^3 được chọn từ H, D, halo, CN, C_{1-6} alkyl, OR^{a7} và $NR^{c7}R^{d7}$; trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

R^4 được chọn từ H, D, halo, CN, C_{1-6} alkyl, OR^{a8} và $NR^{c8}R^{d8}$; trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

R^5 được chọn từ C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5-10 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó N và S tùy ý được oxy hóa; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroaryl có từ 5-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{50};

hoặc hai nhóm thế R^{50} liền kề trên R^5, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, hoặc vòng C_{3-7} xycloalkyl ngưng tụ; trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh này mỗi vòng có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của mỗi vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh và vòng C_{3-7} xycloalkyl ngưng tụ mỗi vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

A là N hoặc CR^A;

R^A được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, NO_2, OR^{a12}, SR^{a12}, $C(O)R^{b12}$, $C(O)NR^{c12}R^{d12}$, $C(O)OR^{a12}$, $OC(O)R^{b12}$, $OC(O)NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}C(O)R^{b12}$, $NR^{c12}C(O)OR^{a12}$, $NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}S(O)R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$, $S(O)R^{b12}$, $S(O)NR^{c12}R^{d12}$, $S(O)_2R^{b12}$ và $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{10} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NOR^{a1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11};

hoặc hai nhóm thế R^{10} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng xoắn heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, hoặc vòng xoắn C_{3-6} xycloalkyl; trong đó mỗi vòng xoắn heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của mỗi vòng xoắn heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó vòng xoắn heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh và vòng xoắn C_{3-6} xycloalkyl mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11};

mỗi nhóm R^{11} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{12};

mỗi nhóm R^{12} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{20} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NOR^{a2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{21} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl,

heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22};

mỗi nhóm R^{22} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{50} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, NO_2, OR^{a9}, SR^{a9}, $C(O)R^{b9}$, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $C(O)OR^{a9}$, $OC(O)R^{b9}$, $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}C(O)R^{b9}$, $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$, $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $C(=NR^{e9})R^{b9}$, $C(=NOR^{a9})R^{b9}$, $C(=NR^{e9})NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}C(=NR^{e9})NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}S(O)R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)R^{b9}$, $S(O)NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)_2R^{b9}$, và $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

mỗi nhóm R^{51} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, OR^{a10}, SR^{a10}, $C(O)R^{b10}$, $C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}R^{d10}$, $NR^{c10}C(O)R^{b10}$, $NR^{c10}C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}S(O)R^{b10}$, $NR^{c10}S(O)_2R^{b10}$, $NR^{c10}S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$, $S(O)R^{b10}$, $S(O)NR^{c10}R^{d10}$,

$S(O)_2R^{b10}$, và $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52};

mỗi nhóm R^{52} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, OR^{a11}, SR^{a11}, $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}S(O)R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)R^{b11}$, $S(O)NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$, và $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

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

hoặc nhóm R^c và R^d bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

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

alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

mỗi nhóm R^e độc lập được chọn từ H, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl và di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl;

mỗi nhóm R^{a1}, R^{c1} và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11};

hoặc nhóm R^{c1} và R^{d1} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11};

mỗi nhóm R^{b1} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11};

mỗi nhóm R^{e1} độc lập được chọn từ H, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl và di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl;

mỗi nhóm R^{a2}, R^{c2} và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

hoặc nhóm R^{c2} và R^{d2} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{b2} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{e2} độc lập được chọn từ H, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl và di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl;

mỗi nhóm R^{a3}, R^{c3} và R^{d3} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{12};

hoặc nhóm R^{c3} và R^{d3} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{12};

mỗi nhóm R^{b3} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{12};

mỗi nhóm R^{a4}, R^{c4} và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22};

hoặc nhóm R^{c4} và R^{d4} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22};

mỗi nhóm R^{b4} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22};

mỗi nhóm R^{a5}, R^{c5} và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

hoặc nhóm R^{c5} và R^{d5} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{b5} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{a6}, R^{c6} và R^{d6} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

hoặc nhóm R^{c6} và R^{d6} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{b6} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{a7}, R^{c7} và R^{d7} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{a8}, R^{c8} và R^{d8} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{a9}, R^{c9} và R^{d9} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3}

alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

hoặc nhóm R^{c9} và R^{d9} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

mỗi nhóm R^{b9} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

mỗi nhóm R^{e9} độc lập được chọn từ H, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl và di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl;

mỗi nhóm R^{a10}, R^{c10} và R^{d10} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52};

hoặc nhóm R^{c10} và R^{d10} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52};

mỗi nhóm R^{b10} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6}

alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52};

mỗi nhóm R^{a11}, R^{c11} và R^{d11} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

hoặc nhóm R^{c11} và R^{d11} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{b11} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{a12}, R^{c12}, và R^{d12} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

hoặc nhóm R^{c12} và R^{d12} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{b12} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10

cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g; và

mỗi nhóm R^g độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-2} alkylen, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkoxy, HO-C_{1-3} alkoxy, HO-C_{1-3} alkyl, xyano-C_{1-3} alkyl, H_2N-C_{1-3} alkyl, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino;

với điều kiện rằng:

1) Khi Cy^1 là C_{6-10} aryl, thì R^{10} không phải là xyclobutyl được thế; và

2) hợp chất có Công thức I không phải là 3-(2-benzofuranyl)-6-clo-7-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazin và 3-(2-benzofuranyl)-6-[3-(metylsulfonyl)propoxy]-7-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazin.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức I là hợp chất trong đó:

R^1 được chọn từ Cy^1, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NOR^a)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

Cy^1 được chọn từ C_{3-14} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-14 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó heteroxycloalkyl có từ 4-14 cạnh và heteroaryl có từ 5-10 cạnh mỗi nhóm có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó N và S tùy ý được oxy hóa; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroaryl có từ 5-10 cạnh và heteroxycloalkyl có từ 4-14 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó C_{3-14} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-14 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ

5-10 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

R^2 được chọn từ C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5-10 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó N và S tùy ý được oxy hóa; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroaryl có từ 5-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{20};

hoặc hai nhóm thế R^{20} liền kề trên R^2, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, hoặc vòng C_{3-7} xycloalkyl ngưng tụ; trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh này mỗi vòng có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của mỗi vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh và vòng C_{3-7} xycloalkyl ngưng tụ mỗi vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

R^3 được chọn từ H, D, halo, CN, C_{1-6} alkyl, OR^{a7} và $NR^{c7}R^{d7}$; trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

R^4 được chọn từ H, D, halo, CN, C_{1-6} alkyl, OR^{a8} và $NR^{c8}R^{d8}$; trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

R^5 được chọn từ C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5-10 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó N và S tùy ý được oxy hóa; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroaryl có từ 5-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{50};

hoặc hai nhóm thế R^{50} liền kề trên R^5, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, hoặc vòng C_{3-7} xycloalkyl ngưng tụ; trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh này mỗi vòng có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của mỗi

vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh và vòng C_{3-7} xycloalkyl ngưng tụ mỗi vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

A là N hoặc CR^A;

R^A được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, NO_2, OR^{a12}, SR^{a12}, $C(O)R^{b12}$, $C(O)NR^{c12}R^{d12}$, $C(O)OR^{a12}$, $OC(O)R^{b12}$, $OC(O)NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}C(O)R^{b12}$, $NR^{c12}C(O)OR^{a12}$, $NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}S(O)R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$, $S(O)R^{b12}$, $S(O)NR^{c12}R^{d12}$, $S(O)_2R^{b12}$ và $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{10} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{5-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NOR^{a1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11};

hoặc hai nhóm thế R^{10} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng xoắn heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, hoặc vòng xoắn C_{3-6} xycloalkyl; trong đó mỗi vòng xoắn heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2 hoặc 3, nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của mỗi vòng xoắn heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó vòng xoắn heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh và vòng xoắn C_{3-6} xycloalkyl mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11};

mỗi nhóm R^{11} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{12};

mỗi nhóm R^{12} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{20} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NOR^{a2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl,

heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{21} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22};

mỗi nhóm R^{22} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{50} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, NO_2, OR^{a9}, SR^{a9}, $C(O)R^{b9}$, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $C(O)OR^{a9}$, $OC(O)R^{b9}$, $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}C(O)R^{b9}$, $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$, $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $C(=NR^{e9})R^{b9}$, $C(=NOR^{a9})R^{b9}$, $C(=NR^{e9})NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}C(=NR^{e9})NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}S(O)R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$,

$NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)R^{b9}$, $S(O)NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)_2R^{b9}$, và $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

mỗi nhóm R^{51} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, OR^{a10}, SR^{a10}, $C(O)R^{b10}$, $C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}R^{d10}$, $NR^{c10}C(O)R^{b10}$, $NR^{c10}C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}S(O)R^{b10}$, $NR^{c10}S(O)_2R^{b10}$, $NR^{c10}S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$, $S(O)R^{b10}$, $S(O)NR^{c10}R^{d10}$, $S(O)_2R^{b10}$, và $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52};

mỗi nhóm R^{52} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, OR^{a11}, SR^{a11}, $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}S(O)R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)R^{b11}$, $S(O)NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$, và $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

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

cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

hoặc nhóm R^c và R^d bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

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

mỗi nhóm R^e độc lập được chọn từ H, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl và di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl;

mỗi nhóm R^{a1}, R^{c1} và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11};

hoặc nhóm R^{c1} và R^{d1} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11};

mỗi nhóm R^{b1} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11};

mỗi nhóm R^{e1} độc lập được chọn từ H, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl và di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl;

mỗi nhóm R^{a2}, R^{c2} và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

hoặc nhóm R^{c2} và R^{d2} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{b2} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{e2} độc lập được chọn từ H, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl và di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl;

mỗi nhóm R^{a3}, R^{c3} và R^{d3} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{12};

hoặc nhóm R^{c3} và R^{d3} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{12};

mỗi nhóm R^{b3} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{12};

mỗi nhóm R^{a4}, R^{c4} và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22};

hoặc nhóm R^{c4} và R^{d4} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22};

mỗi nhóm R^{b4} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22};

mỗi nhóm R^{a5}, R^{c5} và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

hoặc nhóm R^{c5} và R^{d5} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{b5} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{a6}, R^{c6} và R^{d6} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

hoặc nhóm R^{c6} và R^{d6} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{b6} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{a7}, R^{c7} và R^{d7} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{a8}, R^{c8} và R^{d8} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{a9}, R^{c9} và R^{d9} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

hoặc nhóm R^{c9} và R^{d9} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

mỗi nhóm R^{b9} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

mỗi nhóm R^{e9} độc lập được chọn từ H, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl và di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl;

mỗi nhóm R^{a10}, R^{c10} và R^{d10} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có

từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52};

hoặc nhóm R^{c10} và R^{d10} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52};

mỗi nhóm R^{b10} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52};

mỗi nhóm R^{a11}, R^{c11} và R^{d11} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

hoặc nhóm R^{c11} và R^{d11} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{b11} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{a12}, R^{c12}, và R^{d12} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

hoặc nhóm R^{c12} và R^{d12} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{b12} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g; và

mỗi nhóm R^g độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-2} alkylen, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkoxy, HO-C_{1-3} alkoxy, HO-C_{1-3} alkyl, xyano-C_{1-3} alkyl, H_2N-C_{1-3} alkyl, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức I là hợp chất trong đó:

R^1 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NOR^a)R^b$, và $C(=NR^e)NR^cR^d$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

R^2 được chọn từ C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5-10 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó N và S tùy ý được oxy hóa; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroaryl có từ 5-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{20};

hoặc hai nhóm thế R^{20} liền kề trên R^2, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, hoặc vòng C_{3-7} xycloalkyl ngưng tụ; trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh này mỗi vòng có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của mỗi vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh và vòng C_{3-7} xycloalkyl ngưng tụ mỗi vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

R^3 được chọn từ H, D, halo, CN, C_{1-6} alkyl, OR^{a7} và $NR^{c7}R^{d7}$; trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

R^4 được chọn từ H, D, halo, CN, C_{1-6} alkyl, OR^{a8} và $NR^{c8}R^{d8}$; trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

R^5 được chọn từ C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5-10 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó N và S tùy ý được oxy hóa; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroaryl có từ 5-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{50};

hoặc hai nhóm thế R^{50} liền kề trên R^5, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, hoặc vòng C_{3-7} xycloalkyl ngưng tụ; trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh này mỗi vòng có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của mỗi vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh và vòng C_{3-7} xycloalkyl ngưng tụ mỗi vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

A là N hoặc CR^A;

R^A được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, NO_2, OR^{a12}, SR^{a12}, $C(O)R^{b12}$, $C(O)NR^{c12}R^{d12}$, $C(O)OR^{a12}$, $OC(O)R^{b12}$, $OC(O)NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}C(O)R^{b12}$, $NR^{c12}C(O)OR^{a12}$, $NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$,

$NR^{c12}S(O)R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$, $S(O)R^{b12}$, $S(O)NR^{c12}R^{d12}$, $S(O)_2R^{b12}$ và $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{10} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{5-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NOR^{a1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11};

hoặc hai nhóm thế R^{10} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng xoắn heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, hoặc vòng xoắn C_{3-6} xycloalkyl; trong đó mỗi vòng xoắn heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2 hoặc 3, nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của mỗi vòng xoắn heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó vòng xoắn heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh và vòng xoắn C_{3-6} xycloalkyl mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11};

mỗi nhóm R^{11} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen và

heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{12};

mỗi nhóm R^{12} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{20} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NOR^{a2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{21} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$,

$NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22};

mỗi nhóm R^{22} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{50} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, NO_2, OR^{a9}, SR^{a9}, $C(O)R^{b9}$, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $C(O)OR^{a9}$, $OC(O)R^{b9}$, $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}C(O)R^{b9}$, $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$, $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $C(=NR^{e9})R^{b9}$, $C(=NOR^{a9})R^{b9}$, $C(=NR^{e9})NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}C(=NR^{e9})NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}S(O)R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)R^{b9}$, $S(O)NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)_2R^{b9}$, và $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

mỗi nhóm R^{51} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, OR^{a10}, SR^{a10},

$C(O)R^{b10}$, $C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}R^{d10}$, $NR^{c10}C(O)R^{b10}$, $NR^{c10}C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}S(O)R^{b10}$, $NR^{c10}S(O)_2R^{b10}$, $NR^{c10}S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$, $S(O)R^{b10}$, $S(O)NR^{c10}R^{d10}$, $S(O)_2R^{b10}$, và $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52};

mỗi nhóm R^{52} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, OR^{a11}, SR^{a11}, $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}S(O)R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)R^{b11}$, $S(O)NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$, và $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

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

hoặc nhóm R^c và R^d bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

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

5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

mỗi nhóm R^e độc lập được chọn từ H, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl và di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl;

mỗi nhóm R^{a1}, R^{c1} và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11};

hoặc nhóm R^{c1} và R^{d1} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11};

mỗi nhóm R^{b1} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11};

mỗi nhóm R^{e1} độc lập được chọn từ H, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, carbamyl, C_{1-6}

alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl và di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl;

mỗi nhóm R^{a2}, R^{c2} và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

hoặc nhóm R^{c2} và R^{d2} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{b2} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{e2} độc lập được chọn từ H, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl và di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl;

mỗi nhóm R^{a3}, R^{c3} và R^{d3} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen,

phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{12};

hoặc nhóm R^{c3} và R^{d3} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{12};

mỗi nhóm R^{b3} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{12};

mỗi nhóm R^{a4}, R^{c4} và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22};

hoặc nhóm R^{c4} và R^{d4} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22};

mỗi nhóm R^{b4} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22};

mỗi nhóm R^{a5}, R^{c5} và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

hoặc nhóm R^{c5} và R^{d5} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{b5} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{a6}, R^{c6} và R^{d6} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

hoặc nhóm R^{c6} và R^{d6} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{b6} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{a7}, R^{c7} và R^{d7} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{a8}, R^{c8} và R^{d8} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{a9}, R^{c9} và R^{d9} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3}

alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

hoặc nhóm R^{c9} và R^{d9} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

mỗi nhóm R^{b9} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

mỗi nhóm R^{e9} độc lập được chọn từ H, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl và di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl;

mỗi nhóm R^{a10}, R^{c10} và R^{d10} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52};

hoặc nhóm R^{c10} và R^{d10} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52};

mỗi nhóm R^{b10} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6}

alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52};

mỗi nhóm R^{a11}, R^{c11} và R^{d11} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

hoặc nhóm R^{c11} và R^{d11} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{b11} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{a12}, R^{c12}, và R^{d12} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

hoặc nhóm R^{c12} và R^{d12} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{b12} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10

cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g; và

mỗi nhóm R^g độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-2} alkylen, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkoxy, HO-C_{1-3} alkoxy, HO-C_{1-3} alkyl, xyano-C_{1-3} alkyl, H_2N-C_{1-3} alkyl, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ Cy^1, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10}.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ Cy^1, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, và $NR^cC(O)OR^a$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10}.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ Cy^1, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, OR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, NR^cR^d, và $NR^cC(O)R^b$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10}.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NOR^a)R^b$, và $C(=NR^e)NR^cR^d$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10}.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ Cy^1, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, OR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, và $C(O)OR^a$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6}

alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10}.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, và $C(O)OR^a$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10}.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ C_{1-6} alkyl, CN, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)R^b$, và $C(O)OR^a$; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10}.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ C_{1-6} alkyl, CN, $C(O)NR^cR^d$, và $C(O)OR^a$; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10}.

Theo một số phương án, R^1 là C_{1-6} alkyl. Theo một số phương án, R^1 là metyl.

Theo một số phương án, R^1 là $C(O)OR^a$.

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

Theo một số phương án, R^1 là $C(O)NR^cR^d$.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ metyl, metoxycarbonyl, carbamoyl, xyano, hydroxymetyl, metoxymetyl, N-(4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)carbamoyl (ví dụ, N-((1R,4R)-(4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)carbamoyl), và 4-etoxycarbonyl-piperazin-1-ylcarbonyl.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{10} được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, , halo, D, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{10} được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, halo, D, CN, OR^{a1}, $C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{10} được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, D, CN, OR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{10} được chọn từ C_{1-6} alkyl, OR^{a1}, và $C(O)OR^{a1}$; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{10} là C_{1-6} alkyl; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{10} được chọn từ $C(O)R^{b1}$, và $C(O)OR^{a1}$. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{10} là OR^{a1}. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{10} là $C(O)OR^{a1}$.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{10} được chọn từ metyl, OH, metoxy, và etoxycarbonyl.

Theo một số phương án, hai trong số các nhóm thế R^{10} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng xoắn heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh; trong đó mỗi vòng xoắn heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2 hoặc 3, nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của mỗi vòng xoắn heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó vòng xoắn heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11}.

Theo một số phương án, hai trong số các nhóm thế R^{10} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng xoắn C_{3-6} xycloalkyl; trong đó vòng xoắn C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{11} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, halo, D, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, và $NR^{c3}C(O)R^{b3}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10}

xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{12}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{11} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, D, CN, OR^{a3}, và $NR^{c3}R^{d3}$; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{12}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{11} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl,

Theo một số phương án, R^1 là Cy^1.

Theo một số phương án, Cy^1 là C_{3-14} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{15}.

Theo một số phương án, Cy^1 là heteroxycloalkyl có từ 4-14 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó N và S tùy ý được oxy hóa; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl có từ 4-14 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó heteroxycloalkyl có từ 4-14 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{15}.

Theo một số phương án, Cy^1 là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{15}.

Theo một số phương án, Cy^1 là heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5-10 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó N và S tùy ý được oxy hóa; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroaryl có từ 5-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó heteroaryl có từ 5-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10}.

Theo một số phương án, R^2 là C_{6-10} aryl, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{20}.

Theo một số phương án, R^2 là heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5-10 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó N và S tùy ý được oxy hóa; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroaryl có từ 5-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó heteroaryl có từ 5-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{20}.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ phenyl và heteroaryl có 5-6 cạnh; trong đó heteroaryl có 5-6 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó N và S tùy ý được oxy hóa; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroaryl có 5-6 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó phenyl và heteroaryl có 5-6 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{20}.

Theo một số phương án, R^2 là heteroaryl có 5-6 cạnh; trong đó heteroaryl có 5-6 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó N và S tùy ý được oxy hóa; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroaryl có 5-6 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó heteroaryl có 5-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{20}.

Theo một số phương án, R^2 là phenyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{20}.

Theo một số phương án, R^2 là phenyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{20}.

Theo một số phương án, R^2 là phenyl, được thế ở vị trí para bằng R^{20}.

Theo một số phương án, R^2 là phenyl, được thế ở vị trí meta bằng R^{20}.

Theo một số phương án, R^2 là phenyl, được thế ở vị trí ortho bằng R^{20}.

Theo một số phương án, R^2 là pyrazol, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{20}.

Theo một số phương án, R^2 là pyrazol, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{20}.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ phenyl và pyrazolyl; trong đó mỗi nhóm phenyl và pyrazolyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{20}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{20} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, halo, D, CN, , OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5-10

cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{20} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, halo, D, CN, OR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{20} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, halo, $NR^{c2}R^{d2}$, và $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{20} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, OR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{20} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, $NR^{c2}R^{d2}$, và $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh và heteroxycloalkyl có từ

4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{20} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, OR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{20} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, $NR^{c2}R^{d2}$, và $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh và heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21}.

Theo một số phương án, R^{20} là C_{1-6} alkyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21}.

Theo một số phương án, R^{20} là C_{3-10} xycloalkyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21}.

Theo một số phương án, R^{20} là C_{3-6} xycloalkyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21}.

Theo một số phương án, R^{20} là heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21}, và trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl.

Theo một số phương án, R^{20} là heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21}, và trong đó nguyên tử cacbon tạo

vòng của heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl.

Theo một số phương án, R^{20} là heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21}, và trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl.

Theo một số phương án, R^{20} là heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh-C_{1-3} alkylen, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21}, và trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh-C_{1-3} alkylen tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl.

Theo một số phương án, R^{20} là halo.

Theo một số phương án, R^{20} là $NR^{c2}R^{d2}$.

Theo một số phương án, R^{20} là $C(O)NR^{c2}R^{d2}$.

Theo một số phương án, R^{20} được chọn từ flo, piperazin-1-yl, 4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl, 4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl, piperazin-1-ylcarbonyl, 4-metylpiperazin-1-ylcarbonyl, (2-metylpyrolidin-1-yl)metyl (ví dụ, (2-(R)-metylpyrolidin-1-yl)metyl), tetrahydro-2H-pyran-4-yl, 4-hydroxyxyclohexyl, và piperidin-4-ylmetyl.

Theo một số phương án, R^{20} được chọn từ flo, piperazinyl, (2-hydroxyetyl)piperazinyl, metyloxopiperazinyl, metylpiperazinyl, piperazincarbonyl, metylpiperazincarbonyl, (metylpyrolidinyl)metyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, hydroxyxyclohexyl, piperidinylmetyl, hydroxypiperidinylmetyl, azetidinylmetyl, difloazetidinylmetyl, metyl, etyl, isopropyl, dimetylcarbamoyl, morpholinometyl, metylmorpholinometyl, hydroxymetylmorpholinometyl, pyrolidinylmetyl, hydroxymetylpyrolidinylmetyl, và (dimetylamino)metyl.

Theo một số phương án, R^{20} được chọn từ flo, piperazin-1-yl, 4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl, 4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl, 4-metylpiperazin-1-yl, piperazin-1-ylcarbonyl, 4-metylpiperazin-1-ylcarbonyl, (2-metylpyrolidin-1-yl)metyl (ví dụ, (2-(R)-metylpyrolidin-1-yl)metyl), piperidin-4-yl, tetrahydro-2H-pyran-4-yl, 4-hydroxyxyclohexyl, piperidin-4-ylmetyl, (4-hydroxypiperidin-1-yl)metyl, azetidin-1-ylmetyl, (3,3-difloazetidin-1-yl)metyl, metyl, etyl, isopropyl, dimetylcarbamoyl, morpholinometyl, (2-metylmorpholino)metyl (ví dụ (*S*)-(2-metylmorpholino)metyl), (2-

(hydroxymetyl)morpholino)metyl, pyrolidin-1-ylmetyl, (3-hydroxy-3-metylpyrolidin-1-yl)metyl (ví dụ, (*S*)-(3-hydroxy-3-metylpyrolidin-1-yl)metyl)), và (dimetylamino)metyl.

Theo một số phương án, R^{20} được chọn từ flo, piperazinyl, (2-hydroxyetyl)piperazinyl, metyloxopiperazinyl, metylpiperazinyl, piperazincarbonyl, metylpiperazincarbonyl, (metylpyrolidinyl)metyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, hydroxyxyclohexyl, piperidinylmetyl, hydroxypiperidinylmetyl, hydroxymetylpiperidinylmetyl, hydroxymetylazetidinylmetyl, metylpiperazinylmetyl, azetidinylmetyl, difloazetidinylmetyl, metyl, etyl, isopropyl, dimetylcarbamoyl, morpholinometyl, metylmorpholinometyl, hydroxymetylmorpholinometyl, pyrolidinylmetyl, hydroxymetylpyrolidinylmetyl, và (dimetylamino)metyl.

Theo một số phương án, R^{20} được chọn từ flo, piperazin-1-yl, 4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl, 4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl, 4-metylpiperazin-1-yl, piperazin-1-ylcarbonyl, 4-metylpiperazin-1-ylcarbonyl, (2-metylpyrolidin-1-yl)metyl (ví dụ, (2-(R)-metylpyrolidin-1-yl)metyl), piperidin-4-yl, tetrahydro-2H-pyran-4-yl, 4-hydroxyxyclohexyl, piperidin-4-ylmetyl, (4-hydroxypiperidin-1-yl)metyl, (4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-yl)metyl, (3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)metyl, (4-metylpiperazin-1-yl)metyl, azetidin-1-ylmetyl, (3,3-difloazetidin-1-yl)metyl, metyl, etyl, isopropyl, dimetylcarbamoyl, morpholinometyl, (2-metylmorpholino)metyl (ví dụ (*S*)-(2-metylmorpholino)metyl), (2-(hydroxymetyl)morpholino)metyl, pyrolidin-1-ylmetyl, (3-hydroxy-3-metylpyrolidin-1-yl)metyl (ví dụ, (*S*)-(3-hydroxy-3-metylpyrolidin-1-yl)metyl)), và (dimetylamino)metyl.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{21} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, halo, D, CN, OR^{a4}, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ và $NR^{c4}R^{d4}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{21} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, halo, D, CN, OR^{a4}, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ và $NR^{c4}R^{d4}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{21} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, halo, OR^{a4}, và $NR^{c4}R^{d4}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{21} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, halo, OR^{a4}, và $NR^{c4}R^{d4}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{21} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, và OR^{a4}; trong đó C_{1-6} alkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22}.

Theo một số phương án, R^{21} là C_{1-6} alkyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22}.

Theo một số phương án, R^{21} là C_{3-6} xycloalkyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22}.

Theo một số phương án, R^{21} là xyclohexyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22}.

Theo một số phương án, R^{21} là heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22}.

Theo một số phương án, R^{21} là heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22}.

Theo một số phương án, R^{21} là OR^{a4}.

Theo một số phương án, R^{21} là $NR^{c4}R^{d4}$.

Theo một số phương án, R^{21} là halo.

Theo một số phương án, R^{21} được chọn từ metyl, OH, 2-hydroxy etyl, piperazin-1-yl, piperidin-4-yl, và 2-metylpyrolidin-1-yl (ví dụ, 2-(R)-metylpyrolidin-1-yl).

Theo một số phương án, R^{21} được chọn từ metyl, F, OH, dimetylamino, hydroxy-etyl, piperazinyl, piperidinyl, metylpyrolidinyl, azetidinyl, mopholino, hydroxypiperidinyl, difloazetidinyl, metylmorpholino, hydroxymetylmorpholino, hydroxymetylpyrolidinyl, và pyrolidinyl.

Theo một số phương án, R^{21} được chọn từ metyl, F, OH, dimetylamino, 2-hydroxy etyl, piperazin-1-yl, piperidin-4-yl, 2-metylpyrolidin-1-yl (ví dụ, 2-(R)-metylpyrolidin-1-yl), azetidinyl, mopholino, 4-hydroxypiperidin-1-yl, 3,3-difloazetidin-1-yl, 2-metylmorpholino, 2-(hydroxymetyl)morpholino, 3-hydroxy-3-metylpyrolidin-1-yl, và pyrolidin-1-yl.

Theo một số phương án, R^{21} được chọn từ metyl, F, OH, dimetylamino, hydroxy-etyl, piperazinyl, piperidinyl, metylpyrolidinyl, azetidinyl, mopholino, hydroxypiperidinyl, hydroxymetylpiperidinyl, hydroxymetylazetidinyl, metylpiperazinyl, difloazetidinyl, metylmorpholino, hydroxymetylmorpholino, hydroxymetylpyrolidinyl, và pyrolidinyl.

Theo một số phương án, R^{21} được chọn từ metyl, F, OH, dimetylamino, 2-hydroxy etyl, piperazin-1-yl, piperidin-4-yl, 2-metylpyrolidin-1-yl (ví dụ, 2-(R)-metylpyrolidin-1-yl), azetidinyl, mopholino, 4-hydroxypiperidin-1-yl, 4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-yl, 3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl, 4-metylpiperazin-1-yl, 3,3-difloazetidin-1-yl, 2-metylmorpholino, 2-(hydroxymetyl)morpholino, 3-hydroxy-3-metylpyrolidin-1-yl, và pyrolidin-1-yl.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{22} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, D, CN, OR^{a6}, và $NR^{c6}R^{d6}$; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{22} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, và OR^{a6}; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{22} độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, và OR^{a6}; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g.

Theo một số phương án, R^{22} là C_{1-6} alkyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g. Theo một số phương án, R^{22} là OR^{a6}.

Theo một số phương án, R^{22} là OH hoặc metyl.

Theo một số phương án, R^{22} là F, OH hoặc metyl.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ 4-(piperazin-1-yl)phenyl, 4-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)phenyl, 4-(4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)phenyl, 3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl, 4-(4-metylpiperazin-1-ylcarbonyl)phenyl, 4-(piperazin-1-

ylcarbonyl)phenyl, 3-flo-4-((2-metylpyrolidin-1-yl)metyl)phenyl (ví dụ 3-flo-4-((2R-metylpyrolidin-1-yl)metyl)phenyl), 1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl, 1-(4-hydroxyxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl, và (piperidin-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ 4-(piperazin-1-yl)phenyl, 4-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)phenyl, 4-(4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)phenyl, 3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl, 4-(4-metylpiperazin-1-ylcarbonyl)phenyl, 4-(piperazin-1-ylcarbonyl)phenyl, 3-flo-4-((2-metylpyrolidin-1-yl)metyl)phenyl (ví dụ 3-flo-4-((2R-metylpyrolidin-1-yl)metyl)phenyl), 1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl, (piperidin-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl, (piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl, 1-(4-hydroxyxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl (ví dụ 1-((1R,4R)-4-hydroxyxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl), 4-(azetidin-1-ylmetyl)phenyl, 1-etyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl, 4-(dimetylcarbamoyl)phenyl, 4-(pyrolidin-1-ylmetyl)phenyl, 4-(morpholinometyl)phenyl, 4-((3,3-difloazetidin-1-yl)metyl)phenyl, 4-((2-metylmorpholino)metyl)phenyl, 4-((2-(hydroxymetyl)morpholino)metyl)phenyl, 4-((3-hydroxy-3-metylpyrolidin-1-yl)metyl)phenyl, 4-((4-hydroxypiperidin-1-yl)metyl)phenyl và 4-((dimetylamino)metyl)phenyl.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ 4-(piperazin-1-yl)phenyl, 4-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)phenyl, 4-(4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)phenyl, 3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl, 4-(4-metylpiperazin-1-ylcarbonyl)phenyl, 4-(piperazin-1-ylcarbonyl)phenyl, 3-flo-4-((2-metylpyrolidin-1-yl)metyl)phenyl (ví dụ 3-flo-4-((2R-metylpyrolidin-1-yl)metyl)phenyl), 1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl, (piperidin-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl, (piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl, 1-(4-hydroxyxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl (ví dụ 1-((1R,4R)-4-hydroxyxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl), 4-(azetidin-1-ylmetyl)phenyl, 1-etyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl, 4-(dimetylcarbamoyl)phenyl, 4-(pyrolidin-1-ylmetyl)phenyl, 4-(morpholinometyl)phenyl, 4-((3,3-difloazetidin-1-yl)metyl)phenyl, 4-((2-metylmorpholino)metyl)phenyl, 4-((2-(hydroxymetyl)morpholino)metyl)phenyl, 4-((3-hydroxy-3-metylpyrolidin-1-yl)metyl)phenyl, 4-((4-hydroxypiperidin-1-yl)metyl)phenyl, 4-((4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-yl)metyl)phenyl, 4-((3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)metyl)phenyl, 4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl, 4-((4-hydroxypiperidin-1-yl)metyl)phenyl và 4-((dimetylamino)metyl)phenyl.

Theo một số phương án, R^3 được chọn từ H, D, halo, CN, C_{1-6} alkyl, OR^{a7} và $NR^{c7}R^{d7}$.

Theo một số phương án, R^3 được chọn từ H, D, halo, CN, và C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, R^3 được chọn từ H, và D.

Theo một số phương án, R^3 là H.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ H, D, halo, CN, C_{1-6} alkyl, OR^{a7} và $NR^{c7}R^{d7}$.

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

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

Theo một số phương án, R^4 là H.

Theo một số phương án, cả hai nhóm R^3 và R^4 là H.

Theo một số phương án, R^5 là C_{6-10} aryl, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{50}.

Theo một số phương án, R^5 là heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5-10 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó N và S tùy ý được oxy hóa; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroaryl có từ 5-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó heteroaryl có từ 5-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{50}.

Theo một số phương án, R^5 được chọn từ quinolinyl, naphtyridinyl, pyridinyl, và phenyl, trong đó quinolinyl, naphtyridinyl, pyridinyl, và phenyl mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{50}.

Theo một số phương án, R^5 được chọn từ 1,8-naphtyridin-4-yl, quinolin-4-yl, 7-(hydroxymetyl)quinolin-4-yl, 7-(pyridin-4-yl)quinolin-4-yl, 7-(2-(hydroxymetyl)pyridin-4-yl)quinolin-4-yl, 7-morpholinoquinolin-4-yl, 7-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)quinolin-4-yl, 7-(6-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-2-yl)quinolin-4-yl, 7-(metylcarbamoyl)quinolin-4-yl, 7-(pyridin-3-ylamino)quinolin-4-yl, 7-((3,5-diflophenyl)(hydroxy)metyl)quinolin-4-yl, 7-(4-axetylpiperazin-1-yl)quinolin-4-yl, 7-(4-metylpiperazin-1-ylcarbonyl)quinolin-4-yl, 7-(morpholinometyl)quinolin-4-yl, 7-((2-hydroxyetyl)carbamoyl)quinolin-4-yl, 7-xyanoquinolin-4-yl, 7-(6-oxohexahydropyrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)quinolin-4-yl, 7-(5-axetyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)quinolin-4-yl (ví dụ 7-((1S,4S)-5-axetyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)quinolin-4-yl), 8-xyanoquinolin-5-yl, 2,3-dihydro-

[1,4]dioxino[2,3-b]pyridin-8-yl, 1-isonicotinoyl-2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl, và 4-carbamoyl-3-flophenyl.

Theo một số phương án, R^5 được chọn từ 1,8-naphtyridin-4-yl, quinolin-4-yl, 7-(hydroxymetyl)quinolin-4-yl, 7-(pyridin-4-yl)quinolin-4-yl, 7-(2-(hydroxymetyl)pyridin-4-yl)quinolin-4-yl, 7-morpholinoquinolin-4-yl, 7-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)quinolin-4-yl, 7-(6-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-2-yl)quinolin-4-yl, 7-(metylcarbamoyl)quinolin-4-yl, 7-(pyridin-3-ylamino)quinolin-4-yl, 7-((3,5-diflophenyl)(hydroxy)metyl)quinolin-4-yl, 7-(4-axetylpiperazin-1-yl)quinolin-4-yl, 7-(4-metylpiperazin-1-ylcarbonyl)quinolin-4-yl, 7-(morpholinometyl)quinolin-4-yl, 7-((2-hydroxyetyl)carbamoyl)quinolin-4-yl, 7-xyanoquinolin-4-yl, 7-(6-oxohexahydropyrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)quinolin-4-yl, 7-(5-axetyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)quinolin-4-yl (ví dụ 7-((1S,4S)-5-axetyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)quinolin-4-yl), 8-xyanoquinolin-5-yl, 2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b]pyridin-8-yl, 1-isonicotinoyl-2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl, 4-carbamoyl-3-flophenyl, 7-(pyridin-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl, 7-(pyrimidin-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl, 7-(pyrazin-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl, 7-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl, 7-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl, 7-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl, 7-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl, 7-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl, và 7-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{50} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, halo, D, CN, OR^{a9}, $C(O)R^{b9}$, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $C(O)OR^{a9}$, $NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)_2R^{b9}$, và $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{50} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, halo, D, CN, OR^{a9}, $C(O)R^{b9}$, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $C(O)OR^{a9}$, $NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)_2R^{b9}$, và $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51}; và trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh nói trên tùy ý được oxy hóa để tạo ra nhóm carbonyl.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{50} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, halo, CN, $C(O)R^{b9}$, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, và $NR^{c9}R^{d9}$; trong đó C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{50} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, halo, CN, $C(O)R^{b9}$, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, và $NR^{c9}R^{d9}$; trong đó C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51}; và trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh nói trên tùy ý được oxy hóa để tạo ra nhóm carbonyl.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{50} là C_{1-6} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{50} là heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{50} là heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51}, trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh nói trên tùy ý được oxy hóa để tạo ra nhóm carbonyl.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{50} độc lập được chọn từ heteroaryl có từ 5-10 cạnh, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{50} được chọn từ halo, CN, OR^{a9}, $C(O)R^{b9}$, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $C(O)OR^{a9}$, và $NR^{c9}R^{d9}$.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{50} là halo.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{50} là CN.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{50} là $C(O)R^{b9}$.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{50} là $C(O)NR^{c9}R^{d9}$.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{50} là $NR^{c9}R^{d9}$.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{50} độc lập được chọn từ flo, hydroxyetyl, xyano, carbamoyl, metylcarbamoyl, pyridinyl, morpholino, morpholinometyl, pyrazolyl, 6-oxaspiro[3.4]octanyl, pyridinylamino, benzyl, piperazinyl, piperazin-1-ylcarbonyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, (2-hydroxyetyl)carbamoyl, hexahydropyrolo[1,2-a]pyrazinyl, 2,5-

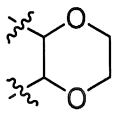
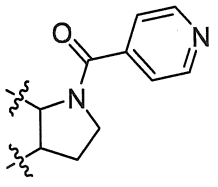
diazabixyclo[2.2.1]heptanyl, triazolyl, imidazolyl, và pyrazinyl, trong đó metylcarbamoyl, pyridinyl, morpholino, morpholinometyl, pyrazolyl, 6-oxaspiro[3.4]octanyl, pyridinylamino, benzyl, piperazinyl, piperazin-1-ylcarbonyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, (2-hydroxyetyl)carbamoyl, hexahydropyrolo[1,2-a]pyrazinyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptanyl, triazolyl, imidazolyl, và pyrazinyl mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51}.

Theo một số phương án, R^{50} được chọn từ flo, hydroxyetyl, xyano, carbamoyl, metylcarbamoyl, pyridin-4-yl, 3-hydroxymetylpyridin-4-yl, 4-morpholino, 4-morpholinometyl, 1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 6-oxaspiro[3.4]octan-2-yl, pyridin-3-ylamino, (3,5-diflophenyl)(hydroxyl)metyl, 4-axetylpiperazin-1-yl, 4-metylpiperazin-1-ylcarbonyl, (2-hydroxyetyl)carbamoyl, 6-oxohexahydropyrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl, và 5-axetyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl (ví dụ (1S,4S)-5-axetyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl).

Theo một số phương án, R^{50} độc lập được chọn từ flo, hydroxyetyl, xyano, carbamoyl, metylcarbamoyl, pyridin-4-yl, 3-hydroxymetylpyridin-4-yl, 4-morpholino, 4-morpholinometyl, 1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 6-oxaspiro[3.4]octan-2-yl, pyridin-3-ylamino, (3,5-diflophenyl)(hydroxyl)metyl, 4-axetylpiperazin-1-yl, 4-metylpiperazin-1-ylcarbonyl, (2-hydroxyetyl)carbamoyl, 6-oxohexahydropyrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl, 5-axetyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl (ví dụ (1S,4S)-5-axetyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl), pyridin-2-yl, pyrazin-2-yl, pyrimidin-2-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 5-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-metyl-1H-imidazol-4-yl, 1-etyl-1H-imidazol-4-yl, và 4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl.

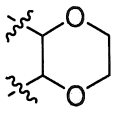
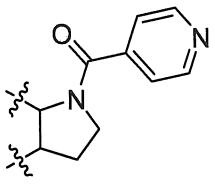
Theo một số phương án, R^5 được thế bằng ít nhất hai nhóm thế R^{50} kề nhau, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, để tạo thành vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh; trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh này mỗi vòng có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của mỗi vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51}.

Theo một số phương án, R^5 được thế bằng ít nhất hai nhóm thế R^{50} kề nhau, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, để tạo thành vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ được chọn từ 2,3-dihydrodioxin; và 1-isonicotinoylpyrolidin:

 2,3-dihydrodioxim;  1-isonicotinoylpyrolidin.

Theo một số phương án, R^5 được chọn từ pyridinyl và phenyl, trong đó pyridinyl và phenyl mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{50}; và

ít nhất hai nhóm thế R^{50} kề nhau, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, để tạo thành vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ được chọn từ 2,3-dihydrodioxin; và 1-isonicotinoylpyrolidin:

 2,3-dihydrodioxim;  1-isonicotinoylpyrolidin.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{51} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, halo, D, CN, OR^{a10}, $C(O)R^{b10}$, $C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}R^{d10}$, $S(O)_2R^{b10}$, và $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{51} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, OR^{a10}, và $C(O)R^{b10}$; trong đó C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, và C_{6-10} aryl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{51} là C_{1-6} alkyl; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{51} là heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh; trong đó heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{51} là C_{6-10} aryl; trong đó C_{6-10} aryl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52}.Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{51} là OR^{a10}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{51} là $C(O)R^{b10}$.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{51} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, OH, và $C(O)R^{b10}$; trong đó C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, và C_{6-10} aryl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{51} được chọn từ metyl, OH, hydroxymetyl, hydroxyetyl, axetyl, 4-morpholino, 4-metylpiperazin-1-yl, pyridin-3-yl, 3,5-diflophenyl, và pyridin-4-yl-carbonyl.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{52} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, D, CN, OR^{a11}, và $NR^{c11}R^{d11}$.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{52} độc lập được chọn từ halo, và OR^{a11}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{52} độc lập được chọn từ halo, và OH.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{52} được chọn từ flo, và OH.

Theo một số phương án, A là N.

Theo một số phương án, A là CR^A và trong đó R^A được chọn từ H, D và C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, A là CH.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^a, R^c, và R^d độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, , C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl và heteroalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, , C_{3-10} xycloalkyl, và heteroalkyl có từ 4 đến 10 cạnh mỗi nói trên, nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^a, R^c, và R^d độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{3-10} xycloalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, và C_{3-10} xycloalkyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^a độc lập được chọn từ H và metyl.

Theo một số phương án, R^a là metyl.

Theo một số phương án, R^c và R^d là H hoặc C_{5-6} xycloalkyl.

Theo một số phương án, R^c là H.

Theo một số phương án, R^d là H hoặc xyclohexyl. Theo một số phương án, R^c và R^d bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn

vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10}. Theo một số phương án, R^c và R^d được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh.

Theo một số phương án, R^c và R^d được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành piperazinyl.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^b độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^b độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl và heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{a1}, R^{c1} và R^{d1} độc lập được chọn từ H, và C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11}.

Theo một số phương án, R^{a1} là H hoặc C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, R^{a1} là H hoặc metyl.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{b1} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{a2}, R^{c2} và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án, R^{c2} và R^{d2} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21}.

Theo một số phương án, R^{c2} và R^{d2} được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh.

Theo một số phương án, R^{c2} và R^{d2} được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành piperazinyl.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{b2} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{a4}, R^{c4} và R^{d4} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{b4} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{a6}, R^{c6} và R^{d6} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{a6}, R^{c6} và R^{d6} là H.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{a9}, R^{c9} và R^{d9} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{a9}, R^{c9} và R^{d9} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó C_{1-6} alkyl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51}.

Theo một số phương án, R^{c9} và R^{d9} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{b9} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl.

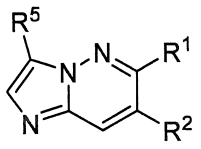
Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{a10}, R^{c10} và R^{d10} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{b10} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh; trong đó C_{1-6} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{a11}, R^{c11} và R^{d11} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{g} độc lập được chọn từ OH, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino và di(C_{1-6} alkyl)amino.

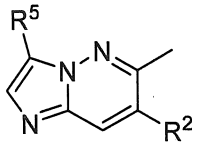
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có Công thức II:



II

hoặc muối dược dụng của chúng.

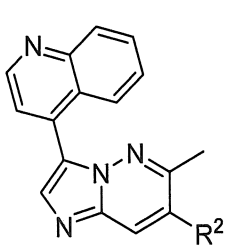
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có Công thức III:



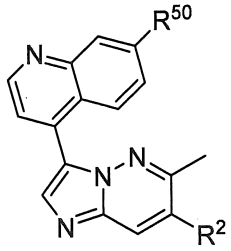
III

hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có Công thức IVa, Công thức IVb:



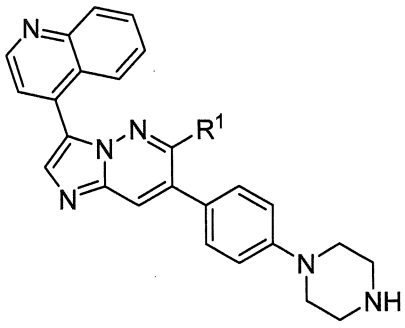
IVa



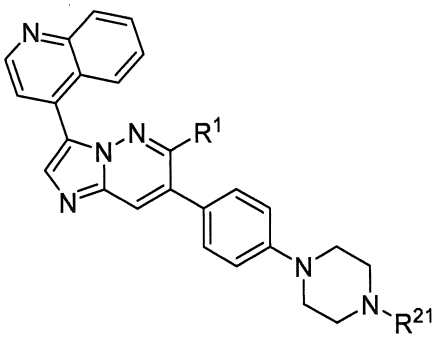
IVb

hoặc muối dược dụng của chúng.

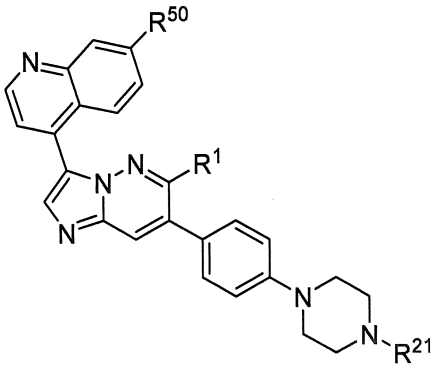
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có Công thức Va, Công thức Vb hoặc Công thức Vc:



Va



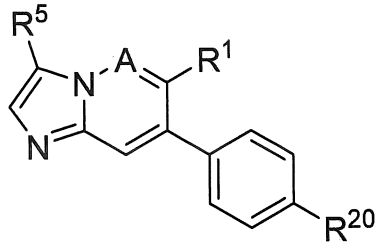
Vb



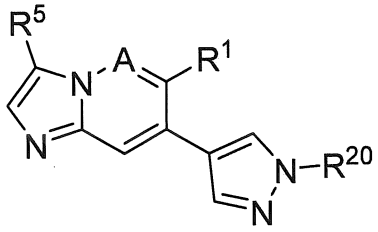
Vc

hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có Công thức VIa hoặc Công thức VIb:



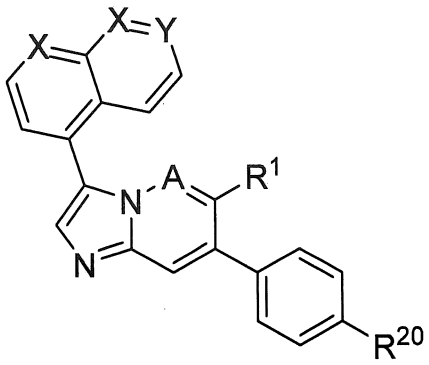
VIa



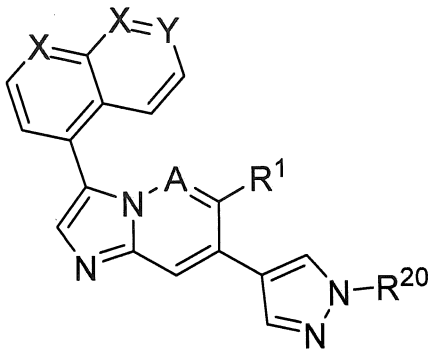
VIb

hoặc muối dược dụng của chúng.

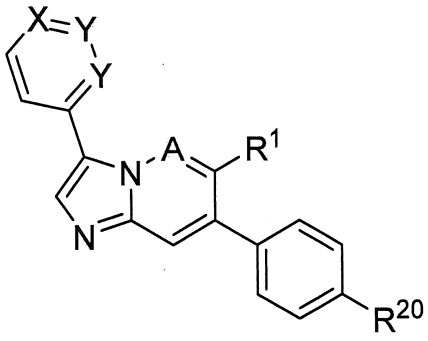
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có Công thức VIIa, Công thức VIIb, Công thức VIIc hoặc Công thức VIId:



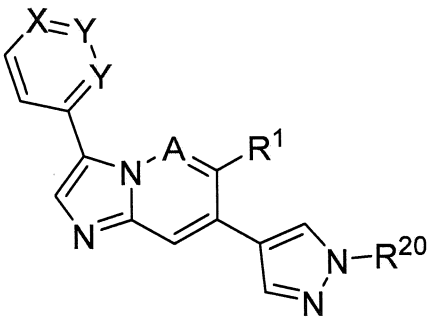
VIIa



VIIb



VIIc



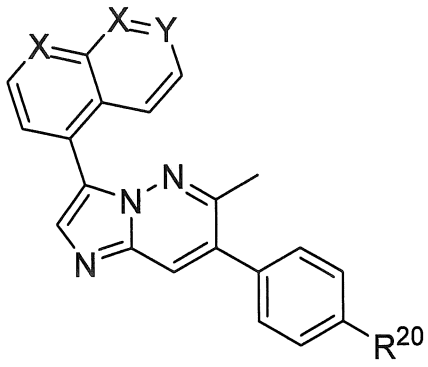
VIId

hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó

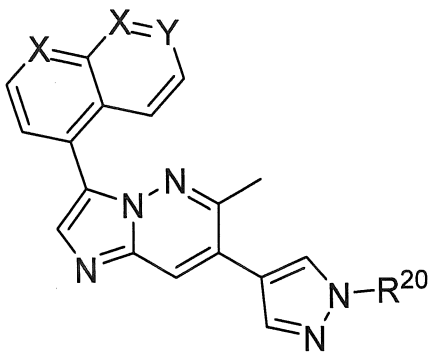
mỗi X độc lập được chọn từ CH, N và CR^{50}; và

mỗi Y độc lập được chọn từ CH và CR^{50}.

Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có Công thức VIIIa hoặc Công thức VIIIb:



VIIIa



VIIIb

hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó

mỗi X độc lập được chọn từ CH, N và CR^{50}; và

mỗi Y độc lập được chọn từ CH và CR^{50}.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức I là hợp chất trong đó:

R^1 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, OR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, NR^cR^d, $S(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

R^2 được chọn từ C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5-10 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó N và S tùy ý được oxy hóa; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroaryl có từ 5-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{20};

R^3 được chọn từ H, D, halo, CN, và C_{1-6} alkyl;

R^4 được chọn từ H, D, halo, CN, và C_{1-6} alkyl;

R^5 được chọn từ C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5-10 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó N và S tùy ý được oxy hóa; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroaryl có từ 5-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{50};

hoặc hai nhóm thế R^{50} liền kề trên R^5, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, hoặc vòng C_{3-7} xycloalkyl ngưng tụ; trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh này

mỗi vòng có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của mỗi vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh và vòng C_{3-7} xycloalkyl ngưng tụ mỗi vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

A là N hoặc CR^A;

R^A được chọn từ H, D và C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^{10} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, D, CN, OR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11};

mỗi nhóm R^{20} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, halo, D, CN, OR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{21} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, halo, D, CN, OR^{a4}, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ và $NR^{c4}R^{d4}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22};

mỗi nhóm R^{22} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, D, CN, OR^{a6}, và $NR^{c6}R^{d6}$; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{50} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, halo, D, CN, OR^{a9}, $C(O)R^{b9}$, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $C(O)OR^{a9}$, $NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)_2R^{b9}$, và $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

mỗi nhóm R^{51} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, halo, D, CN,

OR^{a10}, $C(O)R^{b10}$, $C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}R^{d10}$, $S(O)_2R^{b10}$, và $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52};

mỗi nhóm R^{52} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, D, CN, OR^{a11}, và $NR^{c11}R^{d11}$;

mỗi nhóm R^a, R^c, và R^d độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

hoặc nhóm R^c và R^d bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

mỗi nhóm R^b độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{a1}, R^{c1} và R^{d1} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^{b1} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{a2}, R^{c2} và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

hoặc nhóm R^{c2} và R^{d2} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{b2} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{a4}, R^{c4} và R^{d4} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^{b4} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{a6}, R^{c6} và R^{d6} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^{a9}, R^{c9} và R^{d9} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

hoặc nhóm R^{c9} và R^{d9} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

mỗi nhóm R^{b9} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{a10}, R^{c10} và R^{d10} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^{b10} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh; trong đó C_{1-6} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52}; và

mỗi nhóm R^{a11}, R^{c11} và R^{d11} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl; và

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

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức I là hợp chất trong đó:

R^1 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, và $C(O)OR^a$; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

R^2 được chọn từ C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5-10 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó N và S tùy ý được oxy hóa; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroaryl có từ 5-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{20};

R^3 được chọn từ H, D, halo, CN, và C_{1-6} alkyl;

R^4 được chọn từ H, D, halo, CN, và C_{1-6} alkyl;

R^5 được chọn từ C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5-10 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó N và S tùy ý được oxy hóa; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroaryl có từ 5-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{50};

hoặc hai nhóm thế R^{50} liền kề trên R^5, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, hoặc vòng C_{3-7} xycloalkyl ngưng tụ; trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh này mỗi vòng có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của mỗi vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra

nhóm carbonyl; và trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh và vòng C_{3-7} xycloalkyl ngưng tụ mỗi vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

A là N hoặc CR^A;

R^A được chọn từ H, D và C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^{10} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, D, CN, OR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11};

mỗi nhóm R^{20} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, OR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{21} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, halo, D, CN, OR^{a4}, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ và $NR^{c4}R^{d4}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22};

mỗi nhóm R^{22} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, D, CN, OR^{a6}, và $NR^{c6}R^{d6}$; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{50} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, halo, D, CN, OR^{a9}, $C(O)R^{b9}$, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $C(O)OR^{a9}$, $NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)_2R^{b9}$, và $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

mỗi nhóm R^{51} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, halo, D, CN, OR^{a10}, $C(O)R^{b10}$, $C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}R^{d10}$, $S(O)_2R^{b10}$, và $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52};

mỗi nhóm R^{52} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, D, CN, OR^{a11}, và $NR^{c11}R^{d11}$;

mỗi nhóm R^a, R^c, và R^d độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

hoặc nhóm R^c và R^d bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

mỗi nhóm R^b độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl và heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

mỗi nhóm R^{a1}, R^{c1} và R^{d1} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^{b1} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{a2}, R^{c2} và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

hoặc nhóm R^{c2} và R^{d2} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{b2} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{a4}, R^{c4} và R^{d4} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^{b4} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{a6}, R^{c6} và R^{d6} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^{a9}, R^{c9} và R^{d9} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

hoặc nhóm R^{c9} và R^{d9} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

mỗi nhóm R^{b9} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{a10}, R^{c10} và R^{d10} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^{b10} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh; trong đó C_{1-6} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52}; và

mỗi nhóm R^{a11}, R^{c11} và R^{d11} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl; và

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

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức I là hợp chất trong đó:

R^1 được chọn từ C_{1-6} alkyl, CN, $C(O)NR^cR^d$, và $C(O)OR^a$; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

R^2 được chọn từ C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5-10 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó N và S tùy ý được oxy hóa; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroaryl có từ 5-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{20};

R^3 là H;

R^4 là H;

R^5 được chọn từ C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5-10 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó N và S tùy ý được oxy hóa; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroaryl có từ 5-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{50};

hoặc hai nhóm thế R^{50} liền kề trên R^5, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh; trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh này mỗi vòng có ít nhất một nguyên tử

cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của mỗi vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh và vòng C_{3-7} xycloalkyl ngưng tụ mỗi vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

A là N hoặc CH;

mỗi nhóm R^{10} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, OR^{a1}, và $C(O)OR^{a1}$; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11};

mỗi nhóm R^{20} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, halo, và $C(O)NR^{c2}R^{d2}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{21} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, và OH; trong đó C_{1-6} alkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22};

mỗi nhóm R^{22} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, và OH;

mỗi nhóm R^{50} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, halo, CN, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, và $NR^{c9}R^{d9}$; trong đó C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

mỗi nhóm R^{51} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, OH, và $C(O)R^{b10}$; trong đó C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, và C_{6-10} aryl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52};

mỗi nhóm R^{52} độc lập được chọn từ halo, và OH;

mỗi nhóm R^a, R^c, và R^d độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{3-10} xycloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, và C_{3-10} xycloalkyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

hoặc nhóm R^c và R^d bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

mỗi nhóm R^{a1} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^{a2}, R^{c2} và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

hoặc nhóm R^{c2} và R^{d2} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{c9} và R^{d9} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó C_{1-6} alkyl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

hoặc nhóm R^{c9} và R^{d9} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

mỗi nhóm R^{b10} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh; trong đó C_{1-6} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52}.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức I là hợp chất trong đó:

R^1 được chọn từ C_{1-6} alkyl, CN, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)R^b$ và $C(O)OR^a$; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

R^2 được chọn từ phenyl và heteroaryl có 5-6 cạnh; trong đó heteroaryl có 5-6 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó N và S tùy ý được oxy hóa; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroaryl có 5-6 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó phenyl và heteroaryl có 5-6 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{20};

R^3 là H;

R^4 là H;

R^5 được chọn từ C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5-10 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó N và S tùy ý được oxy hóa; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroaryl có từ 5-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{50};

hoặc hai nhóm thế R^{50} liền kề trên R^5, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh; trong đó vòng

heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh này mỗi vòng có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của mỗi vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh và vòng C_{3-7} xycloalkyl ngưng tụ mỗi vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

A là N hoặc CH;

mỗi nhóm R^{10} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, OR^{a1}, và $C(O)OR^{a1}$; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11};

mỗi nhóm R^{20} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, $NR^{c2}R^{d2}$, và $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh và heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21}

mỗi nhóm R^{21} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, halo, OR^{a4}, và $NR^{c4}R^{d4}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22};

mỗi nhóm R^{22} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, halo và OH;

mỗi nhóm R^{50} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, halo, CN, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, và $NR^{c9}R^{d9}$; trong đó C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

mỗi nhóm R^{51} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, OH, và $C(O)R^{b10}$; trong đó C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, và C_{6-10} aryl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52};

mỗi nhóm R^{52} độc lập được chọn từ halo, và OH;

mỗi nhóm R^a, R^c, và R^d độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{3-10} xycloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, và C_{3-10} xycloalkyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

hoặc nhóm R^c và R^d bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

mỗi nhóm R^b độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

mỗi nhóm R^{a1} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^{a2}, R^{c2} và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

hoặc nhóm R^{c2} và R^{d2} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{a4}, R^{c4} và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

hoặc nhóm R^{c4} và R^{d4} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{c9} và R^{d9} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó C_{1-6} alkyl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

hoặc nhóm R^{c9} và R^{d9} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

mỗi nhóm R^{b10} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh; trong đó C_{1-6} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52}.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức I là hợp chất trong đó:

R^1 được chọn từ C_{1-6} alkyl, CN, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)R^b$ và $C(O)OR^a$; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

R^2 được chọn từ phenyl và pyrazolyl; trong đó mỗi nhóm phenyl và pyrazolyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{20};

R^3 là H;

R^4 là H;

R^5 được chọn từ quinolinyl, naphtyridinyl, pyridinyl, và phenyl, trong đó quinolinyl, naphtyridinyl, pyridinyl, và phenyl mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{50};

hoặc hai nhóm thế R^{50} liền kề trên R^5, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh; trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh này mỗi vòng có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của mỗi vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh và vòng C_{3-7} xycloalkyl ngưng tụ mỗi vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

A là N hoặc CH;

mỗi nhóm R^{10} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, OR^{a1}, và $C(O)OR^{a1}$; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11};

mỗi nhóm R^{20} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, $NR^{c2}R^{d2}$, và $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh và heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{21} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, halo, OR^{a4}, và $NR^{c4}R^{d4}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22};

mỗi nhóm R^{22} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, halo và OH;

mỗi nhóm R^{50} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, halo, CN, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, và $NR^{c9}R^{d9}$; trong đó C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

mỗi nhóm R^{51} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, OH, và $C(O)R^{b10}$; trong đó C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, và C_{6-}

$_{10}$ aryl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52};

mỗi nhóm R^{52} độc lập được chọn từ halo, và OH;

mỗi nhóm R^a, R^c, và R^d độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{3-10} xycloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, và C_{3-10} xycloalkyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

hoặc nhóm R^c và R^d bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

mỗi nhóm R^b độc lập được chọn từ heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

mỗi nhóm R^{a1} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^{a2}, R^{c2} và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

hoặc nhóm R^{c2} và R^{d2} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{a4}, R^{c4} và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

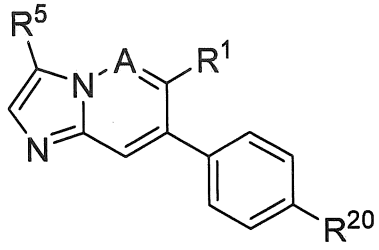
hoặc nhóm R^{c4} và R^{d4} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{c9} và R^{d9} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó C_{1-6} alkyl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

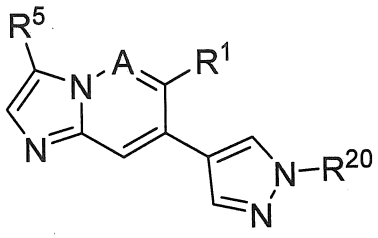
hoặc nhóm R^{c9} và R^{d9} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

mỗi nhóm R^{b10} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh; trong đó C_{1-6} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52}.

Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có Công thức VIa hoặc Công thức VIb:



VIa



VIb

hoặc muối dược dụng của chúng; trong đó

R^1 được chọn từ C_{1-6} alkyl, CN, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)R^b$ và $C(O)OR^a$; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

R^5 được chọn từ quinolinyl, naphtyridinyl, pyridinyl, và phenyl, trong đó quinolinyl, naphtyridinyl, pyridinyl, và phenyl mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{50};

hoặc hai nhóm thế R^{50} liền kề trên R^5, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh; trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh này mỗi vòng có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của mỗi vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh và vòng C_{3-7} xycloalkyl ngưng tụ mỗi vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

A là N hoặc CH;

mỗi nhóm R^{10} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, OR^{a1}, và $C(O)OR^{a1}$; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11};

mỗi nhóm R^{20} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, $NR^{c2}R^{d2}$, và $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh và heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{21} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, halo, OR^{a4}, và $NR^{c4}R^{d4}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, và

heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22};

mỗi nhóm R^{22} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, halo, và OH;

mỗi nhóm R^{50} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, halo, CN, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, và $NR^{c9}R^{d9}$; trong đó C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

mỗi nhóm R^{51} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, OH, và $C(O)R^{b10}$; trong đó C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, và C_{6-10} aryl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52};

mỗi nhóm R^{52} độc lập được chọn từ halo, và OH;

mỗi nhóm R^a, R^c, và R^d độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{3-10} xycloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, và C_{3-10} xycloalkyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

hoặc nhóm R^c và R^d bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

mỗi nhóm R^b độc lập được chọn từ heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

mỗi nhóm R^{a1} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^{a2}, R^{c2} và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

hoặc nhóm R^{c2} và R^{d2} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{a4}, R^{c4} và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

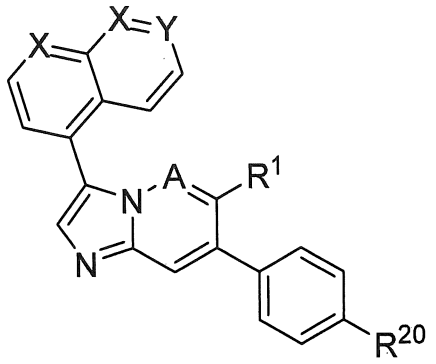
hoặc nhóm R^{c4} và R^{d4} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{c9} và R^{d9} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó C_{1-6} alkyl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

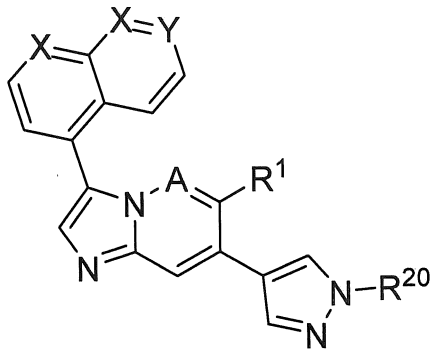
hoặc nhóm R^{c9} và R^{d9} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

mỗi nhóm R^{b10} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh; trong đó C_{1-6} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52}.

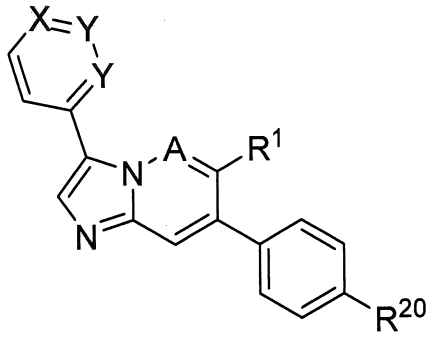
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức VIIa, Công thức VIIb, Công thức VIIc hoặc Công thức VIId:



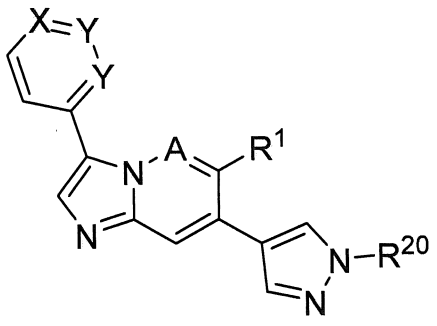
VIIa



VIIb



VIIc



VIId

hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

mỗi X độc lập được chọn từ CH, N và CR^{50};

mỗi Y độc lập được chọn từ CH và CR^{50};

R^1 được chọn từ C_{1-6} alkyl, CN, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)R^b$ và $C(O)OR^a$; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

A là N hoặc CH;

mỗi nhóm R^{10} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, OR^{a1}, và $C(O)OR^{a1}$; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11};

mỗi nhóm R^{20} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, $NR^{c2}R^{d2}$, và $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh và heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{21} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, halo, OR^{a4}, và $NR^{c4}R^{d4}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22};

mỗi nhóm R^{22} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, halo, và OH;

mỗi nhóm R^{50} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, halo, CN, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, và $NR^{c9}R^{d9}$; trong đó C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

hoặc hai nhóm thế R^{50} liền kề trên R^5, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh; trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh này mỗi vòng có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của mỗi vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh và vòng C_{3-7} xycloalkyl ngưng tụ ,mỗi vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

mỗi nhóm R^{51} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, OH, và $C(O)R^{b10}$; trong đó C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, và C_{6-10} aryl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52};

mỗi nhóm R^{52} độc lập được chọn từ halo, và OH;

mỗi nhóm R^a, R^c, và R^d độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{3-10} xycloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, và C_{3-10} xycloalkyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

hoặc nhóm R^c và R^d bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

mỗi nhóm R^b độc lập được chọn từ heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

mỗi nhóm R^{a1} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^{a2}, R^{c2} và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

hoặc nhóm R^{c2} và R^{d2} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{a4}, R^{c4} và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

hoặc nhóm R^{c4} và R^{d4} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{c9} và R^{d9} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó C_{1-6} alkyl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

hoặc nhóm R^{c9} và R^{d9} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

mỗi nhóm R^{b10} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh; trong đó C_{1-6} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52}.

Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có Công thức VIIa. Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có Công thức VIIb. Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có Công thức VIIc. Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có Công thức VIId.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, và ít nhất một tá dược hoặc chất mang dược dụng.

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp ức chế hoạt tính của ALK2, trong đó phương pháp nói trên bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng.

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến khả năng ức chế sự tương tác của ALK2, trong đó phương pháp nói trên bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng.

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp điều trị ung thư ở bệnh nhân, trong đó phương pháp nói trên bao gồm bước cho bệnh nhân này sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng.

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp điều trị các bệnh tăng sinh tủy ở bệnh nhân, trong đó phương pháp nói trên bao gồm bước cho bệnh nhân này sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, và ruxolitinib, hoặc muối dược dụng của chúng.

Cần phải đánh giá thêm được rằng các đặc điểm nhất định của sáng chế, mà để cho rõ ràng, được mô tả trong ngữ cảnh các phương án riêng biệt, có thể cũng được đề xuất ở dạng kết hợp trong một phương án duy nhất (trong khi các phương án này được dự định sẽ được kết hợp như thể được viết ở dạng nhiều đặc điểm phụ thuộc). Ngược lại, các đặc điểm khác nhau của sáng chế, để rút gọn, được mô tả theo ngữ cảnh một phương án duy nhất, cũng có thể được đề xuất theo cách riêng biệt hoặc ở dạng kết hợp nhánh phụ phù hợp bất kỳ. Như vậy các đặc điểm được dự định sẽ được mô tả dưới dạng các phương án của các hợp chất có Công thức (I) có thể được kết hợp theo cách kết hợp thích hợp bất kỳ.

Ở nhiều đoạn khác nhau trong bản mô tả này, các đặc điểm nhất định của các hợp chất được mô tả dưới dạng các nhóm và các khoảng. Sáng chế đặc biệt được dự kiến bao gồm mỗi và mọi dạng kết hợp nhỏ riêng lẻ của các thành phần thuộc các nhóm và khoảng như vậy. Ví dụ, thuật ngữ "C_{1-6} alkyl" được đặc biệt dự định để mô tả một cách riêng lẻ (không giới hạn) metyl, etyl, C_3 alkyl, C_4 alkyl, C_5 alkyl và C_6 alkyl.

Thuật ngữ "có n cạnh", trong đó n là số nguyên, thường mô tả số nguyên tử tạo vòng trong một gốc mà số lượng nguyên tử tạo vòng bằng n. Ví dụ, piperidinyl là một ví

dụ về vòng heteroxycloalkyl có 6 cạnh, pyrazolyl là một ví dụ về vòng heteroaryl có 5 cạnh, pyridyl là một ví dụ về vòng heteroaryl có 6 cạnh và 1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen là một ví dụ về nhóm xycloalkyl có 10 cạnh.

Ở nhiều đoạn khác nhau trong bản mô tả này, các biến xác định các nhóm liên kết hóa trị hai có thể được mô tả. Mỗi nhóm thế liên kết được đặc biệt dự định là bao gồm hai dạng nhóm liên kết phía trước và phía sau của nhóm liên kết. Ví dụ, -NR(CR'R")$_n$- bao gồm cả hai nhóm -NR(CR'R")$_n$- và -(CR'R")$_n$NR- và được dự định để bộc lộ mỗi dạng một cách riêng lẻ. Trong trường hợp cấu trúc này đòi hỏi có nhóm liên kết, các biến Markush được liệt kê cho nhóm đó được hiểu là các nhóm liên kết. Ví dụ, nếu cấu trúc đòi hỏi có nhóm liên kết và định nghĩa về nhóm Markush cho biến đó liệt kê là "alkyl" hoặc "aryl" thì cần hiểu rằng "alkyl" hoặc "aryl" là nhóm liên kết alkylen hoặc nhóm liên kết arylen, theo tương ứng.

Thuật ngữ "được thế" có nghĩa là nguyên tử hoặc nhóm các nguyên tử chính thức thay thế hydro dưới dạng "nhóm thế" được gắn vào một nhóm khác. Thuật ngữ "được thế", trừ khi có quy định khác, dùng để chỉ mức độ thế bất kỳ, ví dụ, thế một, hai, ba, bốn hoặc năm lần, khi sự thế này là được phép. Nhóm thế được chọn một cách độc lập, và sự thế có thể là ở vị trí dễ bị tác động hóa học bất kỳ. Cần phải hiểu rằng sự thế ở nguyên tử đã cho bị giới hạn bởi hóa trị. Cần phải hiểu rằng sự thế ở nguyên tử tạo ra một phân tử bền về mặt hóa học. Cụm từ "tùy ý được thế" có nghĩa là được thế hoặc không được thế. Thuật ngữ "được thế" nghĩa là nguyên tử hydro được loại bỏ và được thay thế bằng nhóm thế. Nhóm thế hóa trị hai đơn nhất, ví dụ, oxo, có thể thay thế hai nguyên tử hydro.

Thuật ngữ "C_{n-m}" chỉ khoảng bao gồm các giá trị đầu cuối, trong đó n và m là các số nguyên và chỉ ra số cacbon. Các ví dụ bao gồm C_{1-4}, C_{1-6} và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkyl", được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm hydrocacbon bão hòa có thể có mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Thuật ngữ "C_{n-m} alkyl", chỉ nhóm alkyl có từ n đến m nguyên tử cacbon. Nhóm alkyl tương ứng chính xác với alkan với một liên kết C-H được thay thế bởi điểm gắn của nhóm alkyl này với phần còn lại của hợp chất này. Theo một số phương án, nhóm alkyl này chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon, hoặc 1 đến 2 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các gốc alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm hóa học như metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *tert*-butyl, isobutyl, *sec*-

butyl; các chất đồng đẳng cao hơn như 2-metyl-1-butyl, *n*-pentyl, 3-pentyl, *n*-hexyl, 1,2,2-trimetylpropyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkenyl", được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh tương ứng với nhóm alkyl có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon. Nhóm alkenyl tương ứng chính xác với alken với một liên kết C-H được thay thế bởi điểm gắn của nhóm alkenyl này với phần còn lại của hợp chất này. Thuật ngữ "C_{n-m} alkenyl" chỉ nhóm alkenyl có n đến m cacbon. Theo một số phương án, gốc alkenyl này chứa 2 đến 6, 2 đến 4, hoặc 2 đến 3 nguyên tử cacbon. Ví dụ các nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etenyl, *n*-propenyl, isopropenyl, *n*-butenyl, *sec*-butenyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkynyl", được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh tương ứng với nhóm alkyl có một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon. Nhóm alkynyl tương ứng chính xác với alkyn với một liên kết C-H được thay thế bởi điểm gắn của nhóm alkyl này với phần còn lại của hợp chất này. Thuật ngữ "C_{n-m} alkynyl" chỉ nhóm alkynyl có n đến m cacbon. Ví dụ các nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etynyl, propyn-1-yl, propyn-2-yl và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, gốc alkynyl chứa 2 đến 6, 2 đến 4, hoặc 2 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "alkylen", được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm liên kết alkyl hóa trị hai. Nhóm alkylen tương ứng chính xác với alkan với hai liên kết C-H được thay thế bằng các điểm gắn của nhóm alkylen với phần còn lại của hợp chất này. Thuật ngữ "C_{n-m} alkylen" chỉ nhóm alkylen có từ n đến m nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các nhóm alkylen bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etan-1,2-diyl, etan-1,1-diyl, propan-1,3-diyl, propan-1,2-diyl, propan-1,1-diyl, butan-1,4-diyl, butan-1,3-diyl, butan-1,2-diyl, 2-metyl-propan-1,3-diyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkoxy", được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm có công thức -O-alkyl, trong đó nhóm alkyl này là như được định nghĩa trên đây. Thuật ngữ "C_{n-m} alkoxy" chỉ nhóm alkoxy, nhóm alkyl của nhóm này có n đến m cacbon. Ví dụ các nhóm alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, propoxy (ví dụ, *n*-propoxy và isopropoxy), *t*-butoxy và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm alkyl này có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "alkoxylen", được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm liên kiết alkoxy hóa trị hai. Nhóm alkoxylen tương ứng chính xác với nhóm có công thức -O-alkyl, trong đó liên kết C-H được thay thế bằng các điểm gắn của nhóm alkoxylen với phần còn lại của hợp chất này. Thuật ngữ "C_{n-m} alkoxylen" chỉ nhóm alkoxylen có từ n đến m nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "amino" chỉ nhóm có công thức $–NH_2$.

Thuật ngữ "carbonyl", được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm -C(=O)-, cũng có thể được viết là C(O).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ "carbamoyl" và "carbamyl" có thể thay thế cho nhau chỉ nhóm công thức $–C(O)NH_2$.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "carboxy" chỉ nhóm có công thức -C(O)OH.

Thuật ngữ "xyano" hoặc "nitril" chỉ nhóm có công thức $-C\equiv N$, cũng có thể được viết là -CN.

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

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkoxy" chỉ nhóm có công thức -(C_{1-3} alkoxylen)-(C_{1-3} alkoxy).

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

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

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

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "H_2N-C_{1-3} alkyl" chỉ nhóm có công thức -(C_{1-3} alkylen)-NH_2. Các thuật ngữ "halo" hoặc "halogen", được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ flo, clo, brom và iot. Theo một số phương án, "halo" chỉ nguyên tử halogen được chọn từ F, Cl, hoặc Br. Theo một số phương án, các nhóm halo là F.

Thuật ngữ "haloalkyl", như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro đã được thay thế bằng nguyên tử halogen. Thuật ngữ "C_{n-m} haloalkyl" chỉ nhóm C_{n-m} alkyl có từ n đến m nguyên tử cacbon và từ ít

nhất một lên đến {2(n đến m)+1} nguyên tử halogen, có thể là giống hoặc khác nhau. Theo một số phương án, nguyên tử halogen là các nguyên tử flo. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl có 1 đến 6 hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ các nhóm haloalkyl bao gồm CF_3, C_2F_5, CHF_2, CH_2F, CCl_3, $CHCl_2$, C_2Cl_5 và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl là nhóm floalkyl.

Thuật ngữ "haloalkoxy", được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm có công thức -O-haloalkyl, trong đó nhóm haloalkyl là như được định nghĩa trên đây. Thuật ngữ "C_{n-m} haloalkoxy" chỉ nhóm haloalkoxy, nhóm haloalkyl của nhóm này có n đến m cacbon. Ví dụ các nhóm haloalkoxy bao gồm triflometoxy và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm haloalkoxy này có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "oxo" chỉ nguyên tử oxy làm nhóm thế hóa trị hai, tạo thành nhóm cacbonyl khi được gắn với cacbon, hoặc được gắn với nguyên tử khác loại tạo thành nhóm sulfoxit hoặc sulfon, hoặc nhóm N-oxit. Theo một số phương án, các nhóm dị vòng tùy ý có thể được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế oxo (=O).

Thuật ngữ "sulfido" chỉ nguyên tử lưu huỳnh làm nhóm thế hóa trị hai, tạo thành nhóm thiocacbonyl (C=S) khi được gắn với cacbon.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thuật ngữ "thơm" chỉ vòng cacbon hoặc dị vòng có một hoặc nhiều vòng chưa bão hòa nhiều lần có đặc tính thơm (tức là, có (4n + 2) electron chuyển vị π (pi) trong đó n là số nguyên).

Thuật ngữ "aryl", được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm hydrocacbon thơm, có thể là nhóm một vòng hoặc đa vòng (ví dụ, có 2 vòng ngưng tụ). Thuật ngữ "C_{n-m} aryl" chỉ nhóm aryl có từ n đến m nguyên tử cacbon trên vòng. Các nhóm aryl bao gồm, ví dụ, phenyl, naphtyl và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, các nhóm aryl có từ 6 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án các nhóm aryl có 6 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án các nhóm aryl có 10

nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm aryl này là phenyl. Theo một số phương án, nhóm aryl này là naphtyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" hoặc "dị vòng thơm", được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ dị vòng thơm một vòng hoặc đa vòng có ít nhất một thành phần vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ lưu huỳnh, oxy, nitơ và phospho. Theo một số phương án, vòng heteroaryl có 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, N tạo vòng bất kỳ trong gốc heteroaryl có thể là N-oxit. Theo một số phương án, heteroaryl này có 5-10 nguyên tử trên vòng bao gồm nguyên tử cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, heteroaryl này có 5-6 nguyên tử trên vòng và 1 hoặc 2 thành phần vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, heteroaryl này là vòng heteroaryl có năm hoặc sáu cạnh. Theo các phương án khác, heteroaryl này là vòng heteroaryl hai vòng ngưng tụ có tám cạnh, chín cạnh hoặc mười cạnh. Ví dụ các nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyridinyl (pyridyl), pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrolyl, pyrazolyl, azolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, furanyl, thiophenyl, quinolinyl, isoquinolinyl, naphtyridinyl (bao gồm 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3- và 2,6-naphtyridin), indolyl, isoindolyl, benzothiophenyl, benzofuranyl, benzisoxazolyl, imidazo[1,2-*b*]thiazolyl, purinyl, pyrazolopyrimidinyl (bao gồm pyrazolo[1,5-a]pyrimidin và pyrazolo[4,3-d]pyrimidinyl), imidazopyrindinyl (nghĩa là imidazo[1,2-a]pyridinyl) và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl là pyridon (ví dụ, 2-pyridon). Các heteroaryl vòng năm cạnh lấy làm ví dụ bao gồm thienyl, furyl, pyrolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, 1,2,3-triazolyl, tetrazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-triazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl và 1,3,4-oxadiazolyl. Các heteroaryl sáu cạnh lấy làm ví dụ là pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, triazinyl, isoindolyl, và pyridazinyl.

Thuật ngữ "xycloalkyl", được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ hệ vòng hydrocacbon không thơm (một vòng, hai vòng, hoặc đa vòng), bao gồm các nhóm alkyl được đóng vòng và alkenyl. Thuật ngữ "C_{n-m} xycloalkyl" chỉ xycloalkyl mà có n đến m thành phần vòng là nguyên tử cacbon. Các nhóm xycloalkyl có thể bao gồm các nhóm một vòng hoặc đa vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ) và

các vòng xoắn. Các nhóm xycloalkyl có thể có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cacbon tạo vòng (C_{3-7}). Các nhóm xycloalkyl có thể có 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 cacbon tạo vòng (C_{3-10}).Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl này có 3 đến 6 thành phần vòng, 3 đến 5 thành phần vòng, hoặc 3 đến 4 thành phần vòng. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl này là nhóm một vòng. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl này là nhóm một vòng hoặc hai vòng. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl này là nhóm một vòng C_{3-6} xycloalkyl. Nguyên tử cacbon tạo thành vòng của nhóm xycloalkyl có thể tùy ý được oxy hóa để tạo thành nhóm oxo hoặc sulfido. Các nhóm xycloalkyl cũng bao gồm các xycloalkyliden. Theo một số phương án, xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl. Cũng bao gồm trong định nghĩa của xycloalkyl là các gốc mà có một hoặc nhiều vòng thơm ngưng tụ (tức là, có một liên kết chung với) với vòng xycloalkyl, ví dụ, các dẫn xuất benzo hoặc thienyl của xyclopentan, xyclohexan và các nhóm tương tự. Nhóm xycloalkyl chứa vòng thơm ngưng tụ có thể được gắn qua nguyên tử tạo vòng bất kỳ bao gồm nguyên tử tạo vòng của vòng thơm ngưng tụ. Các ví dụ về các nhóm xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, xycloheptatrienyl, norbornyl, norpinyl, norcarnyl, bixyclo[1.1.1]pentanyl, bixyclo[2.1.1]hexanyl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl này là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl", được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ hệ vòng hoặc vòng không thơm, mà tùy ý có thể chứa một hoặc nhiều nhóm alkenylen là một phần của cấu trúc vòng, mà có ít nhất một thành phần vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh, oxy và phospho, và có 4-10 thành phần vòng, 4-7 thành phần vòng, hoặc 4-6 thành phần vòng. Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" bao gồm các nhóm heteroxycloalkyl một vòng có 4, 5, 6 và 7 cạnh. Các nhóm heteroxycloalkyl có thể bao gồm các hệ nhân một hoặc hai vòng (ví dụ, có hai vòng ngưng tự hoặc cầu nối) hoặc vòng xoắn. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl là nhóm một vòng có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Nguyên tử cacbon và các nguyên tử khác loại tạo thành vòng của nhóm heteroxycloalkyl có thể tùy ý được oxy hóa để tạo thành nhóm oxo hoặc sulfido hoặc nhóm liên kết được oxy hóa khác (ví dụ, C(O), S(O), C(S) hoặc $S(O)_2$, *N*-oxit v.v.) hoặc nguyên tử nitơ có thể được thế bốn bậc. Nhóm heteroxycloalkyl có thể

được gắn qua nguyên tử cacbon tạo thành vòng hoặc nguyên tử khác loại tạo thành vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl chứa 0 đến 3 liên kết đôi. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl chứa 0 đến 2 liên kết đôi. Cũng bao gồm trong định nghĩa của heteroxycloalkyl là các gốc mà có một hoặc nhiều vòng thơm được ngưng tụ (tức là, có một liên kết chung với) với vòng heteroxycloalkyl, ví dụ, các dẫn xuất benzo hoặc thienyl của piperidin, morpholin, azepin, v.v.. Nhóm heteroxycloalkyl chứa vòng thơm ngưng tụ có thể được gắn qua nguyên tử tạo vòng bất kỳ bao gồm nguyên tử tạo vòng của vòng thơm ngưng tụ. Các ví dụ về các nhóm heteroxycloalkyl bao gồm azetidinyl, azepanyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrofuranyl, dihydropyranyl, morpholino, 3-oxa-9-azaspiro[5.5]undecanyl, 1-oxa-8-azaspiro[4.5]decanyl, 2,5λ^2-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl, 6-oxohexahydropyrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl, 6-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-2-yl, piperidinyl, piperazinyl, oxopiperazinyl, pyranyl, pyrolidinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphtyl, 2,3-dihydro-1H-inden-5-yl, isoindolinyl, tropanyl, và thiomorpholino.

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

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

tách dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân hoặc dưới dạng các dạng đồng phân đã được tách.

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

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

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có cấu hình (*R*). Theo các phương án khác, hợp chất này có cấu hình (*S*). Trong các hợp chất có nhiều hơn một tâm bất đối xứng, mỗi trong số các tâm bất đối xứng trong hợp chất này độc lập có thể là dạng (*R*) hoặc dạng (*S*), trừ khi có quy định khác. Ví dụ, các hợp chất có hai trung tâm bất đối xứng có thể có các cấu hình (*R*,*R*), (*R*,*S*), (*S*,*R*) hoặc (*S*,*S*).

Các hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm các dạng tautome. Các dạng tautome là do sự hoán đổi của liên kết đơn với liên kết đôi liền kề cùng với sự di chuyển đồng thời của proton. Các dạng tautome bao gồm các tautome dị biến proton mà là các trạng thái proton hóa đồng phân có tổng điện tích và công thức thực nghiệm giống nhau. Ví dụ các tautome dị biến proton bao gồm các cặp keton – enol, các cặp amit – axit imidic, các cặp lactam – lactim, các cặp enamin – imin, và các dạng vòng trong đó proton có thể chiếm đóng hai hoặc nhiều vị trí của hệ dị vòng, ví dụ, 1*H*- và 3*H*-imidazol, 1*H*-, 2*H*- và 4*H*-1,2,4-triazol, 1*H*- và 2*H*- isoindol và 1*H*- và 2*H*-pyrazol. Các dạng tautome có thể ở trạng thái cân bằng hoặc bị chắn không gian ở trong một dạng bằng cách thế thích hợp.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể bao gồm tất cả các dạng đồng vị của các nguyên tử có trong các chất trung gian hoặc các sản phẩm cuối. Các dạng đồng vị bao gồm các đồng vị mà các nguyên tử của chúng có nguyên tử số giống nhau nhưng khác nhau về khối lượng nguyên tử. Ví dụ, các nguyên tử đồng vị của hydro bao gồm triti và đơteri. Một hoặc nhiều nguyên tử cấu thành các hợp chất theo sáng chế có thể được thay thế hoặc được thế bằng các nguyên tử đồng vị của các nguyên tử xuất hiện phong phú trong tự nhêen hoặc không tự nhiên. Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm ít nhất một nguyên tử đơteri. Ví dụ, một hoặc nhiều nguyên tử hydro trong hợp chất theo sáng chế có thể được thay thế hoặc được thế bằng đơteri. Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm hai hoặc nhiều nguyên tử đơteri. Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12 nguyên tử đơteri. Các phương pháp tổng hợp để đưa các đồng vị vào các hợp chất hữu cơ là được biết trong lĩnh vực này (Deuterium Labeling in Organic Chemistry của Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange của Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey và Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765). Các hợp chất được đánh dấu đồng vị có thể được sử dụng trong nhiều nghiên cứu khác nhau như quang phổ NMR, các thử nghiệm và/hoặc thí nghiệm về sự chuyển hóa.

Sự thế bằng các đồng vị nặng hơn như đơteri, có thể mang lại các lợi ích điều trị nhất định do tính ổn định chuyển hóa lớn hơn, ví dụ, thời gian bán hủy *in vivo* tăng lên hoặc các yêu cầu về liều lượng giảm bớt, và do đó có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. (A. Kerekes và đồng tác giả *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 201-210; R. Xu và đồng tác giả *J. Label Compd. Radiopharm.* **2015**, *58*, 308-312).

Thuật ngữ, "hợp chất", như được sử dụng ở đây có nghĩa bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể, đồng phân dị hình, các tautome và các đồng vị của các cấu trúc được mô tả. Thuật ngữ này cũng có nghĩa là chỉ các hợp chất theo sáng chế, bất kể chúng được điều chế như thế nào, ví dụ, bằng cách tổng hợp, qua các quy trình sinh học (ví dụ, trao đổi chất hoặc chuyển hóa enzym), hoặc kết hợp các phương pháp này.

Tất cả các hợp chất, và các muối dược dụng của chúng, có thể được phát hiện cùng với các chất khác như nước và dung môi (ví dụ, các hydrat và solvat) hoặc có thể được tách. Khi ở trạng thái rắn, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này và các muối của nó có thể xuất hiện ở nhiều dạng khác nhau và có thể, ví dụ, có dạng solvat,

bao gồm hydrat. Các hợp chất này có thể ở dạng trạng thái rắn, như đa hình hoặc solvat, ngoại trừ có chỉ dẫn rõ ràng khác, chỉ dẫn trong bản mô tả này về các hợp chất và muối của chúng cũng được hiểu là bao hàm dạng trạng thái rắn bất kỳ của hợp chất này.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế, hoặc các muối của chúng, về cơ bản được tách. Thuật ngữ "về cơ bản được tách" có nghĩa là hợp chất này được tách ít nhất một phần hoặc đáng kể khỏi môi trường trong đó nó được tạo ra hoặc được phát hiện. Tách một phần có thể bao gồm, ví dụ, các thành phần được làm giầu trong các hợp chất theo sáng chế. Tách đáng kể có thể bao gồm các thành phần chứa ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 97%, hoặc ít nhất khoảng 99% theo khối lượng các hợp chất theo sáng chế, hoặc muối của chúng.

Cụm từ "dược dụng" được sử dụng ở đây để chỉ các hợp chất, vật liệu, các chế phẩm này và/hoặc các dạng liều, trong phạm vi đánh giá y khoa hợp lý, thích hợp để sử dụng trong việc tiếp xúc với các mô của loại người hoặc động vật có vú không gây phản ứng độc tính, kích ứng, dị ứng quá mức, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

Các thuật ngữ, "nhiệt độ môi trường" và "nhiệt độ trong phòng", như được sử dụng ở đây, được hiểu trong lĩnh vực này, và nói chung chỉ nhiệt độ, ví dụ, nhiệt độ phản ứng, mà là khoảng nhiệt độ của phòng trong đó phản ứng được tiến hành, ví dụ, nhiệt độ khoảng từ 20°C đến khoảng 30°C.

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

và dung môi hữu cơ; nói chung, môi trường không nước như ete, etyl axetat, rượu (ví dụ, metanol, etanol, iso-propanol hoặc butanol) hoặc axetonitril (MeCN) là được ưu tiên. Danh sách các muối thích hợp tìm được trong tài liệu: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, xuất bản lần thứ 17, (Mack Publishing Company, Easton, 1985), trang 1418, Berge và đồng tác giả, *J. Pharm. Sci.*, **1977**, *66*(1), 1-19 và trong tài liệu: Stahl và đồng tác giả, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002). Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này bao gồm các dạng N-oxit.

Tổng hợp

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

Các phản ứng để điều chế các hợp chất được đề cập đến trong bản mô tả này có thể được tiến hành trong các dung môi thích hợp mà có thể được chọn dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Các dung môi thích hợp về cơ bản có thể không phản ứng với các vật liệu ban đầu (các chất phản ứng), các chất trung gian hoặc các sản phẩm ở nhiệt độ mà các phản ứng được tiến hành, ví dụ, nhiệt độ có thể nằm trong khoảng từ nhiệt độ kết đông của dung môi đến nhiệt độ sôi của dung môi. Phản ứng đã cho có thể được tiến hành trong một dung môi hoặc một hỗn hợp của nhiều hơn một dung môi. Tùy thuộc vào bước phản ứng cụ thể, các dung môi thích hợp cho bước phản ứng cụ thể có thể được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Việc điều chế các hợp chất được đề cập đến trong bản mô tả này có thể bao gồm việc bảo vệ và khử bảo vệ các nhóm hóa học khác nhau. Sự cần thiết của việc bảo vệ và khử bảo vệ, và việc lựa chọn các nhóm bảo vệ thích hợp, có thể được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này xác định một cách dễ dàng. Hóa học về các nhóm bảo vệ có thể tìm được, ví dụ trong tài liệu của T.W. Greene và P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, xuất bản lần thứ 3, Wiley & Sons, Inc., New York (1999), được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

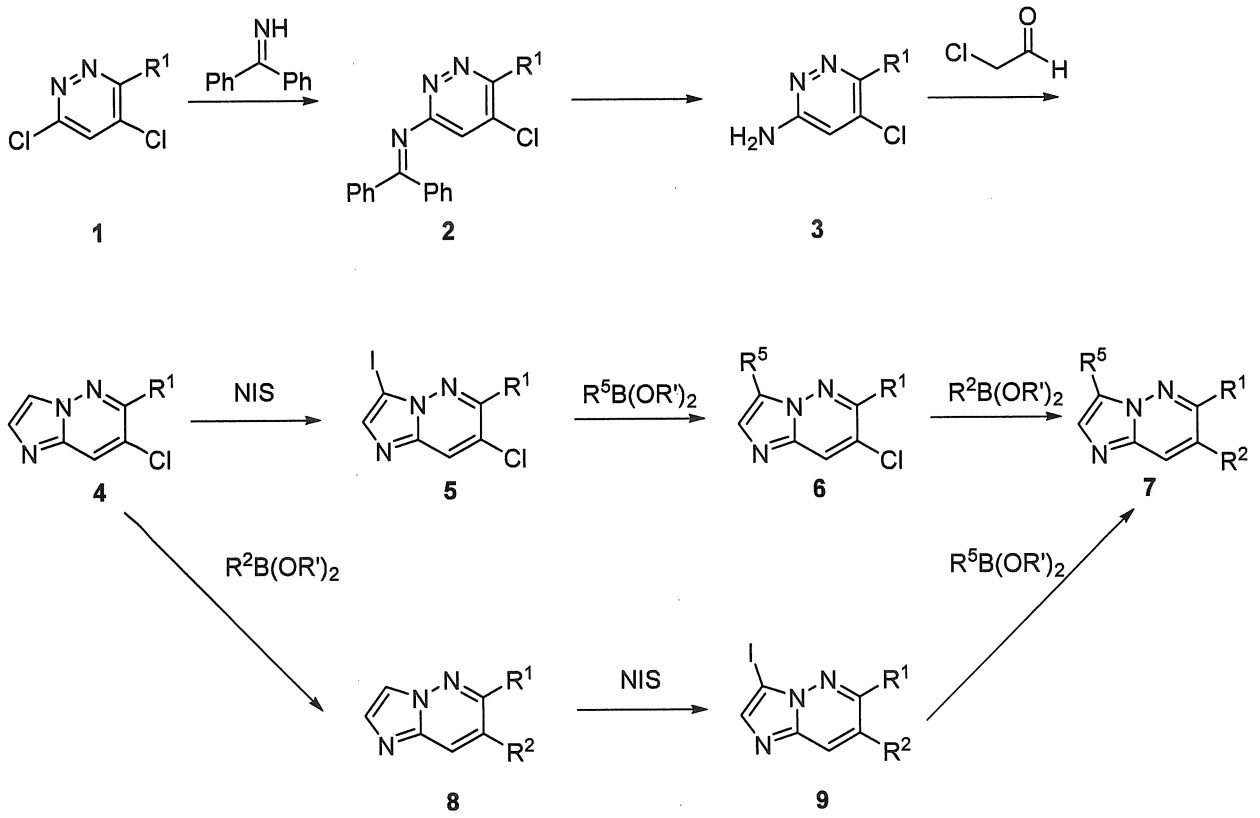
Các phản ứng có thể được kiểm tra bằng phương pháp thích hợp bất kỳ được biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, sự tạo thành sản phẩm có thể được kiểm tra bằng các phương tiện quang phổ, như phổ cộng hưởng từ hạt nhân (ví dụ, ^{1}H hoặc ^{13}C), phổ hồng ngoại, quang phổ (ví dụ, quang phổ tia tử ngoại (UV) khả kiến), khối phổ hoặc bằng các sắc ký như sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) hoặc sắc ký lớp mỏng (TLC).

Các thuật ngữ, "nhiệt độ môi trường" và "nhiệt độ trong phòng", như được sử dụng ở đây, được hiểu trong lĩnh vực này, và nói chung chỉ nhiệt độ, ví dụ, nhiệt độ phản ứng, mà là khoảng nhiệt độ của phòng trong đó phản ứng được tiến hành, ví dụ, nhiệt độ khoảng từ 20 °C đến khoảng 30 °C.

Các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được điều chế bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này theo các con đường điều chế đã biết trong tài liệu và theo các con đường tổng hợp có thể có khác nhau. Các phương pháp tổng hợp ví dụ để điều chế các hợp chất theo sáng chế được cung cấp trong các Sơ đồ bên dưới.

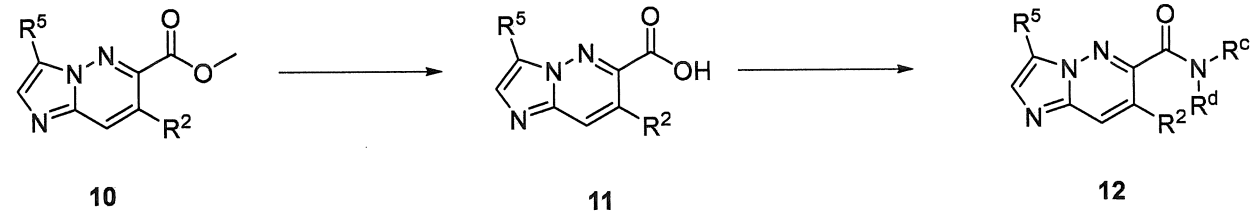
Một loạt các dẫn xuất imidazo [1,2-b] pyridazin **7** có thể được điều chế theo quy trình được nêu trong Sơ đồ 1. Aminopyridazin **3** có thể có được bằng phản ứng amin hóa xúc tác paladi (*Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6367-6370) của diclopyridazin **1** với diphenylmetanimin tiếp theo là thủy phân dưới các điều kiện axit. Phản ứng cộng vòng aminopyridazin **3** với 2-cloaxetaldehyt tạo ra imidazo[1,2-b]pyridazin **4,** hợp chất này có thể được biến đổi thành imidazo[1,2-b]pyridazin iodua **5** tương ứng bằng cách xử lý với N-Iodosucxinimit (N-Iodosuccinimide - NIS). Phản ứng liên hợp Suzuki (*J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14073-14075) với axit boronic hoặc este $R^5B(OR')_2$ thu được hợp chất **6**, hợp chất này có thể được biến đổi thành các dẫn xuất imidazo[1,2-b]pyridazin **7** mong muốn bằng phản ứng liên hợp Suzuki tiếp nữa với axit boronic hoặc este $R^2B(OR')_2$ thích hợp. Cách khác, phản ứng liên hợp Suzuki của imidazo[1,2-b]pyridazin **4** với axit boronic hoặc este $R^2B(OR')_2$ tạo ra hợp chất **8**, hợp chất này có thể được biến đổi thành hợp chất **9** bằng cách xử lý với NIS. Tiếp đó imidazo[1,2-b]pyridazin iodua **9** có thể được biến đổi thành các dẫn xuất imidazo[1,2-b]pyridazin **7** mong muốn bằng phản ứng liên hợp Suzuki với axit boronic hoặc este $R^5B(OR')_2$ thích hợp.

Sơ đồ 1



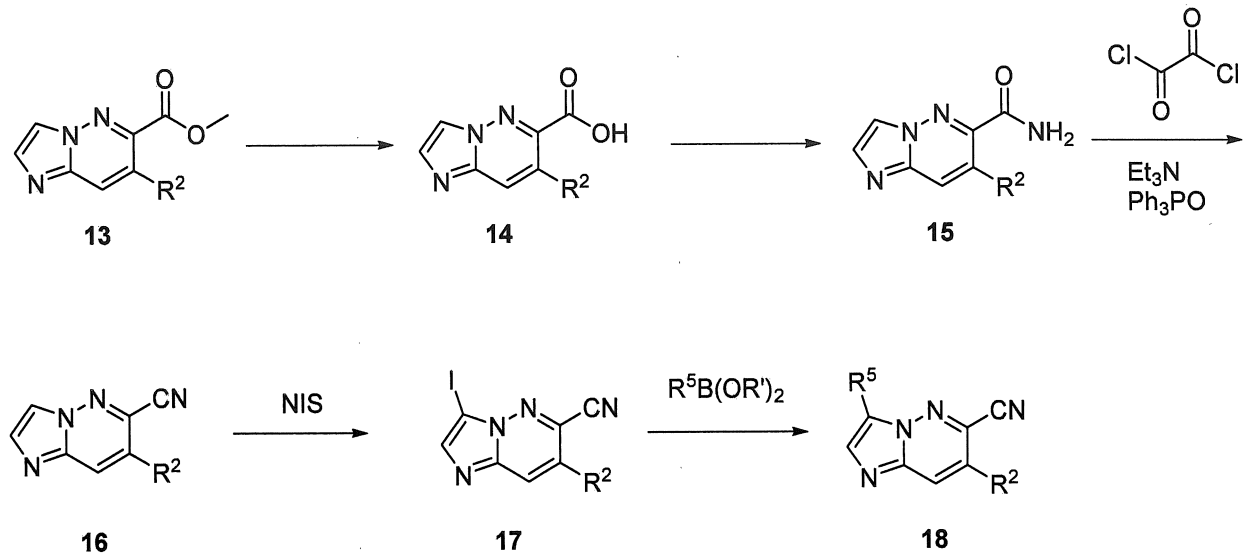
Một loạt các dẫn xuất imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxamit **12** có thể được điều chế theo quy trình nêu trong Sơ đồ 2. Metyl imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxylat **10** được điều chế theo quy trình nêu trong Sơ đồ 1 có thể được biến đổi thành axit **11** tương ứng bằng phản ứng thủy phân. Tiếp đó axit **11** này có thể được biến đổi thành các dẫn xuất imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxamit **12** mong muốn bằng phản ứng liên hợp với amin thích hợp bằng cách sử dụng tác nhân liên hợp amit hóa như, nhưng không chỉ giới hạn ở, (benzotriazol-1-yloxy)tris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (BOP), (benzotriazol-1-yloxy)tripyrolidinophosphoni hexaflophosphat(PyBOP), 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (HATU), hoặc N,N,N',N'-Tetrametyl-O-(1H-benzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat (HBTU).

Sơ đồ 2



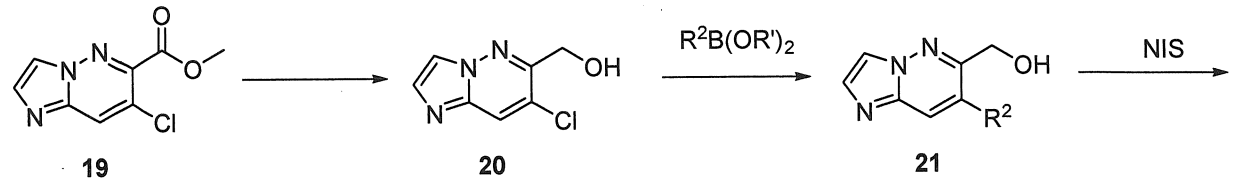
Một loạt các dẫn xuất imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carbonitril **18** có thể được điều chế theo quy trình nêu trong Sơ đồ 3. Metyl imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxylat **13**, được điều chế theo quy trình nêu trong Sơ đồ 1, có thể được biến đổi thành axit **14** tương ứng bằng phản ứng thủy phân. Tiếp đó axit này **14** có thể được biến đổi thành imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxamit **15** bằng phản ứng liên hợp với amoni clorua bằng cách sử dụng tác nhân liên hợp amit hóa như HATU. Bước xử lý hợp chất **15** với oxalyl clorua với sự có mặt của trietylamin và triphenylphosphin oxit có thể tạo ra hợp chất **16**, hợp chất này mà sau đó có thể được biến đổi thành iodua **17** tương ứng bằng cách xử lý với NIS. Phản ứng liên hợp Suzuki với axit boronic hoặc este $R^5B(OR')_2$ thích hợp tạo ra các dẫn xuất imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carbonitril **18** mong muốn.

Sơ đồ 3

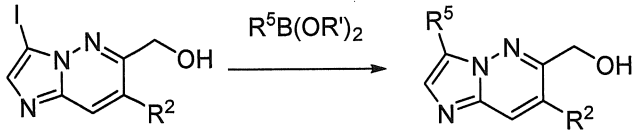


Một loạt các dẫn xuất imidazo[1,2-b]pyridazin **23** có thể được điều chế theo quy trình nêu trong Sơ đồ 4. Metyl 7-cloimidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxylat **19** được điều chế theo quy trình nêu trong Sơ đồ 1 có thể được biến đổi thành rượu **20** tương ứng bằng cách khử. Tiếp đó rượu **20** này có thể được biến đổi thành hợp chất **21** thông qua phản ứng liên hợp Suzuki với axit boronic hoặc este $R^2B(OR')_2$. Bước xử lý hợp chất **21** với NIS tạo ra iodua **22** tương ứng, hợp chất này có thể được biến đổi thành các dẫn xuất imidazo[1,2-b]pyridazin **23** mong muốn thông qua phản ứng liên hợp Suzuki với axit boronic hoặc este $R^5B(OR')_2$ thích hợp.

Sơ đồ 4



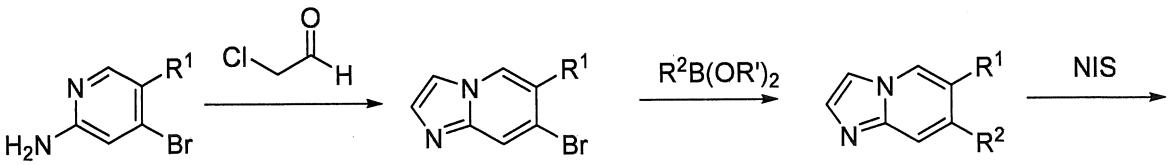
19 20 21



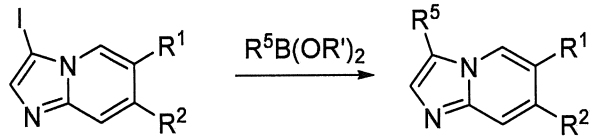
22 23

Một loạt các dẫn xuất imidazo[1,2-a]pyridin **28** có thể được điều chế theo quy trình nêu trong Sơ đồ 5. Phản ứng cộng vòng của aminopyridin **24** với 2-cloaxetaldehyt tạo ra hợp chất **25**, hợp chất này có thể được biến đổi thành hợp chất **26** thông qua phản ứng liên hợp Suzuki với axit boronic hoặc este $R^2B(OR')_2$. Bước xử lý hợp chất **26** với NIS tạo ra iodua **27** tương ứng, hợp chất này có thể được biến đổi thành các dẫn xuất imidazo[1,2-a]pyridin **28** mong muốn thông qua phản ứng liên hợp Suzuki với axit boronic hoặc este $R^5B(OR')_2$ thích hợp.

Sơ đồ 5



24 25 26



27 28

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ cụ thể. Các ví dụ sau đây được cung cấp nhằm mục đích minh họa và không nhằm giới hạn phạm vi sáng chế theo bất kỳ hình thức nào. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ dễ dàng nhận ra một loạt các thông số không quan trọng có thể được thay đổi hoặc cải biến để có được kết quả về cơ bản là giống nhau. Các hợp chất của phần Ví dụ thực hiện sáng chế được mô tả như dưới đây.

Các phương pháp tinh chế LC-MS điều chế đối với một số hợp chất đã qua điều chế được thực hiện trên các hệ thống phân đoạn được điều khiển theo khối lượng của hãng Waters. Thông số cài đặt thiết bị cơ bản, các giao thức và phần mềm điều khiển để vận hành các hệ thống này đã được mô tả chi tiết trong các tài liệu. Xem ví dụ, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (**2002**); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (**2003**); và "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (**2004**). Các hợp chất được tách này thường được phân tích bằng phương pháp sắc ký lỏng khối phổ (LCMS) để kiểm tra độ tinh khiết dưới các điều kiện sau đây: Thiết bị; Agilent 1100 series, LC/MSD, Cột: Waters Sunfire^{TM} C_{18} kích thước hạt 5 µm, 2.1 x 5.0 mm, các Chất đệm: pha động A: TFA 0,025% trong nước và pha động B: axetonitril; gradien B 2% đến 80% trong 3 phút với tốc độ dòng là 2,0 mL/phút.

Một số hợp chất đã qua điều chế cũng được tách theo tiêu chuẩn điều chế bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo (RP-HPLC) bằng máy dò MS hoặc sắc ký nhanh (silica gel) như được nêu trong phần Các ví dụ thực hiện sáng chế. Các điều kiện cột sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo (RP-HPLC) điều chế điển hình như sau:

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

Các phương pháp tinh chế với độ pH = 10: cột Waters XBridge C_{18} 30 x 100 mm, kích thước hạt 5 µm, rửa giải bằng pha động A: NH_4OH 0,15% trong nước và pha động B: axetonitril; tốc độ dòng là 60 mL/phút, gradien tách được tối ưu hóa cho mỗi hợp chất bằng cách sử dụng quy trình Tối ưu hóa Phương pháp Đặc hiệu Hợp chất chuẩn như được mô tả trong tài liệu [xem "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific

Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)].

Phương pháp sử dụng

Sáng chế đề xuất các phương pháp điều biến (ví dụ, ức chế) hoạt tính của ALK2, phương pháp nói trên bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng hợp chất được đề cập đến trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của chúng. Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một mình, kết hợp với các tác nhân hoặc liệu pháp khác hoặc ở dạng bổ trợ hoặc tân bổ trợ để điều trị bệnh hoặc rối loạn bao gồm ung thư. Về mục đích sử dụng được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế, bao gồm phương án bất kỳ trong số các phương án của sáng chế, có thể được sử dụng.

Trong chứng xơ hóa tủy xương (MF), tỷ lệ đáng kể các bệnh nhân phát triển bệnh thiếu máu và trở nên phụ thuộc vào việc truyền hồng cầu (RBC) thường xuyên (Tefferi, A. và đồng tác giả Mayo Clinic Proceedings 2012 87, 25-33). Các mức hepcidin huyết thanh tăng cao ở bệnh nhân MF được chứng minh là có liên quan đến mức hemoglobin (Hb), làm tăng nhu cầu truyền RBC và giảm khả năng sống sót (Pardanani, A. và đồng tác giả American Journal of Hematology 2013, 88, 312-316). Tín hiệu BMP đóng vai trò trung tâm trong việc thúc đẩy cảm ứng phiên mã hepcidin bằng cách hoạt hóa tín hiệu SMAD. Trong mô hình chuột bị thiếu máu, sự đột biết mất đoạn ALK2 hoặc ALK3 đặc hiệu ở gan có thể ngăn chặn sự cảm ứng quá trình sản xuất hepcidin và tình trạng quá tải sắt (Steinbicker, A.U., và đồng tác giả Blood 2011, 118, 4224-4230). Do đó, việc ức chế ALK2 có thể hữu ích khi kết hợp với ruxolitinib trong điều trị bệnh nhân MF vì quá trình nội bào hóa và thoái hóa FPN1 qua trung gian hepcidin có thể không yêu cầu tác động của JAK2 (Ross, SL, và đồng tác giả Cell Metabolism 2012, 15, 905-917). Sự ức chế ALK2 có thể ngăn chặn tác động tiêu cực của hepcidin lên quá trình chuyển hóa sắt và cải thiện tình trạng thiếu máu ở bệnh nhân MF (Asshoff, M. và đồng tác giả Blood 2017, 129, 1823-1830).

Bệnh loạn sản xơ cốt hóa tiến tiển (Fibrodysplasia ossificans Progressiva - loạn sản xơ cốt hóa tiến tiển (FOP)) là bệnh về xương di truyền hiếm gặp ở người và các bệnh nhân được đặc trưng bởi sự tạo xương ngoài xương thông qua quá trình cốt hóa nội mạc. (Yu, P.B., và đồng tác giả Nature Medicine 2008, 14, 1363-1369; Fukuda, T. và đồng tác giả Journal of Biological Chemistry 2009 284, 7149-7156). 95% bệnh nhân FOP mang

các đột biến điểm trong ACVR1/ALK2 và đột biến đáp ứng này đối với FOP cổ điển là 617G>A (R206H) trong vùng giàu serin (GS) và glyxin nội bào của ALK2 (Shen, Q. và đồng tác giả Journal of Clinical Investigation 2009, 119, 3462-3472). Đột biến ALK2 ở bệnh nhân FOP không điển hình cũng đã được tìm thấy trong các axit amin khác thuộc vùng GS hoặc vùng protein kinaza (Fukuda, T. và đồng tác giả Biochemical and BiophysicalResearch Communications 2008, 377, 905-909). Các đột biến ALK2 khác nhau đã được chứng minh là hoạt hóa tín hiệu BMP mà không cần các phối tử BMP ngoại sinh cơ định và những đột biến ALK2 này có thể truyền tín hiệu BMP mạnh hơn nhiều khi kích thích phối tử (Van Dinther, M. và đồng tác giả Journal of Bone và Mineral Research 2010, 25, 1208-1215).

Các đột biến hoạt hóa trong ALK2 cũng đã được xác định trong bệnh u thần kinh đệm trong cầu não lan tỏa (DIPG), là các khối u tân sinh thần kinh đệm xâm lấn ở mức cao của phần bụng cầu não ở trẻ em. ALK2 được báo cáo là một trong những gen đột biến lặp đi lặp lại nhiều nhất trong DIPG. ALK2 được phát hiện mang đột biến soma dị hợp tử không đồng nghĩa ở 46 trong số 195 trường hợp (24%) ở năm gốc cụ thể. Bệnh nhân có đột biến ALK2 chủ yếu là nữ (tỷ lệ khoảng 2:1) và có tuổi khởi phát trẻ hơn (khoảng 5 tuổi) và tổng thời gian sống lâu hơn (khoảng 15 tháng) so với IDPG kiểu dại. Các đột biến ALK2 này có tính đặc hiệu cao đối với DIPG và chất ức chế ALK2 LDN-19318917 dẫn đến việc ức chế đáng kể khả năng tồn tại của tế bào DIPG đột biến ALK2 đó (Taylor, K.R. và đồng tác giả Nature Genetics 2014, 46, 457-461; Buczkowicz, P. và đồng tác giả Nature Genetics 2014, 46, 451-456).

Phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng liên quan đến việc ức chế hoạt tính ALK2 có thể bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất được đề cập đến trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn này là ung thư. Các ví dụ về bệnh ung thư mà có thể điều trị được bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ung thư xương, ung thư tụy, ung thư da, ung thư đầu và cổ, u hắc sắc tố da hoặc trong mắt, ung thư tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư trực tràng, ung thư vùng hậu môn, ung thư dạ dày, ung thư tinh hoàn, ung thư tử cung, ung thư biểu mô ống dẫn trứng, ung thư biểu mô nội mạc tử cung, ung thư nội mạc tử cung, ung thư biểu mô cổ tử cung, ung thư biểu mô âm đạo, ung thư biểu mô âm hộ, bệnh Hodgkin, u lymphô không phải dạng Hodgkin, ung thư thực quản, ung thư ruột non, ung thư hệ nội tiết, ung thư

tuyến giáp, ung thư tuyến cận giáp, ung thư tuyến thượng thận, sacôm mô mềm, ung thư niệu đạo, ung thư dương vật, các bệnh bạch cầu cấp hoặc mạn tính bao gồm bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, ung thư máu cấp tính nguyên bào lympho, bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính, khối u rắn ở trẻ em, u lymphô bào, ung thư bàng quang, ung thư thận hoặc niệu đạo, ung thư biểu mô bể thận, khối u hệ thần kinh trung ương (CNS), u lymphô hệ thần kinh trung ương (CNS) tiên phát, tạo mạch khối u, u cột sống, u thần kinh đệm thân não, u tuyến yên, sacôm thể Kaposi, ung thư biểu bì, ung thư tế bào vảy, u lymphô tế bào T, bệnh ung thư do môi trường gây ra bao gồm các bệnh do thạch miên gây ra, và các dạng kết hợp của các bệnh ung thư này.

Theo một số phương án, các bệnh ung thư có thể điều trị được bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm u hắc sắc tố (ví dụ, u hắc sắc tố ác tính di căn), ung thư thận (ví dụ ung thư biểu mô tế bào sáng), ung thư tuyến tiền liệt (ví dụ ung thư biểu mô tuyến tiền liệt kháng liệu pháp hooc-môn), ung thư vú, ung thư vú bộ ba âm tính, ung thư ruột già và ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ). Ngoài ra, sáng chế bao gồm cả liệu pháp kháng lại các bệnh ác tính tái phát mà sự tiến triển của chúng có thể được ức chế bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế.

Theo một số phương án, bệnh ung thư mà có thể điều trị được bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, khối u rắn (ví dụ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư đại tràng, ung thư thực quản, ung thư nội mạc tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư tử cung, ung thư thận, ung thư gan, ung thư tụy, ung thư dạ dày, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư đầu và cổ, ung thư tuyến giáp, u nguyên bào xốp, sacôm, ung thư bàng quang, v.v.), ung thư máu (ví dụ, u lymphô, bệnh bạch cầu như ung thư máu cấp tính nguyên bào lympho (ALL), ung thư máu cấp tính bạch cầu nguyên bào tủy (AML), bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính (CLL), ung thư máu mạn tính nguyên bào tủy (CML), u lymphô lan toả tế bào B lớn (DLBCL), u lymphô tế bào vỏ, u lymphô không phải dạng Hodgkin (bao gồm u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) kháng trị hoặc tái phát và các khối u nang tái phát), u lymphô dạng Hodgkin hoặc đa u tủy) và các dạng kết hợp của các bệnh ung thư này.

Theo một số phương án, các bệnh và chỉ định có thể điều trị được bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở bệnh ung thư máu, sacôm, bệnh ung thư phổi, bệnh ung đường dạ dày ruột, ung thư đường sinh dục niệu, ung thư gan, ung thư xương, ung thư hệ thần kinh, ung thư phụ khoa và ung thư da.

Các dạng ung thư máu lấy làm ví dụ bao gồm u lymphô và bệnh bạch cầu như ung thư máu cấp tính nguyên bào lympho (ALL), ung thư máu cấp tính bạch cầu nguyên bào tủy (AML), ung thư máu cấp tính bạch cầu tiền tủy bào (APL), bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính (CLL), ung thư máu mạn tính nguyên bào tủy (CML), u lymphô lan toả tế bào B lớn (DLBCL), u lymphô tế bào vỏ, u lymphô không phải dạng Hodgkin (bao gồm NHL kháng trị hoặc tái phát và các khối u nang tái phát), u lymphô dạng Hodgkin hoặc các bệnh tăng sinh tủy xương (ví dụ, xơ hóa tủy xương nguyên phát (PMF), đa hồng cầu nguyên phát (PV), tăng tiểu cầu bản chất (ET)), hội chứng loạn sản tủy (MDS), u lymphô cấp tính nguyên bào lympho tế bào T (T-ALL), đa u tủy, u lymphô tế bào T ở da, tăng globulin đại phân tử Waldenstrom, u lymphô tế bào lông, u lymphô tủy xương mạn tính và u lymphô Burkitt.

Bệnh sacôm lấy làm ví dụ bao gồm sacôm sụn, sacôm Ewing, sacôm xương, sacôm cơ vân, sacôm mạch, sacôm xơ, sacôm mỡ, u niêm, u cơ vân, sacôm cơ vân ở tim, u xơ, u mỡ, u mô thừa, và u quái. Bệnh sacôm lấy làm ví dụ cũng bao gồm sacôm lymphô và sacôm cơ trơn.

Các dạng ung thư phổi lấy làm ví dụ bao gồm ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC), ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư biểu mô phế quản (tế bào vảy, tế bào nhỏ không biệt hóa, tế bào lớn không biệt hóa, ung thư biểu mô tuyến), ung thư biểu mô phế nang (tiểu phế quản), u tuyến phế quản, u mô thừa sụn, và u trung biểu mô. Các dạng ung thư phổi lấy làm ví dụ cũng bao gồm ung thư biểu mô tế bào dạng gồm nhiều tế bào nhỏ và dạng không gồm nhiều tế bào nhỏ, u tuyến phế quản và u nguyên bào phổi - màng phổi.

Các dạng ung thư đường dạ dày ruột lấy làm ví dụ bao gồm ung thư thực quản (ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô tuyến, sacôm cơ trơn, u lymphô), dạ dày (ung thư biểu mô, u lymphô, sacôm cơ trơn), tuyến tụy (ung thư biểu mô tụy ngoại tiết, ung thư biểu mô tuyến ống, u đảo tụy, u tiết glucago, u dạ dày, khối u caxinoit, khối u ở tá tràng và phổi (vipoma)), ruột non (ung thư biểu mô tuyến, u lymphô, khối u caxinoit, sacôm Kaposi, u cơ trơn, u mạch máu, u mỡ, u xơ thần kinh, u xơ), ruột già (ung thư biểu mô tuyến, u tuyến ống, u tuyến long nhung, u mô thừa, u mỡ) và ung thư đại kết tràng. Các dạng ung thư đường dạ dày ruột lấy làm ví dụ cũng bao gồm ung thư túi mật và ung thư hậu môn.

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

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

Các dạng ung thư xương lấy làm ví dụ bao gồm, ví dụ, sacôm tạo xương (sacôm xương), sacôm xơ, u mô bào sợi ác tính, sacôm sụn, sacôm Ewing, u lympho ác tính (sacôm tế bào lưới), đa u tủy, u nguyên sống tế bào khổng lồ ác tính, u xương sụn (chồi xương sụn), u sụn lành tính, u nguyên bào sụn, u xơ sụn nhày, u xương dạng xương và u tế bào khổng lồ.

Các dạng ung thư hệ thần kinh lấy làm ví dụ bao gồm ung thư hộp sọ (u xương, u mạch máu, u hạt, u vàng, viêm xương biến dạng), màng não (u màng não, sacôm màng não, tăng sinh thần kinh đệm), não (u tế bào hình sao, u nguyên tủy bào, u thần kinh đệm, u màng não thất, u tế bào mầm tinh (u tuyến tùng pinealoma), u nguyên bào thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, u tế bào thần kinh đệm ít gai, u tế bào Schwann, u nguyên bào võng mạc, khối u bẩm sinh) và tủy sống (u sợi thần kinh, u màng não, u thần kinh đệm, sacôm), cũng như u nguyên bào thần kinh và bệnh Lhermitte-Duclos. Các dạng ung thư hệ thần kinh lấy làm ví dụ cũng bao gồm các khối u ngoại bì thần kinh và các khối u tuyến tùng.

Các dạng ung thư phụ khoa lấy làm ví dụ bao gồm ung thư tử cung (ung thư biểu mô nội mạc tử cung), cổ tử cung (ung thư biểu mô cổ tử cung, loạn sản cổ tử cung tiền khối u), buồng trứng (ung thư biểu mô buồng trứng (ung thư biểu mô tuyến thanh dịch, ung thư biểu mô tuyến niêm dịch, ung thư biểu mô chưa phân loại), khối u tế bào hạt vỏ, khối u tế bào Sertoli-Leydig, u loạn phát tế bào mầm, u quái ác tính), âm hộ (ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô trong biểu mô, ung thư biểu mô tuyến, sacôm xơ, u hắc sắc tố), âm đạo (ung thư biểu mô tế bào trong, ung thư biểu mô tế bào vảy, sacôm hình

chùm (sacôm cơ vân phôi) và ống dẫn trứng (ung thư biểu mô). Các dạng ung thư hệ thần kinh lấy làm ví dụ cũng bao gồm các khối u ngoại bì thần kinh và các khối u tuyến tùng.

Các dạng ung thư da lấy làm ví dụ bao gồm u hắc sắc tố, ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư biểu mô tế bào vảy, sacôm Kaposi, ung thư da tế bào Merkel, nốt ruồi loạn sản nevi, u mỡ, u mạch, u xơ da, và sẹo lồi. Theo một số phương án, các bệnh và chỉ định bệnh có thể điều trị được bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh hồng cầu hình liềm (ví dụ, thiếu máu hồng cầu hình liềm), ung thư vú bộ ba âm tính (TNBC), hội chứng loạn sản tủy, ung thư tinh hoàn, ung thư ống mật, ung thư thực quản và ung thư biểu mô đường niệu.

Các dạng ung thư ở đầu và cổ lấy làm ví dụ bao gồm u nguyên bào thần kinh đệm, u hắc sắc tố, sacôm cơ vân, sacom lymphô, sacôm xương, ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô tuyến, ung thư miệng, ung thư thanh quản, ung thư mũi hầu, ung thư mũi và ung thư cạnh mũi, ung thư tuyến giáp và tuyến cận giáp. Các dạng ung thư ở đầu và cổ lấy làm ví dụ cũng bao gồm khối u ở mắt, khối u ở môi và miệng và ung thư đầu và cổ tế bào vảy.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể hữu ích trong việc ức chế sự di căn của khối u. Theo một số phương án, các hợp chất được đề cập trong bản mô tả này có thể được sử dụng để điều trị các khối u sản xuất PGE2 (ví dụ, các khối u biểu hiện quá mức Cox-2) và/hoặc adenosin (các khối u biểu hiện quá mức CD73 và CD39). Sự biểu hiện quá mức Cox-2 đã được phát hiện trong một số khối u, chẳng hạn như ung thư kết trực tràng, ung thư vú, ung thư tuyến tụy và ung thư phổi, trong trường hợp nó có tương quan với tiên lượng xấu. Sự biểu hiện quá mức của COX-2 đã được báo cáo trong các mô hình ung thư máu như RAJI (u lymphô Burkitt) và U937 (bệnh bạch cầu cấp tính tiền bạch cầu đơn nhân) cũng như trong nguyên bào của bệnh nhân. CD73 được điều hòa tăng trong nhiều dạng ung thư biểu mô khác nhau ở người bao gồm ung thư ruột kết, phổi, tuyến tụy và buồng trứng. Điều quan trọng là, các mức biểu hiện cao hơn của CD73 có liên quan đến sự tân tạo mạch, xâm lấn và di căn của khối u và với thời gian sống sót của bệnh nhân ngắn hơn trong khi mắc ung thư vú.

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

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu điều trị bệnh" dùng để chỉ lượng hợp chất hoạt tính hoặc dược chất tạo ra phản ứng sinh học hoặc y học trong mô, toàn thân, động vật, cá thể hoặc người mà được nhà nghiên cứu, bác sỹ thú ý, bác sỹ y khoa hoặc bác sỹ lâm sàng khác tìm kiếm.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "điều trị" hoặc "việc điều trị" dùng để chỉ một hoặc nhiều tác dụng (1) ức chế bệnh; ví dụ, ức chế bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá thể bị hoặc có biểu hiện bệnh lý hoặc có triệu chứng bệnh, tình trạng hoặc rối loạn (tức là, ngăn cản sự phát triển thêm của bệnh lý và/hoặc triệu chứng bệnh); và (2) cải thiện bệnh; ví dụ, làm thuyên giảm bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá thể bị hoặc có biểu hiện bệnh lý hoặc có triệu chứng bệnh, tình trạng hoặc rối loạn (tức là, đảo ngược tình trạng bệnh lý và/hoặc triệu chứng bệnh) như làm giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "tiếp xúc" dùng để chỉ việc mang các hợp chất được chỉ định cùng với nhau trong hệ *in vitro* hoặc hệ *in vivo* sao cho chúng đủ gần về mặt vật lý để tương tác.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có hữu ích trong việc ngăn ngừa hoặc giảm nguy cơ phát triển các bệnh bất kỳ được đề cập đến trong bản mô tả này; ví dụ, ngăn ngừa hoặc giảm nguy cơ phát triển bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá thể có khả năng mắc bệnh, tình trạng hoặc rối loạn nhưng bị hoặc có biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng bệnh.

Các liệu pháp kết hợp

Một hoặc nhiều tác nhân dược hoặc phương pháp điều trị bổ sung ví dụ như tác nhân chống virut, chất hóa trị liệu hoặc các chất chống ung thư khác, chất tăng cường miễn dịch, chất ức chế miễn dịch, phóng xạ, vắc-xin chống khối u và chống virut, liệu pháp xytokin (ví dụ, IL2, GM-CSF, v.v.), và/hoặc chất ức chế kinaza tyrosin có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này để điều trị các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến ALK2, hoặc các bệnh hoặc tình trạng như được mô tả ở đây. Các tác nhân có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế dưới dạng bào chế duy nhất, hoặc các tác nhân có thể được sử dụng đồng thời hoặc tuần tự dưới dạng các dạng bào chế riêng biệt.

I. Các liệu pháp điểm kiểm soát miễn dịch

Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch để điều trị ung thư như được mô tả trong bản mô tả này. Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch. Các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch ví dụ bao gồm chất ức chế chống lại các phân tử điểm kiểm soát miễn dịch như CD20, CD28, CD39, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gama, TAM, arginaza, CD137 (cũng được gọi là 4-1BB), ICOS, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, TIGIT, PD-1, PD-L1 và PD-L2. Theo một số phương án, phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là phân tử điểm kiểm soát kích thích được chọn từ CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR và CD137. Theo một số phương án, phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là phân tử điểm kiểm soát ức chế được chọn từ A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT, và VISTA. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế được đề cập đến trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân được chọn từ chất ức chế KIR, chất ức chế TIGIT, chất ức chế LAIR1, chất ức chế CD160, chất ức chế 2B4 và chất ức chế TGFR beta.

Theo một số phương án, các hợp chất được đề cập đến trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất chủ vận của các phân tử điểm kiểm soát miễn dịch, ví dụ, OX40, CD27, GITR, và CD137 (cũng được gọi là 4-1BB).

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

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế PD-1, ví dụ, kháng thể đơn dòng kháng PD1. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD1 là nivolumab, pembrolizumab (cũng được gọi là MK-3475), durvalumab (Imfinzi®), pidilizumab, SHR-1210, PDR001, MGA012, PDR001, AB122, hoặc AMP-224. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD1 là nivolumab hoặc pembrolizumab. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD1 là pembrolizumab. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD1 là MGA012. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD1 là SHR-1210. (Các) chất chống ung thư bao gồm các liệu pháp kháng thể như 4-1BB (ví dụ urelumab, utomilumab). Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD1 là ipilumimab.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với INCB086550.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là kháng thể kháng PD1, kháng thể kháng PD-L1 phân tử nhỏ, hoặc kháng thể kháng CTLA-4. Theo một số phương án, chất ức chế PD-L1 phân tử nhỏ có giá trị IC_{50} nhỏ hơn 1 μM, nhỏ hơn 100 nM, nhỏ hơn 10 nM hoặc nhỏ hơn 1 nM trong thử nghiệm PD-L1 được mô tả trong Công bố Patent Mỹ các số US 20170107216, US 20170145025, US 20170174671, US 20170174679, US 20170320875, US 20170342060, US 20170362253, US 20180016260, US 20180057486, US 20180177784, US 20180177870, US 20180179179, US 20180179197, US 20180179201, và US 20180179202, mỗi tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

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

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

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

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế CTLA-4, ví dụ, kháng thể kháng CTLA-4. Theo một số phương án, kháng thể kháng CTLA-4 là ipilimumab, tremelimumab, AGEN1884, hoặc CP-675,206.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế CSF1R, ví dụ, kháng thể kháng CSF1R. Theo một số phương án, kháng thể kháng CSF1R là IMC-CS4 hoặc RG7155.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế LAG3, ví dụ, kháng thể kháng LAG3. Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG3 là BMS-986016, LAG525, IMP321, GSK2831781, hoặc INCAGN2385.

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

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

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất chủ vận OX40, ví dụ, kháng thể chủ vận OX40 hoặc protein dung hợp OX40L. Theo một số phương án, kháng thể kháng OX40 là MEDI0562, MEDI6469, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998, hoặc BMS-986178. Theo một số phương án, protein dung hợp OX40L là MEDI6383.

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

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

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế enzym chuyển hóa. Theo một số phương án, chất ức chế enzym chuyển hóa là chất ức chế IDO1, TDO, hoặc arginaza. Các ví dụ về chất ức chế IDO1 bao gồm epacadostat, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 và LY338196. Ví dụ về chất ức chế arginaza là CB-1158.

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

II. Các liệu pháp ung thư

Sự sống sót và tiến triển của tế bào ung thư có thể bị tác động bởi nhiều con đường tín hiệu. Vì vậy, sẽ thật hữu ích nếu kết hợp các chất ức chế enzym/protein/thụ thể khác nhau, biểu hiện sự ưu tiên khác nhau trong các đích mà chúng điều hòa các hoạt tính của, để điều trị các tình trạng như vậy. Ví dụ về các tác nhân mà có thể được cho kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm chất ức chế con đường PI3K-AKT-mTOR, chất ức

chế con đường Raf-MAPK, chất ức chế con đường JAK-STAT, chất ức chế con đường beta catenin, chất ức chế con đường notch, chất ức chế con đường hedgehog, chất ức chế các kinaza Pim, và chất ức chế các chaperon protein và sự tiến triển chu kỳ tế bào. Việc hướng đích nhiều hơn một con đường truyền tín hiệu (hoặc nhiều hơn một phân tử sinh học tham gia vào con đường tín hiệu nhất định) có thể làm giảm khả năng kháng thuốc phát sinh trong quần thể tế bào và/hoặc giảm độc tính của phương pháp điều trị.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế enzym/protein/chất chủ vận để điều trị bệnh, như ung thư. Các ví dụ về ung thư bao gồm khối u rắn và khối u lỏng, như ung thư máu. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được cho kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế các kinaza dưới đây để điều trị ung thư: Akt1, Akt2, Akt3, TGF-βR, Pim, PKA, PKG, PKC, CaM-kinaza, phosphorylaza kinaza, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGFαR, PDGFβR, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, HPK, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, và B-Raf. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được cho kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế dưới đây để điều trị ung thư. Các ví dụ không giới hạn phạm vi sáng chế về chất ức chế mà có thể được cho kết hợp với các hợp chất theo sáng chế để điều trị ung thư bao gồm chất ức chế FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 hoặc FGFR4, ví dụ, AZD4547, BAY1187982, ARQ087, BGJ398, BIBF1120, TKI258, lucitanib, dovitinib, TAS-120, JNJ-42756493, Debio1347, INCB54828, INCB62079 và INCB63904), chất ức chế JAK (JAK1 và/hoặc JAK2, ví dụ, ruxolitinib, baricitinib hoặc INCB39110), chất ức chế IDO (ví dụ, epacadostat và NLG919), chất ức chế LSD1 (ví dụ, GSK2979552, INCB59872 và INCB60003), chất ức chế TDO, chất ức chế PI3K-delta (ví dụ, INCB50797 và INCB50465), chất ức chế PI3K-gama như chất ức chế chọn lọc PI3K-gama, chất ức chế CSF1R (ví dụ, PLX3397 và LY3022855), các kinaza tyrosin thụ thể TAM (Tyro-3, Axl, và Mer), chất ức chế tạo mạch, chất ức chế thụ thể interleukin, các chất ức chế các thành viên của họ protein chứa miền bromo và đầu tận cùng tiếp nối (ví dụ, chất ức chế protein chứa miền bromo hoặc chất ức chế BET như OTX015, CPI-0610, INCB54329 và INCB57643) và chất đối kháng thụ thể adenosin hoặc các dạng kết hợp của các chất này. Chất ức chế HDAC như panobinostat và vorinostat. Chất ức chế c-Met như onartumzumab, tivantnib, và INC-

280. Chất ức chế BTK như ibrutinib. Chất ức chế mTOR như rapamyxin, sirolimus, temsirolimus, và everolimus. Chất ức chế Raf, như vemurafenib và dabrafenib. Chất ức chế MEK như trametinib, selumetinib và GDC-0973. Chất ức chế Hsp90 (ví dụ, tanespimyxin), các kinaza phụ thuộc xyclin (ví dụ, palbociclib), PARP (ví dụ, olaparib) và kinaza Pim (LGH447, INCB053914 và SGI-1776) cũng có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được cho kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế JAK (JAK1 và/hoặc JAK2, ví dụ, ruxolitinib, baricitinib hoặc INCB39110). Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được cho kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế JAK (JAK1 và/hoặc JAK2, ví dụ, ruxolitinib, baricitinib hoặc INCB39110) để điều trị các dạng ung thư như các bệnh tăng sinh tủy xương. Ví dụ, bệnh tăng sinh tủy xương là xơ hóa tủy xương. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được cho kết hợp với ruxolitinib, hoặc muối dược dụng của nó. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được cho kết hợp với ruxolitinib, hoặc muối dược dụng của nó, để điều trị bệnh tăng sinh tủy xương như xơ hóa tủy xương.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân để điều trị các bệnh như bệnh ung thư. Theo một số phương án, tác nhân này là tác nhân alkyl hóa, chất ức chế proteasom, corticosteroit, hoặc tác nhân điều hòa miễn dịch. Các ví dụ về tác nhân alkyl hóa bao gồm bendamustin, mù tạc nitơ, các dẫn xuất etylenimin, alkyl sulfonat, nitrosoure và triazen, mù tạc uraxil, chlormethin, xyclophosphamit (CytoxanTM), ifosfamit, melphalan, chlorambuxil, pipobroman, trietylen-melamin, trietylenthiophosphoramin, busulfan, carmustin, lomustin, streptozocin, dacarbazin, và temozolomit. Theo một số phương án, chất ức chế proteasom là carfilzomib. Theo một số phương án, corticosteroit là dexamethason (DEX). Theo một số phương án, tác nhân điều hòa miễn dịch là lenalidomit (LEN) hoặc pomalidomit (POM).

Các hợp chất theo sáng chế có thể còn được sử dụng kết hợp với các phương pháp khác để điều trị bệnh ung thư, ví dụ bằng hóa trị liệu, xạ trị, liệu pháp nhắm đích khối u, liệu pháp phụ trợ, liệu pháp miễn dịch và phẫu thuật. Các ví dụ về liệu pháp miễn dịch bao gồm liệu pháp điều trị xytokin (ví dụ, liệu pháp interferon, GM-CSF, G-CSF, IL-2), liệu pháp miễn dịch CRS-207, vắc-xin ung thư, kháng thể đơn dòng, liệu pháp chuyển tế

bào T nuôi, điều trị bằng tế bào T CAR (thụ thể kháng nguyên thể khảm) dùng làm chất tăng cường phản ứng hoạt hóa tế bào T, liệu pháp virut ly giải tế bào ung thư và các phân tử nhỏ điều hòa miễn dịch, bao gồm thalidomit hoặc chất ức chế JAK1/2 và các chất tương tự. Các hợp chất có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều thuốc chống ung thư, như các thuốc hóa trị. Ví dụ về các thuốc hóa trị bao gồm thuốc bất kỳ trong số các thuốc sau: abarelix, abirateron, afatinib, aflibercept, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, allopurinol, altretamin, amsacrin, anastrozol, aphidicolon, arsenic trioxit, asparaginaza, axitinib, azaxitidin, bevaxizumab, bexaroten, barixitinib, bicalutamit, bleomyxin, bortezombi, bortezomib, brivanib, buparlisib, busulfan để tiêm tĩnh mạch, busulfan dùng theo đường miệng, calusteron, camptosar, capecitabin, carboplatin, carmustin, cediranib, cetuximab, chlorambuxil, cisplatin, cladribin, clofarabin, crizotinib, xyclophosphamit, xytarabin, dacarbazin, dacomitinib, dactinomyxin, dalteparin natri, dasatinib, daunorubixin, dexitabin, degarelix, denileukin, denileukin diftitox, deoxycoformyxin, dexrazoxan, docetaxel, doxorubixin, droloxafin, dromostanolon propionat, eculizumab, enzalutamit, epidophyllotoxin, epirubixin, epothilon, erlotinib, estramustin, etopozit phosphat, etoposit, exemestan, fentanyl xitrat, filgrastim, floxuridin, fludarabin, flouraxil, flutamit, fulvestrant, gefitinib, gemxitabin, gemtuzumab ozogamixin, goserelin axetat, histrelin axetat, ibritumomab tiuxetan, idarubixin, idelalisib, ifosfamit, imatinib mesylat, interferon alfa 2a, irinotecan, lapatinib ditosylat, lenalidomit, letrozol, leucovorin, leuprolit axetat, levamisol, lomustin, meclorethamin, megestrol axetat, melphalan, mercaptopurin, methotrexat, methoxsalen, mithramyxin, mitomyxin C, mitotan, mitoxantron, nandrolon phenpropionat, navelben, necitumumab, nelarabin, neratinib, nilotinib, nilutamit, nofetumomab, oserelin, oxaliplatin, paclitaxel, pamidronat, panitumumab, pazopanib, pegaspargaza, pegfilgrastim, dinatri được pemetrex hóa, pentostatin, pilaralisib pipobroman, plicamyxin, ponatinib, porfimer, prednison, procarbazin, quinacrin, ranibizumab, rasburicaza, regorafenib, reloxafin, revlimid, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, streptozoxin, sunitinib, sunitinib maleat, tamoxifen, tegafur, temozolomit, teniposit, testolacton, thalidomit, thioguanin, thiotepa, topotecan, toremifen, tositumomab, trastuzumab, tretinoin, triptorelin, mù tạc uraxil, valrubixin vandetanib, vinblastin, vincristin, vindesin, vinorelbin, vorinostat và zoledronat.

(Các) chất tác nhân chống ung thư khác bao gồm cả các liệu pháp kháng thể như trastuzumab (Herceptin), các kháng thể với các phân tử đồng kích thích như CTLA-4 (ví dụ, ipilimumab hoặc tremelimumab), 4-1BB, các kháng thể với PD-1 và PD-L1, hoặc các kháng thể với xytokin (IL-10, TGF-β, v.v.). Các ví dụ về các kháng thể với PD-1 và/hoặc PD-L1 mà có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế để điều trị các bệnh ung thư hoặc các bệnh truyền nhiễm như các bệnh truyền nhiễm virut, vi khuẩn, nấm và ký sinh trùng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nivolumab, pembrolizumab, MPDL3280A, MEDI-4736 và SHR-1210.

Các chất chống ung thư khác bao gồm chất ức chế kinaza liên quan đến rối loạn tăng sinh tế bào. Các kinaza này bao gồm nhưng không được giới hạn ở Aurora-A, CDK1, CDK2, CDK3, CDK5, CDK7, CDK8, CDK9, các kinaza thụ thể ephrin, CHK1, CHK2, SRC, Yes, Fyn, Lck, Fer, Fes, Syk, Itk, Bmx, GSK3, JNK, PAK1, PAK2, PAK3, PAK4, PDK1, PKA, PKC, Rsk và SGK.

Các chất chống ung thư khác bao gồm chất phong bế quá trình di cư tế bào miễn dịch như các chất đối kháng thụ thể chemokin bao gồm CCR2 và CCR4.

Các hợp chất theo sáng chế có thể còn được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân kháng viêm, steroit, chất ức chế miễn dịch hoặc kháng thể trị liệu. Các steroit bao gồm nhưng không giới hạn ở 17 alpha-ethinylestradiol, dietylstilbestrol, testosteron, prednison, fluoxymesteron, metylprednisolon, metyltestosteron, prednisolon, triamcinolon, clotrianisen, hydroxyprogesteron, aminoglutethimit, và medroxyprogesteronaxetat.

Các hợp chất theo sáng chế có thể còn được sử dụng kết hợp với lonafarnib (SCH6636), tipifarnib (R115777), L778123, BMS 214662, tezacitabin (MDL 101731), Sml1, triapin, didox, trimidox và amidox.

Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, có thể được kết hợp với một chất sinh miễn dịch khác, như các tế bào ung thư, các kháng nguyên khối u tinh sạch (bao gồm các phân tử hydrat cacbon, peptit, và protein tái tổ hợp), các tế bào, các tế bào được chuyển nhiễm với các gen mã hóa các xytokin kích thích miễn dịch. Các ví dụ không giới hạn sáng chế về các vắc-xin khối u mà có thể được sử dụng bao gồm các peptit của kháng nguyên u hắc sắc tố, như các peptit gp100, các kháng nguyên MAGE, Trp-2, MARTI và/hoặc tyrosinaza, hoặc các tế bào khối u được chuyển nhiễm để biểu hiện xytokin GM-CSF.

Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với phác đồ tiêm chủng vắc-xin để điều trị ung thư. Theo một số phương án, các tế bào khối u được tải nạp để biểu hiện GM-CSF. Theo một số phương án, các vắc-xin khối u bao gồm các protein từ các virut liên quan đến bệnh ung thư ở người như Virut Papilloma ở người (HPV), Virut viêm gan (HBV và HCV) và Virut gây bệnh Herpes Sacôm thể Kaposi (KHSV). Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với kháng nguyên đặc hiệu với khối u như các protein sốc nhiệt được phân lập từ chính phần mô của khối u. Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được kết hợp với liệu pháp gây miễn dịch các tế bào đuôi gai để kích hoạt các đáp ứng chống khối u hiệu nghiệm.

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

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với liệu pháp cấy ghép tủy xương để điều trị nhiều dạng khối u của các tế bào gốc tạo huyết.

Các chất kháng virut thích hợp được dự kiến để sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm chất ức chế transcriptaza ngược nucleozit và nucleotit (NRTI), chất ức chế transcriptaza không nucleozit (NNRTI), chất ức chế proteaza và các thuốc kháng virut khác.

NRTI thích hợp ví dụ bao gồm zidovudin (AZT); didanosin (ddl); zalcitabin (ddC); stavudin (d4T); lamivudin (3TC); abacavir (1592U89); adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA]; lobucavir (BMS-180194); BCH-10652; emitricitabin [(-)-FTC]; beta-L-FD4 (cũng được gọi là beta-L-D4C và có tên là beta-L-2', 3'-dicleoxy-5-flo-xytiden); DAPD, ((-)-beta-D-2,6,-diamino-purin dioxolan); và lodenosin (FddA). NNRTI thích hợp điển hình bao gồm nevirapin (BI-RG-587); delaviradin (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(etoxy-metyl)-5-(1-metyletyl)-6-(phenylmetyl)-(2,4(1H,3H)-pyrimidindion); và (+)-calanolit A (NSC-675451) và B. Chất ức chế proteaza thích hợp điển hình bao gồm saquinavir (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639); nelfnavir (AG-1343); amprenavir (141W94); lasinavir (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; và AG-1 549.

Các chất kháng virut khác bao gồm hydroxyure, ribavirin, IL-2, IL-12, pentafusit và Yissum Project No.11607.

Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được kết hợp với hoặc theo thứ tự với các tác nhân khác chống lại các kinaza của thụ thể màng, đặc biệt đối với những bệnh nhân đã phát triển tình trạng kháng liệu pháp nhắm đích nguyên phát hoặc mắc phải. Các tác nhân điều trị này bao gồm các chất ức chế hoặc các kháng thể kháng EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1, hoặc Flt-3 và kháng các protein kinaza dung hợp liên quan đến ung thư như Bcr-Abl và EML4-Alk. Các chất ức chế chống lại EGFR bao gồm gefitinib và erlotinib, và các chất ức chế chống lại EGFR/Her2 bao gồm nhưng không giới hạn ở dacomitinib, afatinib, lapitinib và neratinib. Các kháng thể kháng EGFR bao gồm nhưng không giới hạn ở cetuximab, panitumumab và neitumumab. Các chất ức chế c-Met có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này. Các chất này bao gồm onartumzumab, tivantnib và INC-280. Các tác nhân chống lại Abl (hoặc Bcr-Abl) bao gồm imatinib, dasatinib, nilotinib và ponatinib và các tác nhân chống lại Alk (hoặc EML4-ALK) bao gồm crizotinib.

Các chất ức chế tạo mạch có thể có hiệu quả ở một số khối u khi kết hợp với các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này. Các chất này bao gồm các kháng thể kháng VEGF hoặc VEGFR hoặc chất ức chế kinaza của VEGFR. Các kháng thể hoặc các protein điều trị khác chống lại VEGF bao gồm bevacizumab và aflibercept. Các chất ức chế kinaza VEGFR và các chất ức chế chống tạo mạch khác bao gồm nhưng không giới hạn ở sunitinib, sorafenib, axitinib, cediranib, pazopanib, regorafenib, brivanib, và vandetanib.

Sự hoạt hóa các con đường tín hiệu nội bào thường gặp trong ung thư và các tác nhân nhắm đích vào các thành phần của các con đường này đã được kết hợp với các tác nhân nhắm đích thụ thể để nâng cao hiệu quả và giảm tình trạng kháng liệu pháp. Ví dụ về các tác nhân mà có thể được kết hợp với các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này bao gồm chất ức chế con đường PI3K-AKT-mTOR, chất ức chế con đường Raf-MAPK, chất ức chế con đường JAK-STAT và chất ức chế chaperon protein và sự tiến triển của chu kỳ tế bào.

Các tác nhân chống lại kinaza PI3 bao gồm nhưng không giới hạn ở topilaralisib, idelalisib, buparlisib. Các chất ức chế của mTOR như rapamyxin, sirolimus, temsirolimus, và everolimus có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế. Các ví

dụ thích hợp khác bao gồm nhưng không giới hạn ở vemurafenib và dabrafenib (các chất ức chế Raf) và trametinib, selumetinib và GDC-0973 (các chất ức chế MEK). Các chất ức chế của một hoặc nhiều JAK (ví dụ, ruxolitinib, baricitinib, tofacitinib), Hsp90 (ví dụ, tanespimyxin), kinaza phụ thuộc vào xyclin (ví dụ, palbociclib), các HDAC (ví dụ, panobinostat), PARP (ví dụ, olaparib), và các proteasom (ví dụ, bortezomib, carfilzomib) có thể được kết hợp với các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, chất ức chế JAK là chọn lọc đối với JAK1 so với JAK2 và JAK3.

Các tác nhân thích hợp khác để sử dụng kết hợp với các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này bao gồm các dạng kết hợp hóa trị liệu như các chùm vạch đôi nền palatin được sử dụng trong ung thư phổi và các khối u rắn khác (cisplatin hoặc carboplatin cộng gemcitabin; cisplatin hoặc carboplatin cộng docetaxel; cisplatin hoặc carboplatin cộng paclitaxel; cisplatin hoặc carboplatin cộng pemetrexed) hoặc gemxitabin cộng với các hạt liên kết paclitaxel (Abraxane®).

Các chất hóa trị liệu thích hợp hoặc các chất chống ung thư khác bao gồm, ví dụ, các chất alkyl hóa (bao gồm nhưng không giới hạn ở mù tạc nitơ, các dẫn xuất etylenimin, các alkyl sulfonat, nitrosoure và triazen) như mù tạc uracil, chlormethin, xyclophosphamit (Cytoxan™), ifosfamit, melphalan, chlorambucil, pipobroman, triethylen-melamin, triethylenthiophosphoramin, busulfan, carmustin, lomustin, streptozocin, dacarbazin, và temozolomit.

Các tác nhân thích hợp khác để sử dụng kết hợp với các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này bao gồm các steroit bao gồm 17 alpha-ethinylestradiol, diethylstilbestrol, testosteron, prednison, fluoxymesteron, methylprednisolon, methyltestosteron, prednisolon, triamcinolon, chlorotrianisen, hydroxyprogesteron, aminoglutethimit, và medroxyprogesteronaxetat.

Các tác nhân thích hợp khác để sử dụng kết hợp với các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này bao gồm: dacarbazin (DTIC), tùy ý, cùng với các thuốc hóa trị liệu khác như carmustin (BCNU) và cisplatin; "phác đồ điều trị Dartmouth" mà bao gồm DTIC, BCNU, cisplatin và tamoxifen; tổ hợp cisplatin, vinblastin, và DTIC; hoặc temozolomit. Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này cũng có thể được kết hợp với các thuốc trị liệu miễn dịch, bao gồm các xytokin như interferon alpha, interleukin 2 và các chất ức chế yếu tố hoại tử khối u (TNF).

Các chất hóa trị liệu thích hợp hoặc các chất chống ung thư khác bao gồm, ví dụ, chất chống chuyển hóa (bao gồm nhưng không giới hạn, chất đối kháng axit folic, chất tương tự pyrimidin, chất tương tự purin và chất ức chế adenosin deaminaza) như methotrexat, 5-florouraxil, floxuridin, cytarabin, 6-mercaptopurin, 6-thioguanin, fludarabin phosphat, pentostatin, và gemxitabin.

Các chất hóa trị liệu thích hợp hoặc các chất chống ung thư khác còn bao gồm, ví dụ, các sản phẩm tự nhiên nhất định và các dẫn xuất của chúng (ví dụ, vinca alkaloit, kháng sinh chống u, enzym, các lymphokin và epipodophyllotoxin) như vinblastin, vincristin, vindesin, bleomyxin, dactinomyxin, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin, ara-C, paclitaxel (TAXOL^{TM}), mithramyxin, deoxycoformyxin, mitomyxin-C, L-asparaginaza, các interferon (cụ thể là IFN-a), etopozit, và tenipozit.

Các tác nhân gây độc tế bào khác bao gồm navelben, CPT-11, anastrazol, letrazol, capecitabin, reloxafin, xyclophosphamit, ifosamit, và droloxafin.

Cũng thích hợp là các tác nhân gây độc tế bào như creophyllotoxin; enzym chống ung thư; chất ức chế topoisomeraza; procarbazin; mitoxantron; phức hợp phối trí platin như cis-platin và carboplatin; chất cải biến đáp ứng sinh học; chất ức chế sinh trưởng; các tác nhân điều trị kháng nội tiết tố; leucovorin; tegafur; và các yếu tố tăng trưởng tạo máu.

(Các) chất chống ung thư khác bao gồm các liệu pháp kháng thể như trastuzumab (Herceptin), các kháng thể kháng các phân tử đồng kích thích như các kháng thể CTLA-4, 4-1BB, PD-L1 và PD-1, hoặc các kháng thể kháng xytokin (IL-10, TGF-β, v.v.).

Các chất chống ung thư khác cũng bao gồm những chất phong bế sự di chuyển của tế bào miễn dịch như các chất đối kháng với các thụ thể chemokin, bao gồm CCR2 và CCR4.

Các chất chống ung thư khác cũng bao gồm những chất tăng cường hệ miễn dịch như chất bổ trợ hoặc chuyển tế bào T nuôi.

Các vắc-xin chống ung thư bao gồm tế bào đuôi gai, peptit tổng hợp, vắc-xin ADN và virut tái tổ hợp. Theo một số phương án, vắc-xin khối u bao gồm các protein từ các virut liên quan đến ung thư ở người như virut u nhú ở người (HPV), virut viêm gan (HBV và HCV) và virut Herpes gây bệnh u sacôm Kaposi (KHSV). Các ví dụ không giới hạn về vắc-xin khối u có thể được sử dụng bao gồm các peptit của kháng nguyên u hắc

sắc tố, như peptit của gp100, kháng nguyên MAGE, Trp-2, MARTI và/hoặc tyrosinaza, hoặc các tế bào khối u được chuyển nhiễm để biểu hiện xytokin GM-CSF.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với liệu pháp cấy ghép tủy xương để điều trị nhiều dạng khối u của các tế bào gốc tạo huyết.

Các phương pháp để sử dụng an toàn và hiệu quả hầu hết các tác nhân hóa trị liệu này đã được những người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Ngoài ra, việc sử dụng chúng được mô tả trong tài liệu tiêu chuẩn. Ví dụ, việc sử dụng nhiều tác nhân hóa trị liệu được mô tả trong "Physicians' Desk Reference" (PDR, ví dụ, 1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ), tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Khi cho bệnh nhân sử dụng nhiều hơn một dược chất, các dược chất này có thể được sử dụng một cách đồng thời, riêng rẽ, tuần tự, hoặc ở dạng kết hợp (ví dụ, đối với nhiều hơn hai dược chất).

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với INCB086550.

Công thức chế phẩm, dạng liều và đường sử dụng

Khi được sử dụng làm dược phẩm, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng các chế phẩm dược. Vì vậy sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa hợp chất có Công thức (I), hoặc công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của sáng chế, và ít nhất một tá dược hoặc chất mang dược dụng. Các chế phẩm này có thể bao gồm hợp chất được mô tả trong bản mô tả này và một hoặc nhiều tác nhân trị liệu thứ hai như được mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ, tác nhân trị liệu thứ hai là chất ức chế JAK như ruxolitinib. Các chế phẩm này có thể được điều chế theo cách đã biết rõ trong lĩnh vực dược phẩm, và có thể được sử dụng theo nhiều con đường khác nhau, tùy thuộc vào việc cần phải điều trị khu trú hay toàn thân và tùy thuộc vào vùng cần được điều trị. Đường sử dụng có thể là dùng tại chỗ (bao gồm qua da, biểu bì, mắt và vào màng nhầy bao gồm cung cấp trong mũi, âm đạo và trực tràng), đường phổi (ví dụ, bằng cách xông hít hoặc bơm thuốc bột hoặc khí dung, bao gồm bằng máy xông khí dung; trong khí quản hoặc trong mũi), đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Việc sử

dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm đường tiêm hoặc truyền vào tĩnh mạch, vào động mạch, dưới da, trong màng bụng, trong cơ; hoặc dùng trong sọ, ví dụ, nội tủy mạc hoặc trong não thất. Việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa có thể là ở dạng một liều bolus duy nhất, hoặc có thể là, ví dụ, bằng cách bơm dịch truyền liên tục. Các chế phẩm dược và các công thức chế phẩm để sử dụng tại chỗ có thể bao gồm miếng dán qua da, thuốc mỡ, thuốc nước, thuốc kem, thuốc dạng gel, thuốc nhỏ, thuốc đạn, thuốc xịt, chất lỏng và bột. Các chất mang dược phẩm thông thường, chất nền chứa nước, bột hoặc dầu, các chất làm đặc và các chất tương tự có thể cần thiết hoặc mong muốn.

Sáng chế cũng bao gồm các chế phẩm dược mà chứa, với vai trò là thành phần hoạt tính, hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của chúng, kết hợp với một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang dược dụng. Theo một số phương án, chế phẩm này thích hợp để sử dụng tại chỗ. Để bào chế các chế phẩm theo sáng chế, thành phần hoạt tính thường được trộn với tá dược, được pha loãng với tá dược hoặc được bao kín trong chất mang dưới dạng, ví dụ, viên nang, gói nhỏ, giấy hoặc các vật chứa khác. Khi tá dược được sử dụng làm chất pha loãng, nó có thể là một vật liệu rắn, bán rắn, hoặc lỏng, hoạt động như một chất dẫn thuốc, chất mang hoặc môi trường cho thành phần hoạt tính. Như vậy, các chế phẩm này có thể ở dưới dạng viên nén, viên tròn nhỏ, bột, viên ngậm hình thoi, viên nhện, gói nhỏ, cồn ngọt, hỗn dịch, nhũ dịch, dung dịch, xi-rô, khí dung (dạng chất rắn hoặc trong môi trường lỏng), thuốc mỡ có chứa, ví dụ, tối đa 10% theo khối lượng hợp chất hoạt tính, viên nang gelatin mềm và cứng, thuốc đạn, dung dịch tiêm vô trùng và bột đóng gói vô trùng.

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

Các hợp chất theo sáng chế có thể được nghiền bằng cách sử dụng các quy trình nghiền đã biết như nghiền ướt để có được kích thước hạt thích hợp cho sự tạo viên nén và cho các loại công thức chế phẩm. Các chế phẩm nghiền mịn (hạt cỡ nano) của các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các quy trình đã được biết trong lĩnh vực này, xem ví dụ công bố đơn quốc tế số WO 2002/000196.

Một số ví dụ về các tá dược thích hợp bao gồm lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, tinh bột, gôm acacia, canxi phosphat, alginat, nhựa tragacan, gelatin, canxi silicat, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrolidon, xenluloza, nước, si-rô và metyl xenluloza. Các chế phẩm này có thể còn bao gồm: các chất bôi trơn như bột talc, magie stearat và dầu khoáng; chất làm ướt; chất nhũ hoá và chất tạo hỗn dịch; chất bảo quản như metyl- và propylhydroxy-benzoat; chất làm ngọt; và các chất tạo hương vị. Các chế phẩm theo sáng chế có thể được điều chế để tạo ra sự giải phóng nhanh, chậm hoặc trì hoãn thành phần hoạt tính sau khi cho bệnh nhân dùng bằng cách sử dụng quy trình được biết trong lĩnh vực này.

Theo một số phương án, chế phẩm dược chứa xenluloza vi tinh thể được silicat hóa (SMCC) và ít nhất một hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một số phương án, xenluloza vi tinh thể được silicat hóa này chứa khoảng 98% xenluloza vi tinh thể và khoảng 2% silic dioxit khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm này là chế phẩm phóng thích chậm chứa ít nhất một hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của chúng, và ít nhất một tá dược hoặc chất mang dược dụng. Theo một số phương án, dược phẩm này bao gồm ít nhất một hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của chúng, và ít nhất một thành phần được chọn từ xenluloza vi tinh thể, lactoza monohydrat, hydroxypropyl metylxenluloza và polyetylen oxit. Theo một số phương án, dược phẩm này bao gồm ít nhất một hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của chúng, và xenluloza vi tinh thể, lactoza monohydrat và hydroxypropyl metylxenluloza. Theo một số phương án, dược phẩm này bao gồm ít nhất một hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của chúng, và xenluloza vi tinh thể, lactoza monohydrat và polyetylen oxit. Theo một số phương án, dược phẩm này còn bao gồm magie stearat hoặc silic dioxit. Theo một số phương án, xenluloza vi tinh thể là Avicel PH102™. Theo một số phương án, lactoza monohydrat là Fast-flo 316™. Theo một số phương án, hydroxypropyl metylxenluloza là hydroxypropyl metylxenluloza 2208 K4M (ví dụ, Methocel K4 M Premier™) và/hoặc hydroxypropyl metylxenluloza 2208 K100LV (ví dụ, Methocel K00LV™). Theo một số phương án, polyetylen oxit là polyetylen oxit WSR 1105 (ví dụ, Polyox WSR 1105™).

Theo một số phương án, quy trình tạo hạt ướt được sử dụng để sản xuất chế phẩm này. Theo một số phương án, quy trình tạo hạt khô được sử dụng để sản xuất chế phẩm này.

Các chế phẩm có thể được tạo công thức ở dạng liều đơn vị, mỗi liều chứa từ khoảng 5 đến khoảng 1.000 mg (1 g), thông thường hơn khoảng 100 mg đến khoảng 500 mg, thành phần hoạt tính. Theo một số phương án, mỗi liều chứa khoảng 10 mg thành phần hoạt tính. Theo một số phương án, mỗi liều chứa khoảng 50 mg thành phần hoạt tính. Theo một số phương án, mỗi liều chứa khoảng 25 mg thành phần hoạt tính. Thuật ngữ "các dạng liều đơn vị" dùng để chỉ các đơn vị rời rạc về mặt vật lý thích hợp làm các liều lượng đơn vị cho các đối tượng là người và động vật có vú khác, mỗi đơn vị chứa một lượng chất hoạt tính được xác định trước để tạo ra hiệu quả điều trị mong muốn kết hợp với một tá dược dược dụng thích hợp.

Các thành phần được sử dụng để tạo công thức bào chế các chế phẩm dược này có độ tinh khiết cao và về cơ bản không chứa các chất ô nhiễm có khả năng gây hại (ví dụ, ít nhất là loại theo tiêu chuẩn Thực phẩm Quốc gia, thông thường ít nhất là loại dùng để phân tích và điển hình hơn ít nhất là loại dùng cho dược phẩm). Cụ thể là loại dùng cho người, dược phẩm này tốt hơn là được sản xuất hoặc tạo công thức bào chế theo các tiêu chuẩn Thực hành Sản xuất Tốt như được xác định trong các quy định hiện hành của Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ. Ví dụ, các chế phẩm thích hợp có thể là vô trùng và/hoặc về cơ bản là đẳng trương và/hoặc tuân thủ đầy đủ tất cả các quy định Thực hành Sản xuất Tốt của Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ.

Hợp chất hoạt tính có thể có hiệu quả trên một khoảng liều rộng và thường được dùng với lượng hữu hiệu điều trị bệnh. Tuy nhiên, cần hiểu rằng lượng hợp chất thực tế được sử dụng thường sẽ được xác định bởi bác sĩ, theo các hoàn cảnh có liên quan, bao gồm tình trạng được điều trị, đường dùng được chọn, hợp chất thực tế được sử dụng, tuổi tác, cân nặng và khả năng đáp ứng của từng bệnh nhân, mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng của bệnh nhân và các yếu tố tương tự.

Liều điều trị của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi theo, ví dụ, mục đích sử dụng cụ thể để thực hiện việc điều trị, phương thức sử dụng hợp chất, sức khỏe và tình trạng của bệnh nhân, và sự đánh giá của bác sĩ kê đơn. Tỷ lệ hoặc nồng độ của hợp chất theo sáng chế trong chế phẩm dược này có thể khác nhau tùy thuộc vào một số yếu tố bao gồm liều lượng, các đặc tính hóa học (ví dụ, tính kỵ nước) và đường dùng. Ví dụ, các hợp

chất theo sáng chế có thể được cung cấp trong dung dịch đệm sinh lý có nước chứa hợp chất này để dùng ngoài đường tiêu hóa ở khoảng 0,1 đến khoảng 10% khối lượng/thể tích. Một số khoảng liều điển hình là từ khoảng 1 µg/kg đến khoảng 1 g/kg trọng lượng cơ thể một ngày. Theo một số phương án, khoảng liều là từ khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 100 mg/kg trọng lượng cơ thể một ngày. Liều có thể phụ thuộc vào các biến số như loại và mức độ tiến triển của bệnh hoặc rối loạn, tình trạng sức khỏe tổng thể của bệnh nhân cụ thể, hiệu quả sinh học tương đối của hợp chất được lựa chọn, công thức bào chế tá dược và đường dùng liều này. Liều hiệu quả có thể được ngoại suy từ các đường cong đáp ứng liều có được từ các hệ thử nghiệm mô hình *in vitro* hoặc trên động vật.

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

Các viên nén hoặc viên tròn nhỏ theo sáng chế có thể được phủ ngoài hoặc cách khác được pha trộn để đem lại dạng liều cung cấp ưu điểm về tác động kéo dài. Ví dụ, viên nén hoặc viên tròn nhỏ có thể chứa thành phần liều bên trong và thành phần liều bên ngoài, thành phần liều bên ngoài ở dạng vỏ bao ngoài của thành phần liều bên trong. Hai thành phần có thể được tách biệt bằng một lớp tan trong ruột giúp chống lại sự tan trong dạ dày và cho phép thành phần bên trong đi qua một cách nguyên vẹn vào tá tràng hoặc được trì hoãn phóng thích. Nhiều vật liệu khác nhau có thể được sử dụng làm các lớp vỏ bao hoặc lớp tan trong ruột như vậy, các vật liệu này bao gồm một số loại axit polyme và các hỗn hợp axit polyme với các vật liệu như rượu sen-lac, rượu xetyl và xenluloza axetat.

Các dạng lỏng trong đó các hợp chất và các chế phẩm theo sáng chế có thể được kết hợp để sử dụng qua đường miệng hoặc bằng cách tiêm bao gồm các dung dịch chứa nước, xi-rô có hương vị thích hợp, hỗn dịch chứa nước hoặc dầu, và nhũ dịch có hương vị với dầu ăn được như dầu hạt bông, dầu mè, dầu dừa, hoặc dầu lạc, cũng như các loại cồn ngọt và các chất dẫn dùng cho dược phẩm tương tự.

Các chế phẩm để xông hít hoặc bơm khí bao gồm các dung dịch và hỗn dịch trong các dung môi hữu cơ hoặc chứa nước dược dụng, hoặc hỗn hợp của chúng, và các loại bột dược dụng. Các chế phẩm rắn và lỏng này có thể chứa các tá dược dược dụng thích hợp như được mô tả ở trên. Theo một số phương án, các chế phẩm này được sử dụng qua đường miệng hoặc đường hô hấp mũi để có tác dụng khu trú hoặc toàn thân. Các chế phẩm có thể được xông khí dung bằng cách sử dụng các khí trơ. Các dung dịch được xông khí dung có thể được hít trực tiếp từ máy xông khí dung hoặc máy xông khí dung có thể được gắn với mặt nạ, nút gạc, hoặc máy thở áp lực dương liên tục. Các chế phẩm dạng dung dịch, hỗn dịch hoặc bột có thể được sử dụng theo đường miệng hoặc mũi từ các thiết bị cấp công thức chế phẩm theo cách thích hợp.

Các công thức chế phẩm dùng tại chỗ có thể chứa một hoặc nhiều chất mang thông thường. Theo một số phương án, thuốc mỡ có thể chứa nước và một hoặc nhiều chất mang kỵ nước được chọn từ, ví dụ, parafin lỏng, polyoxyetylen alkyl ete, propylen glycol, vazơlin trắng, và các chất tương tự. Các chế phẩm chất mang dạng thuốc kem có thể được tạo nền trên nước kết hợp với glyxerol và một hoặc nhiều thành phần khác, ví dụ, glyxerinmonostearat, PEG-glyxerinmonostearat và rượu xetylstearyl. Các gel có thể được bào chế bằng cách sử dụng rượu isopropyl và nước, kết hợp theo cách thích hợp với thành phần khác ví dụ như, glyxerol, hydroxyetyl xenluloza, và các chất tương tự. Theo một số phương án, các công thức chế phẩm dùng tại chỗ chứa ít nhất khoảng 0,1, ít nhất khoảng 0,25, ít nhất khoảng 0,5, ít nhất khoảng 1, ít nhất khoảng 2 hoặc ít nhất khoảng 5 % theo khối lượng của hợp chất theo sáng chế. Các công thức chế phẩm dùng tại chỗ có thể được đóng gói phù hợp trong ống, ví dụ, 100 g mà tùy ý kèm theo hướng dẫn sử dụng để điều trị theo dấu hiệu lựa chọn, ví dụ, bệnh vảy nến hoặc tình trạng da khác.

Lượng hợp chất hoặc chế phẩm được sử dụng cho bệnh nhân sẽ khác nhau tùy thuộc vào các chất được sử dụng, mục đích sử dụng, chẳng hạn như phòng bệnh hoặc điều trị bệnh, tình trạng của bệnh nhân, phương thức dùng và các yếu tố tương tự. Trong các ứng dụng điều trị, các chế phẩm có thể được sử dụng cho bệnh nhân đã mắc bệnh với một lượng đủ để chữa trị hoặc ít nhất là làm dừng một phần các triệu chứng của bệnh và các biến chứng của bệnh. Liều hiệu quả sẽ phụ thuộc vào tình trạng bệnh đang được điều trị cũng như đánh giá của bác sĩ tham gia điều trị tùy thuộc vào các yếu tố như mức độ nghiêm trọng của bệnh, tuổi tác, cân nặng và tình trạng chung của bệnh nhân và các yếu tố tương tự.

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

Liều lượng điều trị của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi theo, ví dụ, mục đích sử dụng cụ thể mà việc điều trị được thực hiện, phương thức dùng hợp chất, sức khỏe và tình trạng và bệnh nhân, và đánh giá của bác sĩ kê đơn. Tỷ lệ hoặc nồng độ của hợp chất theo sáng chế trong chế phẩm dược có thể thay đổi tùy thuộc vào một số yếu tố bao gồm liều lượng, đặc tính hóa học (ví dụ, tính kỵ nước) và đường dùng. Ví dụ, các hợp chất của sáng chế có thể được cung cấp trong dung dịch đệm sinh lý chứa nước chứa khoảng 0,1 đến khoảng 10% khối lượng/thể tích hợp chất này để dùng ngoài đường tiêu hóa. Một số khoảng liều thông thường là từ khoảng 1 µg/kg đến khoảng 1 g/kg trọng lượng cơ thể một ngày. Theo một số phương án, khoảng liều là từ khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 100 mg/kg trọng lượng cơ thể một ngày. Liều có thể phụ thuộc vào các biến số như loại và mức độ tiến triển của bệnh hoặc rối loạn, tình trạng sức khỏe tổng thể của bệnh nhân cụ thể, hiệu quả sinh học tương đối của chất hợp chất được chọn, công thức bào chế của tá dược và đường dùng của nó. Liều hiệu quả có thể được ngoại suy từ các đường cong đáp ứng liều có được từ các hệ thử nghiệm mô hình *in vitro* hoặc trên động vật.

Các hợp chất được đánh dấu và phương pháp thử nghiệm

Các hợp chất theo sáng chế có thể còn hữu ích trong các nghiên cứu khảo sát các quá trình sinh học trong các mô bình thường và bất thường. Như vậy, một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến các hợp chất được đánh dấu bằng thuốc nhuộm huỳnh quang, chất đánh dấu spin, kim loại nặng, hoặc phóng xạ được đề cập trong bản mô tả này sẽ hữu ích không chỉ trong các kỹ thuật hình ảnh mà còn trong các thử nghiệm, cả *in vitro* và *in vivo*, để xác định vị trí và định lượng protein ALK2 trong các mẫu mô, bao gồm cả mô người, và để xác định các phối tử ALK2 bằng cách liên kết ức chế hợp chất được

đánh dấu. Theo đó, sáng chế bao gồm các thử nghiệm liên kết ALK2 mà có chứa các hợp chất được đánh dấu như vậy.

Sáng chế còn bao gồm các hợp chất được thế đồng vị theo sáng chế. Hợp chất "được thế đồng vị" là hợp chất theo sáng chế trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay hoặc được thế bằng nguyên tử có cùng số nguyên tử nhưng khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác nhau. Các hợp chất theo sáng chế có thể chứa các đồng vị ở mức độ phong phú như được tìm thấy trong tự nhiên. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể có các đồng vị với lượng lớn hơn lượng được tìm thấy trong tự nhiên, ví dụ, kết hợp tổng hợp các đồng vị có độ phong phú tự nhiên thấp vào các hợp chất theo sáng chế để chúng được làm giàu thành đồng vị đặc biệt hữu ích (ví dụ, ^{2}H và ^{13}C). Cần phải hiểu rằng hợp chất "được đánh dấu phóng xạ" là hợp chất đã kết hợp vào ít nhất một đồng vị có hoạt tính phóng xạ (ví dụ, nucleit phóng xạ), ví dụ, ^{3}H và ^{14}C. Các nucleit phóng xạ thích hợp mà có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở ^{3}H (cũng được viết là T cho triti), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I và ^{131}I. Nucleit phóng xạ mà được kết hợp vào các hợp chất được đánh dấu phóng xạ này sẽ phụ thuộc vào ứng dụng cụ thể của hợp chất được đánh dấu phóng xạ đó. Theo một số phương án, nucleit phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S và ^{82}Br. Ví dụ, đối với các thử nghiệm cạnh tranh và đánh dấu ALK2 *in vitro*, các hợp chất mà kết hợp ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I, ^{131}I, hoặc ^{35}S vào nhìn chung có thể là hữu dụng nhất. Đối với các ứng dụng hình ảnh phóng xạ, ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br hoặc ^{77}Br nhìn chung có thể là hữu dụng nhất. Sáng chế có thể còn bao gồm các phương pháp tổng hợp để kết hợp các đồng vị phóng xạ vào các hợp chất theo sáng chế. Các phương pháp tổng hợp để kết hợp các đồng vị phóng xạ vào các hợp chất hữu cơ đã được biết rõ trong lĩnh vực này và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ dễ dàng nhận ra các phương pháp này có thể áp dụng cho các hợp chất theo sáng chế.

Một hoặc nhiều nguyên tử cấu tạo của các hợp chất được nêu trong bản mô tả này có thể được thay thế hoặc được thế bằng các đồng vị của các nguyên tử phong phú trong tự nhiên hoặc không phong phú trong tự nhiên. Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm ít nhất một nguyên tử đoteri. Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm hai hoặc nhiều nguyên tử đoteri. Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, hoặc 1-6 nguyên tử đoteri. Theo một số phương án, tất cả các nguyên tử hydro trong hợp chất có thể được thay thế hoặc được thế bằng nguyên tử đoteri.

Các phương pháp tổng hợp để đưa các đồng vị vào các hợp chất hữu cơ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (Deuterium Labeling in Organic Chemistry của Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange của Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey và Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling của James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Các hợp chất được đánh dấu đồng vị có thể được sử dụng trong các nghiên cứu khác nhau như quang phổ NMR, thí nghiệm và/hoặc thử nghiệm chuyển hóa.

Sự thế bằng các đồng vị nặng hơn, như đoteri, có thể mang lại những lợi ích điều trị nhất định do tính ổn định chuyển hóa cao hơn, ví dụ, thời gian bán hủy in *vivo* tăng lên hoặc yêu cầu về liều lượng giảm bớt, và do đó có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. (xem ví dụ, A. Kerekes và đồng tác giả J. *Med. Chem.* 2011, 54, 201-210; R. Xu và đồng tác giả J. *Label Compd. Radiopharm.* 2015, 58, 308-312). Cụ thể, sự thế ở một hoặc nhiều vị trí chuyển hóa có thể mang lại một hoặc nhiều lợi ích điều trị. Đặc biệt là, hợp chất được đánh dấu theo sáng chế có thể được sử dụng trong thử nghiệm sàng lọc để xác định và/hoặc đánh giá các hợp chất. Ví dụ, hợp chất mới được tổng hợp hoặc xác định (tức là hợp chất thử nghiệm) mà được đánh dấu có thể được đánh giá khả năng liên kết của nó với protein ALK2 bằng cách theo dõi sự thay đổi nồng độ của nó khi tiếp xúc với ALK2, thông qua việc theo dõi đồng vị đánh dấu. Ví dụ, một hợp chất thử nghiệm (được đánh dấu) có thể được đánh giá về khả năng của nó làm giảm mức liên kết của một hợp chất khác mà được biết là liên kết với protein ALK2 (nghĩa là hợp chất tiêu chuẩn). Theo đó, khả năng của hợp chất thử nghiệm cạnh tranh với hợp chất chuẩn để liên kết với protein ALK2 có tương quan trực tiếp với ái lực liên kết của nó. Ngược lại, trong một số thử nghiệm sàng lọc khác, hợp chất tiêu chuẩn được đánh dấu và các hợp chất thử nghiệm không được đánh dấu. Theo đó, nồng độ hợp chất tiêu chuẩn được đánh dấu được theo dõi để đánh giá mức cạnh tranh giữa hợp chất tiêu chuẩn và hợp chất thử nghiệm, và vì vậy ái lực liên kết tương đối của hợp chất thử nghiệm được xác định.

Bộ Kit

Sáng chế cũng bao gồm cả bộ kit dược phẩm hữu ích, ví dụ, trong việc điều trị và ngăn ngừa các bệnh và các rối loạn liên quan đến hoạt tính của ALK2, như các bệnh ung thư hoặc các bệnh truyền nhiễm, mà bao gồm một hoặc nhiều vật chứa có chứa chế phẩm dược chứa lượng hữu hiệu điều trị bệnh của hợp chất có Công thức (I) hoặc theo phương

án bất kỳ trong số các phương án của sáng chế. Các bộ kit như vậy có thể còn bao gồm một hoặc nhiều thành phần của bộ kit dược phẩm thông thường khác nhau, ví dụ, các vật chứa với một hoặc nhiều chất mang dược dụng, vật chứa bổ sung, v.v... như sẽ dễ dàng nhận biết rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Lời chỉ dẫn, hoặc ở dạng các các tờ in rời kèm theo hoặc các bản ghi nhãn sản phẩm, cho biết lượng dùng của các thành phần, hướng dẫn sử dụng, và/hoặc hướng dẫn pha trộn các thành phần này, cũng có thể được bao gồm trong bộ kit này.

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ cụ thể. Các ví dụ sau đây được cung cấp nhằm mục đích minh họa và không nhằm giới hạn phạm vi sáng chế theo bất kỳ hình thức nào. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ dễ dàng nhận ra một loạt các thông số không quan trọng có thể được thay đổi hoặc cải biến để có được kết quả về cơ bản là giống nhau. Các hợp chất của phần Ví dụ thực hiện sáng chế đã được thấy là ức chế hoạt tính của ALK2 theo ít nhất một thử nghiệm được mô tả trong bản mô tả này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

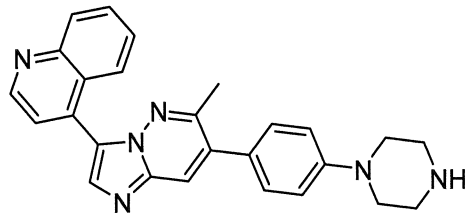
Các quy trình thử nghiệm cho các hợp chất theo sáng chế được đưa ra dưới đây. Các phương pháp tinh chế LC-MS điều chế đối với một số hợp chất đã qua điều chế được thực hiện trên các hệ thống phân đoạn được điều khiển theo khối lượng của hãng Waters. Thông số cài đặt thiết bị cơ bản, các giao thức và phần mềm điều khiển để vận hành các hệ thống này đã được mô tả chi tiết trong các tài liệu. Xem ví dụ, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (**2002**); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (**2003**); và "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (**2004**). Các hợp chất được tách này thường được phân tích bằng phương pháp sắc ký lỏng khối phổ (LCMS) để kiểm tra độ tinh khiết dưới các điều kiện sau đây: Thiết bị; Agilent 1100 series, LC/MSD, Cột: Waters Sunfire^{TM} C_{18} kích thước hạt 5 μm, 2,1 x 5,0 mm, các Chất đệm: pha động A: TFA 0,025% trong nước và pha động B: axetonitril; gradien B 2% đến 80% trong 3 phút với tốc độ dòng là 2,0 mL/phút.

Một số hợp chất đã qua điều chế cũng được tách theo tiêu chuẩn điều chế bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo (RP-HPLC) bằng máy dò MS hoặc sắc ký nhanh (silica gel) như được nêu trong phần Các ví dụ thực hiện sáng chế. Các điều kiện cột sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo (RP-HPLC) điều chế điển hình như sau:

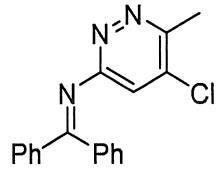
Các phương pháp tinh chế với độ pH = 2: cột Waters Sunfire^{TM} C_{18},30 x 100 mm, kích thước hạt 5 µm, rửa giải bằng pha động A: TFA 0,1% (axit trifloaxetic) trong nước và pha động B: axetonitril; tốc độ dòng là 60 mL/phút, gradien tách được tối ưu hóa cho mỗi hợp chất bằng cách sử dụng quy trình Tối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

Các phương pháp tinh chế với độ pH = 10: cột Waters XBridge C_{18} 30 x 100 mm, kích thước hạt 5 µm, rửa giải bằng pha động A: NH_4OH 0,15% trong nước và pha động B: axetonitril; tốc độ dòng là 60 mL/phút, gradien tách được tối ưu hóa cho mỗi hợp chất bằng cách sử dụng quy trình Tối ưu hóa Phương pháp Đặc hiệu Hợp chất chuẩn như được mô tả trong tài liệu [xem "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)].

Ví dụ 1. 4-(6-Metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin



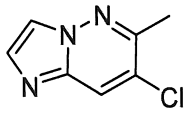
Bước 1: N-(5-Clo-6-metylpyridazin-3-yl)-1,1-diphenylmetanimin



Nạp 4,6-diclo-3-metylpyridazin (AURUM Pharmatech, 1,121 g, 6,88 mmol), Cs_2CO_3 (4,34 g, 13,32 mmol), Xantphos (454,8 mg, 0,786 mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (318,7 mg, 0,348 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba

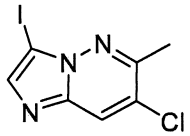
lần). Thêm dung dịch diphenylmetanimin (1,290 g, 7,12 mmol) trong 1,4-dioxan (20,0 mL) vào thông qua xi-lanh. Khuấy hỗn hợp này ở 90 °C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng với CH_2Cl_2 (100 mL), lọc và cô. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (40 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn dạng bọt màu da cam (1,263 g, 60%). LCMS tính toán cho $C_{18}H_{15}ClN_3$ $(M+H)^+$ m/z = 308,1; thực nghiệm 308,1.

Bước 2: 7-Clo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin



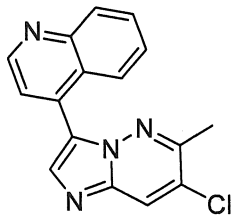
Xử lý dung dịch N-(5-clo-6-metylpyridazin-3-yl)-1,1-diphenylmetanimin (1,263 g, 4,10 mmol) trong THF (20,0 mL) với HCl (4,0 N trong nước) (10,0 mL, 40,0 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Sau đó điều chỉnh độ pH của hỗn hợp này đến 7 bằng NaOH (4 N trong nước). Cô hỗn hợp tạo thành dưới áp suất giảm đến thể tích khoảng 20 mL. Thêm isopropanol (24 mL) tiếp đó là cloaxetaldehyt (50 % trọng lượng trong nước) (7,694 g, 49,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 85°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2, và rửa bằng K_2CO_3 trong nước (2 M). Làm khô pha hữu cơ đã được tách trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (40 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu be (536,8 mg, 78%). LCMS tính toán cho $C_7H_7ClN_3$ $(M+H)^+$ m/z = 168,0; thực nghiệm 168,0.

Bước 3: 7-Clo-3-iodo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin



Xử lý dung dịch 7-clo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin (102,2 mg, 0,610 mmol) trong DMF (3,0 mL) với NIS (208,3 mg, 0,926 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở 80°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp này trong chân không. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (20 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (156,6 mg, 87%). LCMS tính toán cho $C_7H_6ClIN_3$ $(M+H)^+$ m/z = 293,9; thực nghiệm 293,9.

Bước 4: 4-(7-Clo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin



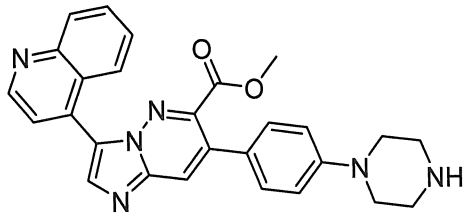
Nạp 7-clo-3-iodo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin (156,6 mg, 0,534 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)quinolin (138,4 mg, 0,542 mmol), sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (43,6 mg, 0,053 mmol) và xezi cacbonat (522 mg, 1,601 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm 1,4-dioxan (6,0 ml) tiếp đó là nước (600,0 µl, 33,3 mmol) vào thông qua xi-lanh. Khuấy hỗn hợp này ở 90 °C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (20 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (108,8 mg, 69%). LCMS tính toán cho $C_{16}H_{12}ClN_4$ $(M+H)^+$ m/z = 295,1; thực nghiệm 295,0.

Bước 5: 4-(6-Metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin

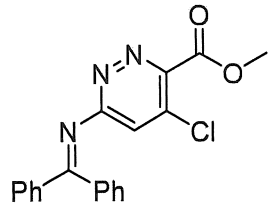
Nạp 4-(7-clo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin (17,9 mg, 0,061 mmol), *tert*-butyl 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (35,4 mg, 0,091 mmol), clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (XPhos Pd G2, 5,0 mg, 6,35 µmol) và xezi cacbonat (60,2 mg, 0,185 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm 1,4-dioxan (2,0 ml) vào thông qua xi-lanh, tiếp đó là nước (200,0 µl, 11,10 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp này ở 80 °C trong 6 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng. Xử lý phần cặn với CH_2Cl_2 (2,0 mL) tiếp đó là TFA (2,0 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, và sau đó cô. Tinh chế phần cặn này bằng cách sử dụng LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LCMS tính toán cho $C_{26}H_{25}N_6$ $(M+H)^+$: m/z = 421,2; thực nghiệm: 421,2. ^1H NMR (muối TFA, 500 MHz,

DMSO) δ 9,12 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,80 (br, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,46 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 2,43 (s, 3H).

Ví dụ 2. Metyl 7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)-3-(quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxylat

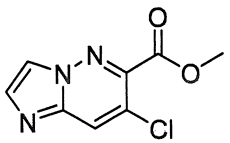


Bước 1: Metyl 4-clo-6-((diphenylmetylen)amino)pyridazin-3-carboxylat



Nạp metyl 4,6-diclopyridazin-3-carboxylat (Combi-Blocks, 1,204 g, 5,82 mmol), xezi cacbonat (3,835 g, 11,77 mmol), Xantphos (380,6 mg, 0,658 mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (268,9 mg, 0,294 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm dung dịch diphenylmetanimin (1,089 g, 6,01 mmol) trong 1,4-dioxan (20,0 mL) vào thông qua xi-lanh. Khuấy hỗn hợp này ở 90 °C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng với CH_2Cl_2 (100 mL), lọc và cô. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (40 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn dạng bọt màu vàng (631,3 mg, 31%). LCMS tính toán cho $C_{19}H_{15}ClN_3O_2$ $(M+H)^+$ m/z = 352,1; thực nghiệm 352,1.

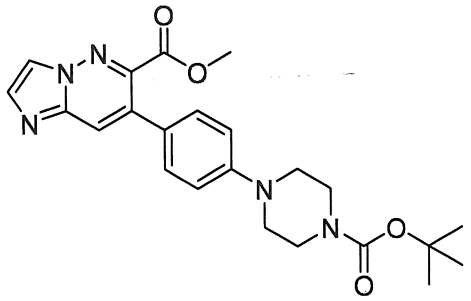
Bước 2: Metyl 7-cloimidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxylat



Xử lý dung dịch metyl 4-clo-6-((diphenylmetylen)amino)pyridazin-3-carboxylat (631,3 mg, 1,795 mmol) trong THF (15,0 mL) với HCl (4,0 N trong nước) (5,0 mL,

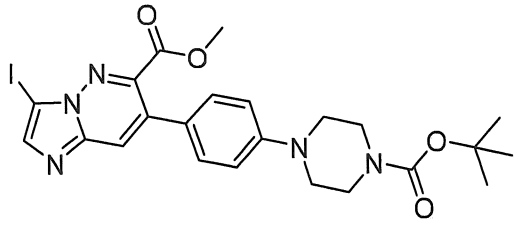
20,00 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Sau đó điều chỉnh độ pH của hỗn hợp này đến 7 bằng NaOH (4 N trong nước). Cô hỗn hợp tạo thành dưới áp suất giảm đến thể tích khoảng 10 mL. Thêm isopropanol (15 mL) tiếp đó là cloaxetaldehyt (50 % trọng lượng trong nước) (3,473 g, 22,12 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 80°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2, và rửa bằng K_2CO_3 trong nước (2 M). Làm khô pha hữu cơ đã được tách trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (40 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (178,7 mg, 47%). LCMS tính toán cho $C_8H_7ClN_3O_2$ $(M+H)^+$ m/z = 212,0; thực nghiệm 212,0.

Bước 3: Metyl 7-(4-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxylat



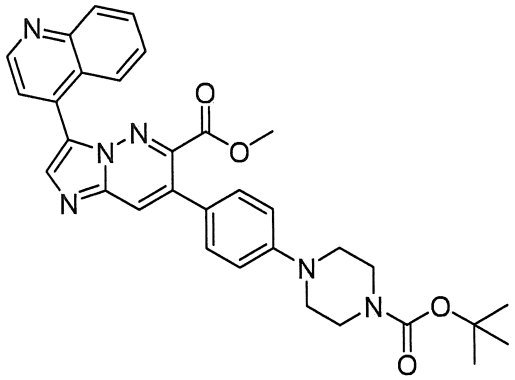
Nạp metyl 7-cloimidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxylat (178,7 mg, 0,844 mmol), *tert*-butyl 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (492 mg, 1,267 mmol), bis(di-*tert*-butyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II) (90,9 mg, 0,128 mmol) và CsF (513,0 mg, 3,38 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm Butan-1-ol (6,0 ml) , tiếp đó là nước (2,0 ml) vào thông qua xi-lanh. Khuấy phản ứng ở 60 °C trong 5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (40 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất bán rắn màu vàng (341,0 mg, 92%). LCMS tính toán cho $C_{23}H_{28}N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 438,2; thực nghiệm 438,2.

Bước 4: Metyl 7-(4-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxylat



Xử lý dung dịch metyl 7-(4-(4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxylat (341,0 mg, 0,779 mmol) trong DMF (5,0 mL) với NIS (267,6 mg, 1,189 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở 50 °C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp này trong chân không. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (20 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn dạng bọt màu vàng (186,1 mg, 42%). LCMS tính toán cho $C_{23}H_{27}IN_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 564,1; thực nghiệm 564,1.

Bước 5: Metyl 7-(4-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)-3-(quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxylat

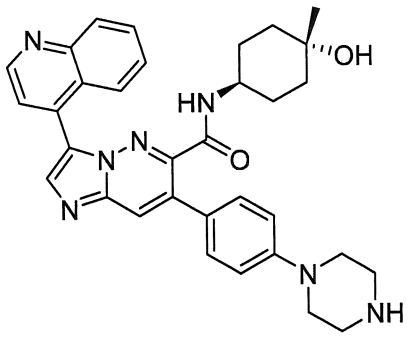


Nạp metyl 7-(4-(4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxylat (186,1 mg, 0,330 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)quinolin (126 mg, 0,495 mmol), bis(di-*tert*-butyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II) (35,1 mg, 0,050 mmol) và CsF (201 mg, 1,321 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm Butan-1-ol (6,0 ml), tiếp đó là nước (2,0 ml) vào thông qua xi-lanh. Khuấy phản ứng ở 60 °C trong 5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (40 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn dạng bọt màu vàng (165,5 mg, 89%). LCMS tính toán cho $C_{32}H_{33}N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 565,3; thực nghiệm 565,2.

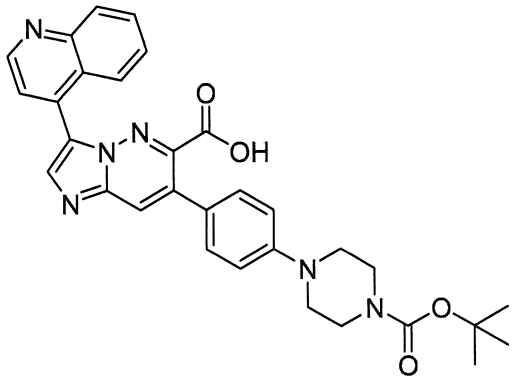
Bước 6: Metyl 7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)-3-(quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxylat

Xử lý dung dịch metyl 7-(4-(4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)-3-(quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxylat (15,0 mg, 0,027 mmol) trong CH_2Cl_2 (2,0 mL) với TFA (2,0 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, và sau đó cô. Tinh chế phần cặn này bằng cách sử dụng LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LCMS tính toán cho $C_{27}H_{25}N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 465,2; thực nghiệm: 465,2. ^1H NMR (muối TFA, 600 MHz, DMSO) δ 9,10 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,77 (br, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,90 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,46 (m, 4H), 3,27 (m, 4H).

Ví dụ 3. N-((1R,4R)-4-Hydroxy-4-metylxyclohexyl)-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)-3-(quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxamit



Bước 1: axit 7-(4-(4-(tert-Butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)-3-(quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxylic

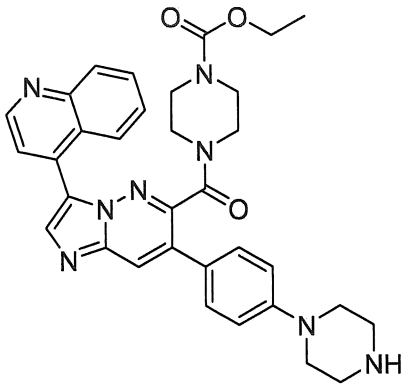


Lọ nhỏ chứa metyl 7-(4-(4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)-3-(quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxylat (122,3 mg, 0,217 mmol, xem bước 5 trong Ví dụ 2) được xử lý với lithi hydroxit, monohydrat (44,7 mg, 1,065 mmol), tiếp đó là MeOH (3,0 mL), THF (2,0 mL) và nước (3,00 mL). Khuấy dung dịch này ở 60 °C trong 3 giờ, và sau đó để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Thêm CH_2Cl_2 (10 mL) tiếp đó là nước (10 mL) vào. Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp này bằng 5 bằng HCl 1 N (trong nước). Chiết pha nước đã được tách với CH_2Cl_2 (3 lần). Làm khô các pha hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô thu được sản phẩm thô ở dạng chất bán dầu màu đỏ (123,1 mg), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS tính toán cho $C_{31}H_{31}N_6O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 551,2; thực nghiệm: 551,2.

Bước 2: N-((1R,4R)-4-Hydroxy-4-metylxyclohexyl)-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)-3-(quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxamit

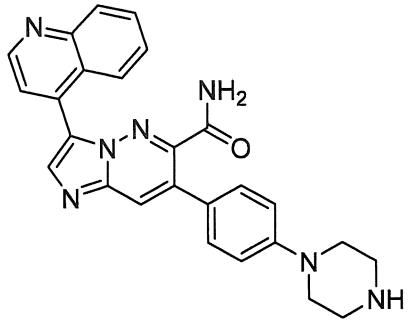
Xử lý dung dịch axit 7-(4-(4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)-3-(quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxylic (20,0 mg, 0,036 mmol) trong DMF (1,0 ml) với HATU (55,2 mg, 0,145 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, sau đó thêm cis-4-amino-1-metylxyclohexanol (48,9 mg, 0,378 mmol) tiếp đó là DIPEA (100,0 µL, 0,573 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng này đến 50 °C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng. Xử lý phần cặn với CH_2Cl_2 (2,0 mL) tiếp đó là TFA (2,0 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, và sau đó cô. Tinh chế phần cặn này bằng cách sử dụng LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LCMS tính toán cho $C_{33}H_{36}N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 562,3; thực nghiệm: 562,3.

Ví dụ 4. Etyl 4-(7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)-3-(quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carbonyl)piperazin-1-carboxylat

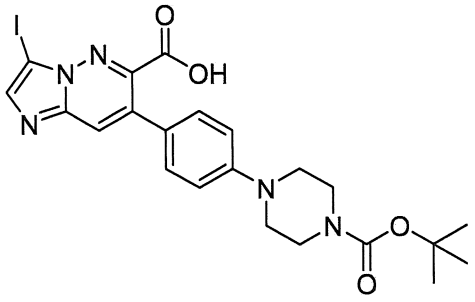


Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 3 (bước 2), bằng cách sử dụng etyl 1-piperazincarboxylat thay cho cis-4-amino-1-metylxyclohexanol làm vật liệu ban đầu. LCMS tính toán cho $C_{33}H_{35}N_8O_3$ (M+H)+: m/z = 591,3; thực nghiệm: 591,3.

Ví dụ 5. 7-(4-(Piperazin-1-yl)phenyl)-3-(quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxamit



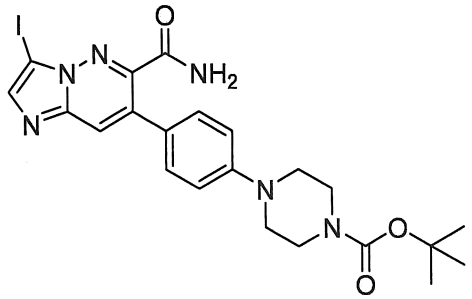
Bước 1: axit 7-(4-(4-(tert-Butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxylic



Lọ nhỏ chứa metyl 7-(4-(4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxylat (147,2 mg, 0,261 mmol, xem bước 4 trong Ví dụ 2) được xử lý với lithi hydroxit, monohydrat (44,7 mg, 1,065 mmol), tiếp đó là MeOH (3,0 mL), THF (2,0 mL) và nước (3,00 mL). Khuấy dung dịch này ở 60 °C trong 3 giờ, và sau đó để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Thêm CH_2Cl_2 (10 mL) tiếp đó là nước (10

mL) vào. Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp này bằng 5 bằng HCl 1 N (trong nước). Chiết pha nước đã được tách với CH_2Cl_2 (3 lần). Làm khô các pha hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô thu được sản phẩm thô ở dạng chất bán rắn màu vàng (127,7 mg), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS tính toán cho $C_{22}H_{25}IN_5O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 550,1; thực nghiệm: 550,1.

Bước 2: tert-Butyl 4-(4-(6-carbamoyl-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat



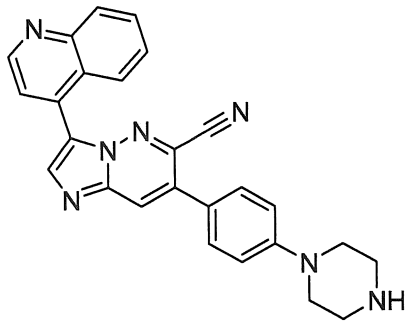
Xử lý dung dịch axit 7-(4-(4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxylic (127,7 mg, 0,232 mmol) trong DMF (5,0 mL) với HATU (178,0 mg, 0,468 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Thêm amoni clorua (67,2 mg, 1,256 mmol) tiếp đó là DIPEA (387,9 mg, 3,00 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, cô hỗn hợp phản ứng. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (20 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (113,5 mg, 89%). LCMS tính toán cho $C_{22}H_{26}IN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 549,1; thực nghiệm: 549,1.

Bước 3: 7-(4-(Piperazin-1-yl)phenyl)-3-(quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxamit

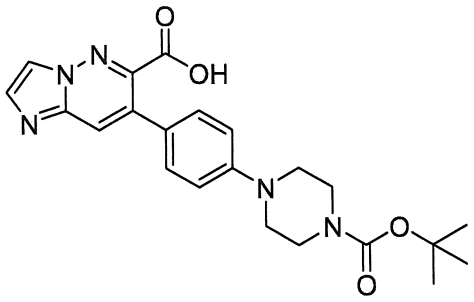
Nạp *tert*-butyl 4-(4-(6-carbamoyl-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (14,7 mg, 0,027 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)quinolin (10,3 mg, 0,040 mmol), dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin - (2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi (1:1) (XPhos Pd G2, 5,00 mg, 6,35 µmol) và xezi cacbonat (34,9 mg, 0,107 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm 1,4-dioxan (2,0 ml), tiếp đó là nước (200,0 µl, 11,10 mmol) vào thông qua xi-lanh. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 80 °C trong

2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng. Xử lý phần cặn với CH_2Cl_2 (2,0 mL) tiếp đó là TFA (2,0 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, và sau đó cô. Tinh chế phần cặn này bằng cách sử dụng LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LCMS tính toán cho $C_{26}H_{24}N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 450,2; thực nghiệm: 450,2.

Ví dụ 6. 7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)-3-(quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carbonitril

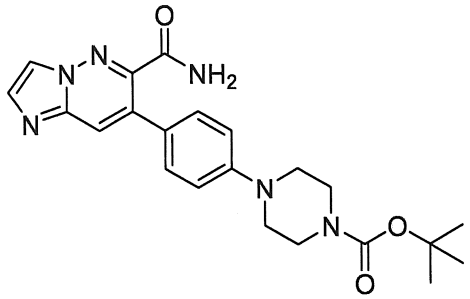


Bước 1: axit 7-(4-(4-(tert-Butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxylic



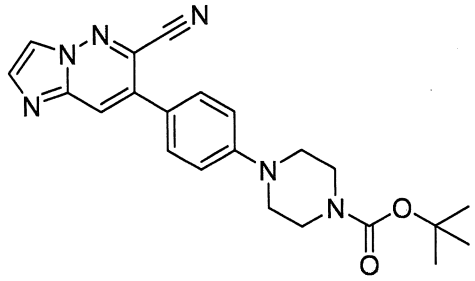
Lọ nhỏ chứa metyl 7-(4-(4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo-[1,2-b]pyridazin-6-carboxylat (555,3 mg, 1,269 mmol, xem bước 3 trong Ví dụ 2) được xử lý với lithi hydroxit, monohydrat (269,1 mg, 6,41 mmol), tiếp đó là MeOH (5,0 mL), THF (5,0 mL) và nước (5,0 mL). Khuấy dung dịch này ở 60 °C trong 3 giờ, và sau đó để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Thêm CH_2Cl_2 (20 mL), tiếp đó là nước (20 mL) vào. Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp này bằng 5 bằng HCl 1 N (trong nước). Chiết pha nước đã được tách với CH_2Cl_2 (3 lần). Làm khô các pha hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô thu được sản phẩm thô ở dạng chất rắn màu vàng (312,5 mg), chất rắn này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS tính toán cho $C_{22}H_{26}N_5O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 424,2; thực nghiệm: 424,2.

Bước 2: tert-Butyl 4-(4-(6-carbamoylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat



Xử lý dung dịch axit 7-(4-(4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxylic (312,5 mg, 0,738 mmol) trong DMF (5,0 mL) với HATU (424,9 mg, 1,117 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Thêm amoni clorua (208,9 mg, 3,91 mmol) tiếp đó là DIPEA (1104 mg, 8,54 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với CH_2Cl_2 và rửa bằng nước. Làm khô pha hữu cơ đã được tách trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (20 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (274,3 mg, 88%). LCMS tính toán cho $C_{22}H_{27}N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 423,2; thực nghiệm: 423,2.

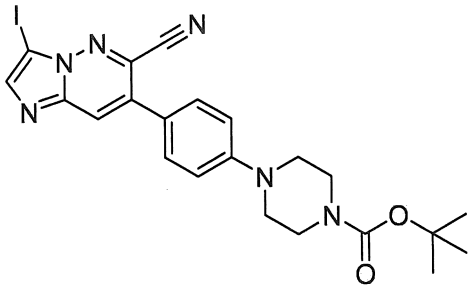
Bước 3: tert-Butyl 4-(4-(6-xyanoimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat



Xử lý dung dịch *tert*-butyl 4-(4-(6-carbamoylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)-piperazin-1-carboxylat (274,3 mg, 0,649 mmol) trong axetonitril (8,0 mL) với trietylamin (316,6 mg, 3,13 mmol) và triphenylphosphin oxit (18,6 mg, 0,067 mmol). Sau đó thêm từng giọt dung dịch oxalyl clorua (168,0 mg, 1,324 mmol) trong axetonitril (2,0 mL) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với Et_2O và rửa bằng nước. Làm khô pha hữu cơ đã được tách trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (20 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2) thu được

sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (124,2 mg, 47%). LCMS tính toán cho $C_{22}H_{25}N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 405,2; thực nghiệm: 405,2.

Bước 4: tert-Butyl 4-(4-(6-xyano-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat



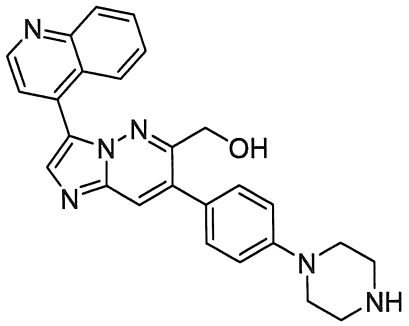
Xử lý dung dịch *tert*-butyl 4-(4-(6-xyanoimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (24,6 mg, 0,061 mmol) trong DMF (1,5 mL) với NIS (22,3 mg, 0,099 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, cô hỗn hợp phản ứng. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (10 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (6,5 mg, 20%). LCMS tính toán cho $C_{22}H_{24}IN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 531,1; thực nghiệm: 531,1.

Bước 5: 7-(4-(Piperazin-1-yl)phenyl)-3-(quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carbonitril

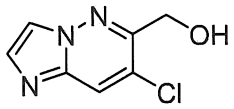
Nạp *tert*-butyl 4-(4-(6-xyano-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (6,5 mg, 0,012 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)quinolin (4,8 mg, 0,019 mmol), dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin - (2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi (1:1) (XPhos Pd G2, 3,1 mg, 3,94 µmol) và xezi cacbonat (15,5 mg, 0,048 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm 1,4-dioxan (1,0 ml), tiếp đó là nước (100,0 µl, 5,55 mmol) vào thông qua xi-lanh. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 80 °C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng. Xử lý phần cặn với CH_2Cl_2 (2,0 mL) tiếp đó là TFA (2,0 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, và sau đó cô. Tinh chế phần cặn này bằng cách sử dụng LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa NH_4OH 0,15%, ở tốc

độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LCMS tính toán cho $C_{26}H_{22}N_7$ $(M+H)^+$: m/z = 432,2; thực nghiệm: 432,2.

Ví dụ 7. (7-(4-(Piperazin-1-yl)phenyl)-3-(quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)metanol

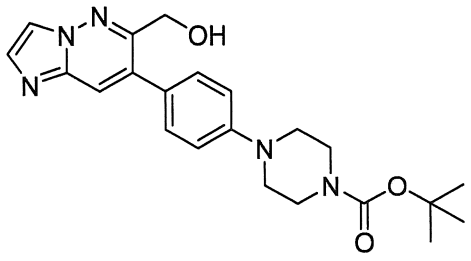


Bước 1: (7-Cloimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)metanol



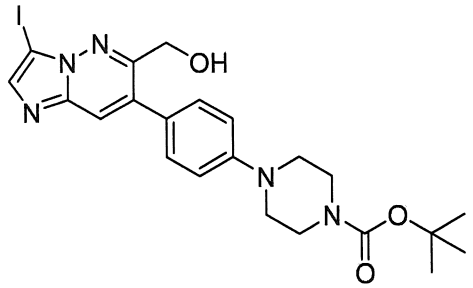
Xử lý dung dịch metyl 7-cloimidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxylat (900,0 mg, 4,25 mmol, xem bước 2 trong Ví dụ 2) trong THF (20,0 mL) với MeOH (10,00 mL). Thêm $LiBH_4$ (93,5 mg, 4,29 mmol) vào. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và sau đó thêm $LiBH_4$ bổ sung (94,6 mg, 4,34 mmol) vào. Sau khi khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút nữa, thêm axeton (60,0 ml, 817 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó cô. Pha loãng phần cặn bằng Et_2O và rửa bằng nước. Làm khô các pha hữu cơ đã được tách trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (40 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (179,2 mg, 23%). LCMS tính toán cho $C_7H_7ClN_3O$ $(M+H)^+$: m/z = 184,0; thực nghiệm: 184,0.

Bước 2: tert-Butyl 4-(4-(6-(hydroxymetyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat



Nạp (7-cloimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)metanol (179,0 mg, 0,975 mmol), *tert*-butyl 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (568 mg, 1,462 mmol), dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin - (2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi (1:1) (XPhos Pd G2, 84,0 mg, 0,107 mmol) và xezi cacbonat (1088 mg, 3,34 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm 1,4-dioxan (10,0 mL), tiếp đó là nước (1,0 mL, 55,5 mmol) vào thông qua xi-lanh. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 80 °C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng. Xử lý phần cặn với CH_2Cl_2 (2,0 mL) tiếp đó là TFA (2,0 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, và sau đó cô. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (40 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2, sau đó MeOH 10% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (348,0 mg, 87%). LCMS tính toán cho $C_{22}H_{28}N_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 410,2; thực nghiệm: 410,2.

Bước 3: tert-Butyl 4-(4-(6-(hydroxymetyl)-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat



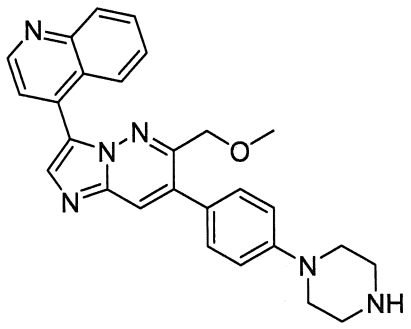
Xử lý dung dịch *tert*-butyl 4-(4-(6-(hydroxymetyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (348,0 mg, 0,850 mmol) trong DMF (7,0 mL) với NIS (233,6 mg, 1,038 mmol). Sau khi khuấy ở 50 °C trong 1 giờ, cô hỗn hợp phản ứng. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (40 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn dạng bọt màu vàng (222,3 mg, 49%). LCMS tính toán cho $C_{22}H_{27}IN_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 536,1; thực nghiệm: 536,1.

Bước 4: (7-(4-(Piperazin-1-yl)phenyl)-3-(quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)metanol

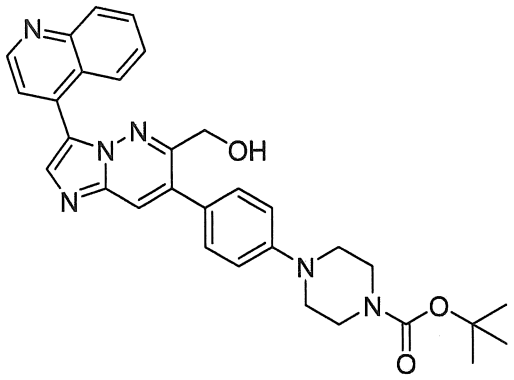
Nạp *tert*-butyl 4-(4-(6-(hydroxymetyl)-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (74,4 mg, 0,139 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-

dioxaborolan-2-yl)quinolin (42,6 mg, 0,167 mmol), dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin - (2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)-paladi (1:1) (XPhos Pd G2, 16,4 mg, 0,021 mmol) và xezi cacbonat (152,9 mg, 0,469 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm 1,4-dioxan (3,0 ml), tiếp đó là nước (300,0 µl, 16,65 mmol) vào thông qua xi-lanh. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 80 °C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng. Xử lý phần cặn với CH_2Cl_2 (2,0 mL) tiếp đó là TFA (2,0 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, và sau đó cô. Tinh chế phần cặn này bằng cách sử dụng LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa NH_4OH 0,15%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn (9,3 mg, 15%). LCMS tính toán cho $C_{26}H_{25}N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 437,2; thực nghiệm: 437,1. ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9,06 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,41 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,49 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,17 (m, 4H), 2,88 (m, 4H).

Ví dụ 8. 4-(6-(Metoxymetyl)-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin



Bước 1: tert-Butyl 4-(4-(6-(hydroxymetyl)-3-(quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat



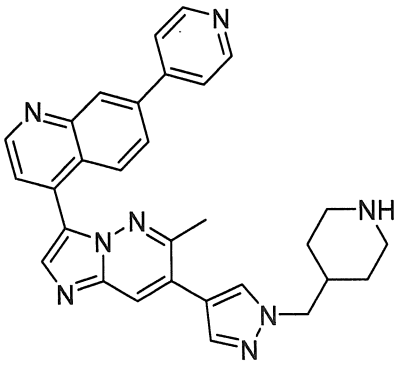
Xử lý dung dịch (7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)-3-(quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)metanol (9,3 mg, 0,021 mmol, xem bước 4 trong Ví dụ 7) trong CH_2Cl_2 (2,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng với dung dịch Boc-anhydrit (5,0 mg, 0,023 mmol) trong THF (0,5 mL) tiếp đó là DMAP (2,60 mg, 0,021 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng cách sử dụng LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa NH_4OH 0,15%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn (5,0 mg, 44%). LCMS tính toán cho $C_{31}H_{33}N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 537,3; thực nghiệm: 537,3.

Bước 2: 4-(6-(Metoxymetyl)-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin

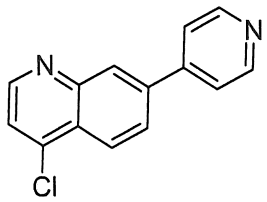
Xử lý dung dịch *tert*-butyl 4-(4-(6-(hydroxymetyl)-3-(quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (5,0 mg, 9,32 µmol) trong THF (3,0 mL) ở -78 °C trong môi trường N_2 với dung dịch KHMDS (1,0 M trong THF) (100,0 µL, 0,100 mmol). Sau đó để hỗn hợp này ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 20 phút. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng trở lại -78 °C, sau đó thêm dung dịch MeI (1,0 M trong MTBE) (50,0 µL, 0,050 mmol) vào. Để hỗn hợp này ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, thêm MeOH (2,0 mL) vào. Cô hỗn hợp phản ứng. Xử lý phần cặn với CH_2Cl_2 (2,0 mL) tiếp đó là TFA (2,0 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, và sau đó cô. Tinh chế phần cặn này bằng cách sử dụng LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LCMS tính toán cho $C_{27}H_{27}N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 451,2; thực nghiệm: 451,2. ^1H NMR (muối TFA, 400 MHz, DMSO) δ 9,12 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 877 (br, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,22 – 8,15 (chồng lấp, 2H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H),

7,99 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,46 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), 3,19 (s, 3H).

Ví dụ 9. 4-(6-Metyl-7-(1-(piperidin-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-7-(pyridin-4-yl)quinolon

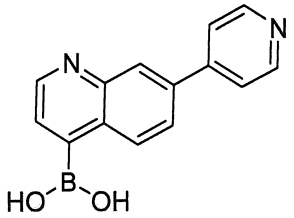


Bước 1. 4-clo-7-(pyridin-4-yl)quinolin



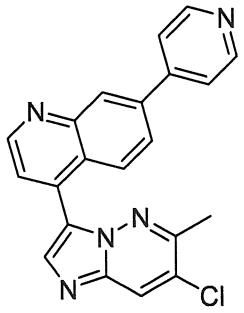
Nạp 4-clo-7-iodoquinolin (0,579 g, 2,0 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (0,410 g, 2,000 mmol), kali phosphat (0,849 g, 4,00 mmol), $PdCl_2$(dppf) (0,117 g, 0,160 mmol) và 1,4-dioxan (8,0 ml)/nước (1,50 ml) vào lọ nhỏ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Khuấy phản ứng ở 100 °C trong 3 giờ. Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat và sau đó tinh chế sản phẩm trên silica gel (24 g) rửa giải bằng CH_2Cl_2/MeOH (tối đa MeOH 10%). Tách sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS tính toán cho $C_{14}H_{10}ClN_2$ $(M+H)^+$: m/z = 241,1; thực nghiệm 241,1.

Bước 2. Axit (7-(pyridin-4-yl)quinolin-4-yl)boronic



Nạp hỗn hợp gồm 4,4,5,5,4',4',5',5'-Octametyl-[2,2']bi[[1,3,2]-dioxaborolanyl] (0,380 g, 1,496 mmol), kali axetat (0,196 g, 1,994 mmol), 4-clo-7-(pyridin-4-yl)quinolin (0,240 g, 0,997 mmol) và $PdCl_2$(dppf) (0,073 g, 0,100 mmol) trong 1,4-dioxan (5,0 mL) vào lọ nhỏ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Khuấy hỗn hợp này ở 105 °C trong 6 giờ. Hỗn hợp này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần cô cạn dung môi. LC-MS tính toán cho $C_{14}H_{12}BN_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 251,1; thực nghiệm 251,1

Bước 3. 4-(7-clo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-7-(pyridin-4-yl)quinolin



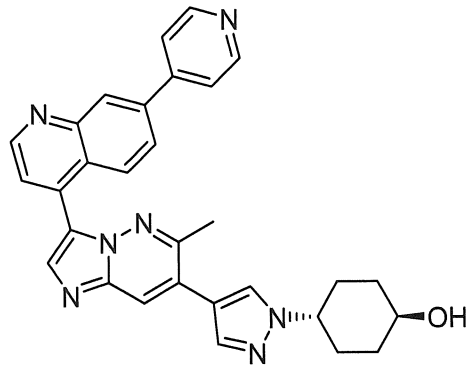
Nạp hỗn hợp gồm axit (7-(pyridin-4-yl)quinolin-4-yl)boronic (0,128 g, 0,511 mmol), 7-clo-3-iodo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin (0,15 g, 0,511 mmol, xem bước 3 trong Ví dụ 1), kali phosphat (0,217 g, 1,022 mmol) và $PdCl_2$(dppf) (0,037 g, 0,051 mmol) trong 1,4-dioxan (4,0 ml)/nước (0,6 ml) vào lọ nhỏ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Khuấy phản ứng ở 100 °C trong 3 giờ. Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat và sau đó tinh chế sản phẩm trên silica gel (12 g) rửa giải bằng CH_2Cl_2/MeOH (tối đa MeOH 10%). LC-MS tính toán cho $C_{21}H_{15}ClN_5$ $(M+H)^+$: m/z = 372,1; thực nghiệm 372,1.

Bước 4. 4-(6-metyl-7-(1-(piperidin-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-7-(pyridin-4-yl)quinolin

Nạp hỗn hợp gồm 4-(7-clo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-7-(pyridin-4-yl)quinolin (12,0 mg, 0,032 mmol), *tert*-butyl 4-((4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat (18,94 mg, 0,048 mmol), kali phosphat (13,70 mg, 0,065 mmol) và clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-isopropyl-1,1'-biphenyl)(2'-amino-1,1'-biphenyl-2-yl) paladi(II) (XPhos Pd G2, 1,5 mg, 3,23 µmol) trong dioxan (0,8 ml)/nước (0,20 ml) vào lọ nhỏ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần).

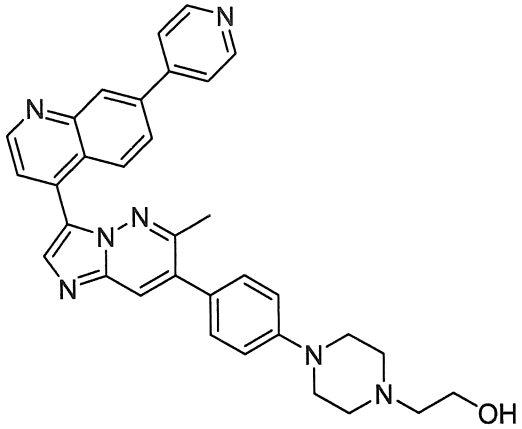
Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 70 °C trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi và xử lý phần cặn với CH_2Cl_2/TFA (0,5/0,5 mL) trong 30 phút. Cô cạn dung môi và pha loãng hỗn hợp này bằng axetonitril/nước và tinh chế bằng cách sử dụng LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được hợp chất mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS tính toán cho $C_{30}H_{29}N_8$ $(M+H)^+$: m/z = 501,3; thực nghiệm 501,4.

Ví dụ 10. (*trans*)-4-(4-(6-Metyl-3-(7-(pyridin-4-yl)quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-ol



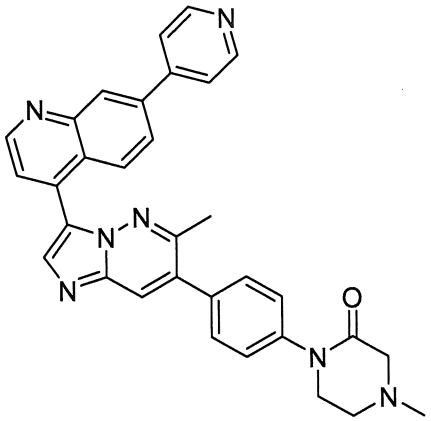
Nạp 4-(7-clo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-7-(pyridin-4-yl)quinolin (12,0 mg, 0,032 mmol, xem bước 3 trong Ví dụ 9), 1-(*trans*)-4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)xyclohexyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (19,68 mg, 0,048 mmol), kali phosphat (13,70 mg, 0,065 mmol) và clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-isopropyl-1,1'-biphenyl)(2'-amino-1,1'-biphenyl-2-yl) paladi(II) (XPhos Pd G2, 1,5 mg, 3,23 µmol) trong dioxan (0,800 ml) /nước (0,20 ml) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 70 °C trong 1 giờ. Sau đó xử lý hỗn hợp này với HCl đậm đặc (0,4 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng axetonitril/nước và tinh chế bằng cách sử dụng LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS tính toán cho $C_{30}H_{28}N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 502,3; thực nghiệm 502,4.

Ví dụ 11. 2-(4-(4-(6-Metyl-3-(7-(pyridin-4-yl)quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol



Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 10, bằng cách sử dụng 1-(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)piperazin thay cho 1-(*trans*)-4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)xyclohexyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol làm vật liệu ban đầu. LC-MS tính toán cho $C_{33}H_{32}N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 542,3; thực nghiệm 542,5.

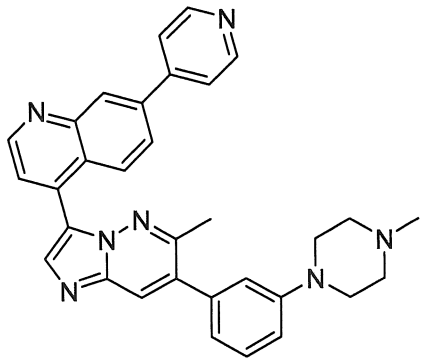
Ví dụ 12. 4-Metyl-1-(4-(6-metyl-3-(7-(pyridin-4-yl)quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-2-on



Nạp 4-(7-clo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-7-(pyridin-4-yl)quinolin (12,0 mg, 0,032 mmol), 4-metyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)piperazin-2-on (15,31 mg, 0,048 mmol), kali phosphat (13,70 mg, 0,065 mmol) và clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-isopropyl-1,1'-biphenyl)(2'-amino-1,1'-biphenyl-2-yl) paladi(II) (XPhos Pd G2, 1,5 mg, 3,23 µmol) trong dioxan (0,80 ml)/nước (0,20 ml) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 70 °C trong 1 giờ. Cô cạn dung môi và pha loãng hỗn hợp

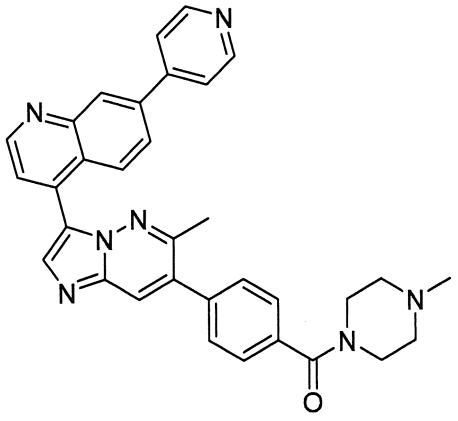
này bằng axetonitril/nước và tinh chế bằng cách sử dụng LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS tính toán cho $C_{32}H_{28}N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 526,3; thực nghiệm 526,5.

Ví dụ 13. 4-(6-Metyl-7-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-7-(pyridin-4-yl)quinolon



Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 12, bằng cách sử dụng axit (3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)boronic thay cho 4-metyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)piperazin-2-on làm vật liệu ban đầu. Tách sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS tính toán cho $C_{32}H_{30}N_7$ $(M+H)^+$: m/z = 512,3; thực nghiệm 512,3.

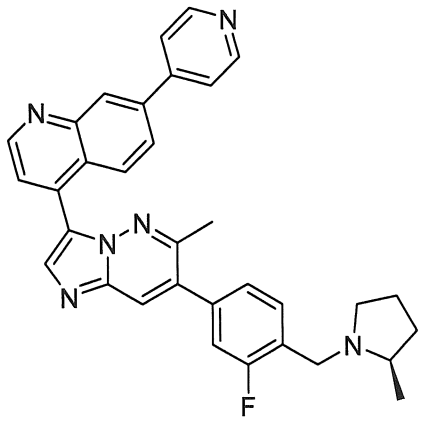
Ví dụ 14. (4-(6-Metyl-3-(7-(pyridin-4-yl)quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)(4-metylpiperazin-1-yl)metanon



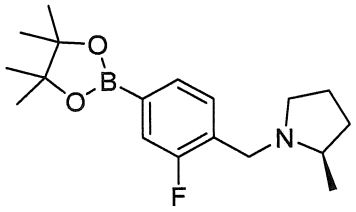
Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 12, bằng cách sử dụng (4-metylpiperazin-1-yl)(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanon thay cho 4-metyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-

yl)phenyl)piperazin-2-on làm vật liệu ban đầu. Tách sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS tính toán cho $C_{33}H_{30}N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 540,2; thực nghiệm 540,3.

Ví dụ 15. (R)-4-(7-(3-flo-4-((2-metylpyrolidin-1-yl)metyl)phenyl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-7-(pyridin-4-yl)quinolin



Bước 1 (R)-1-(2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-2-metylpyrolidin



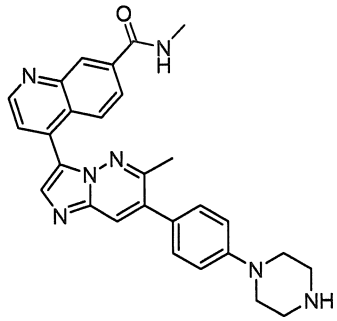
Khuấy hỗn hợp gồm 2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzaldehyt (0,125 g, 0,500 mmol) và (*R*)-2-metylpyrolidin (0,047 g, 0,550 mmol) trong CH_2Cl_2 (3,0 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và sau đó xử lý bằng natri triaxetoxyborohydrit (0,212 g, 1,00 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2, và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ đã được tách trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS tính toán cho $C_{18}H_{28}BFNO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 320,2; thực nghiệm 320,3.

Bước 2 (R)-4-(7-(3-flo-4-((2-metylpyrolidin-1-yl)metyl)phenyl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-7-(pyridin-4-yl)quinolin

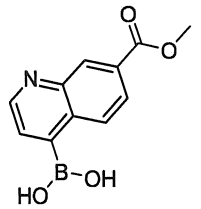
Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 12, bằng cách sử dụng (R)-1-(2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-2-metylpyrolidin thay cho 4-metyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-

yl)phenyl)piperazin-2-on làm vật liệu ban đầu. Tách sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS tính toán cho $C_{33}H_{30}FN_6$ $(M+H)^+$: m/z = 529,3; thực nghiệm 529,3.

Ví dụ 16. N-metyl-4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-carboxamit

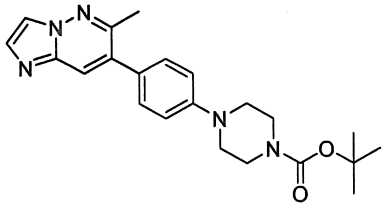


Bước 1. Axit (7-(metoxycarbonyl)quinolin-4-yl)boronic



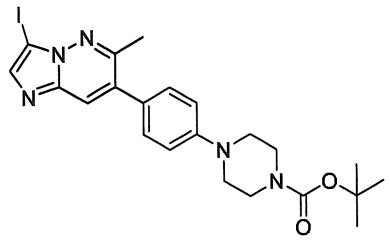
Nạp metyl 4-cloquinolin-7-carboxylat (0,3 g, 1,354 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (0,412 g, 1,624 mmol), kali axetat (0,266 g, 2,71 mmol), Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,124 g, 0,135 mmol) và 2-(Dixyclohexylphosphino)biphenyl (0,095 g, 0,271 mmol) vào lọ nhỏ. Bịt kín lọ nhỏ này, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Xử lý hỗn hợp này với THF (2 ml). Gia nhiệt hỗn hợp này ở 80 °C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn này trên cột silica gel (EtOAc 0-100%/Hexan) thu được axit (7-(metoxycarbonyl)quinolin-4-yl)boronic (0,25 g, 1,082 mmol, hiệu suất 80%). LCMS tính toán cho $C_{11}H_{11}BNO_4$ $(M+H)+$: m/z = 232,2; thực nghiệm 232,2.

Bước 2. tert-butyl 4-(4-(6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat



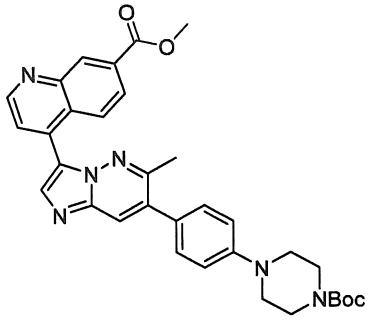
Nạp 7-clo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin (252 mg, 1,504 mmol, xem bước 2 trong Ví dụ 1), *tert*-butyl 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (670,1 mg, 1,726 mmol), xezi cacbonat (980 mg, 3,01 mmol) và dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin - (2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi (1:1) (177 mg, 0,226 mmol) vào lọ nhỏ. Bịt kín lọ nhỏ này, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm 1,4-dioxan (10 ml) và nước (2 ml) vào. Gia nhiệt phản ứng ở 80 °C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn này trên cột silica gel (EtOAc 0-100% trong Hexan) thu được *tert*-butyl 4-(4-(6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (590 mg, 1,499 mmol, hiệu suất 100%). LCMS tính toán cho $C_{22}H_{28}N_5O_2$ (M+H)+: m/z = 394,1; thực nghiệm: 394,1.

Bước 3. tert-butyl 4-(4-(3-iodo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat



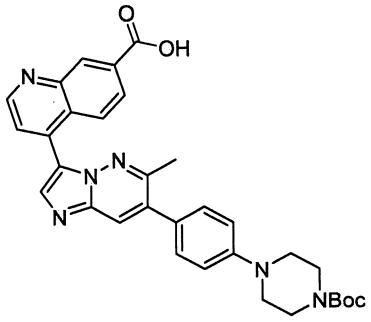
Xử lý hỗn hợp gồm *tert*-butyl 4-(4-(6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (590 mg, 1,499 mmol) và NIS (405 mg, 1,799 mmol) với DMF (8,0 ml). Khuấy hỗn hợp này ở 50 °C trong 90 phút. Cô hỗn hợp này và tinh chế trên cột silica gel (EtOAc 0-75% trong Hexan) thu được *tert*-butyl 4-(4-(3-iodo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (450 mg, 0,866 mmol, hiệu suất 57,8 %). LCMS tính toán cho $C_{22}H_{27}IN_5O_2$ (M+H)+: m/z = 520,1; thực nghiệm: 520,1.

Bước 4. metyl 4-(7-(4-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-carboxylat



Gia nhiệt hỗn hợp gồm *tert*-butyl 4-(4-(3-iodo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (0,105 g, 0,202 mmol), axit (7-(metoxycarbonyl)quinolin-4-yl)boronic (0,095 g, 0,303 mmol), (1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen)-diclopaladi(II) (0,015 g, 0,020 mmol), kali cacbonat (0,056 g, 0,404 mmol) trong 1,4-dioxan (1 ml) và nước (0,5 ml) ở 90 °C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội, tinh chế hỗn hợp này trên cột silica gel (EtOAc 0-100%/Hexan) thu được metyl 4-(7-(4-(4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-carboxylat (0,052 g, 0,090 mmol, hiệu suất 44,5 %). LCMS tính toán cho $C_{33}H_{35}N_6O_4$ (M+H)+: m/z = 579,2; thực nghiệm 579,2.

Bước 5. Axit 4-(7-(4-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-carboxylic

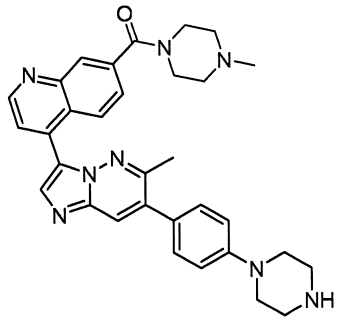


Xử lý dung dịch metyl 4-(7-(4-(4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-carboxylat (30 mg, 0,052 mmol) trong THF (1 mL) với dung dịch natri hydroxit 1N trong nước (0,207 ml, 0,207 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, trung hòa hỗn hợp phản ứng và cô thu được axit 4-(7-(4-(4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-carboxylic. LCMS tính toán cho $C_{32}H_{33}N_6O_4$ (M+H)+ m/z = 565,2; thực nghiệm 565,2.

Bước 6. N-metyl-4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-carboxamit

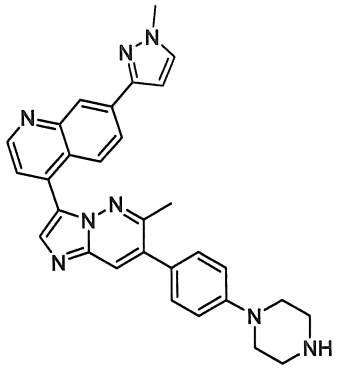
Khuấy dung dịch axit 4-(7-(4-(4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-carboxylic (6 mg, 10,63 µmol), metanamin (0,396 mg, 0,013 mmol), HATU (6,06 mg, 0,016 mmol) và DIPEA (3,71 µl, 0,021 mmol) trong DMF (0,5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Xử lý hỗn hợp phản ứng với nước. Cô hỗn hợp này thu được *tert*-butyl 4-(4-(6-metyl-3-(7-(metylcarbamoyl)quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat. Xử lý chất trung gian này với axit trifloaxetic (0,5 ml, 6,49 mmol) trong DCM (0,500 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tinh chế hỗn hợp này trên LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được N-metyl-4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-carboxamit (4,8 mg, 10,05 µmol, hiệu suất 95 %). LCMS tính toán cho $C_{28}H_{28}N_7O$ (M+H)+ m/z = 478,1; thực nghiệm 478,2.

Ví dụ 17. (4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-yl)(4-metylpiperazin-1-yl)metanon

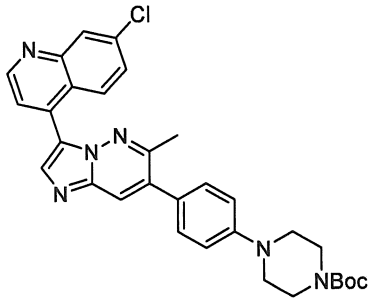


Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 16 (bước 6), bằng cách sử dụng 1-metylpiperazin thay cho metanamin làm vật liệu ban đầu. LCMS tính toán cho $C_{32}H_{35}N_8O$ (M+H)+ m/z = 547,0; thực nghiệm 547,0.

Ví dụ 18. 7-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin



Bước 1. tert-butyl 4-(4-(3-(7-cloquinolin-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat



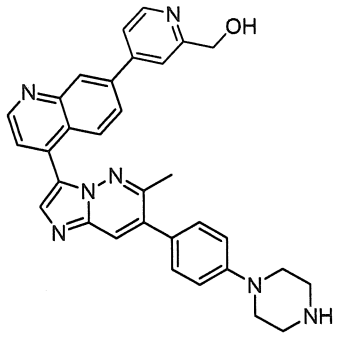
Gia nhiệt hỗn hợp gồm *tert*-butyl 4-(4-(3-iodo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (0,28 g, 0,539 mmol), 7-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)quinolin (0,172 g, 0,593 mmol), (1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen)-diclopaladi(II) (0,394 g, 0,539 mmol), kali cacbonat (0,149 g, 1,078 mmol) trong 1,4-dioxan (1 ml) và nước (0,2 ml) ở 90 °C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội, tinh chế hỗn hợp này trên cột silica gel (EtOAc 0-100%/Hexan) thu được *tert*-butyl 4-(4-(3-(7-cloquinolin-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (0,22 g, 0,396 mmol, hiệu suất 73,5 %). LCMS tính toán cho $C_{31}H_{32}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 555,1; thực nghiệm: 555,1.

Bước 2. 7-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm *tert*-butyl 4-(4-(3-(7-cloquinolin-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (11 mg, 0,020 mmol), 1-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (4,12 mg, 0,020 mmol), Clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (15,59 mg, 0,020 mmol) và kali cacbonat (5,48 mg, 0,040 mmol) trong 1,4-dioxan (1 ml)/nước (0,2 ml) ở 100 °C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội, cô

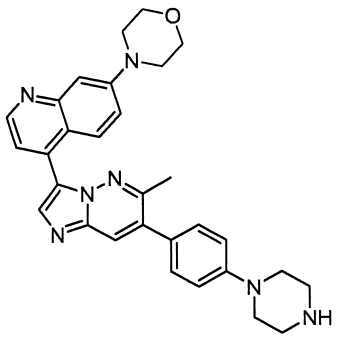
hỗn hợp này thu được *tert*-butyl 4-(4-(6-metyl-3-(7-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat. Xử lý phần cặn với TFA (1,0 ml) trong DCM (1,0 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Tinh chế hỗn hợp này trên LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được 7-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin (5,3 mg, 10,59 µmol, hiệu suất 53,4 %). LCMS tính toán cho $C_{30}H_{29}N_8$ (M+H)+: m/z = 501,2; thực nghiệm: 501,2.

Ví dụ 19. (4-(4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-yl)pyridin-2-yl)metanol



Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 18 (bước 2), bằng cách sử dụng (4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)metanol thay cho 1-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol làm vật liệu ban đầu. LCMS tính toán cho $C_{32}H_{30}N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 528,2; thực nghiệm: 528,2.

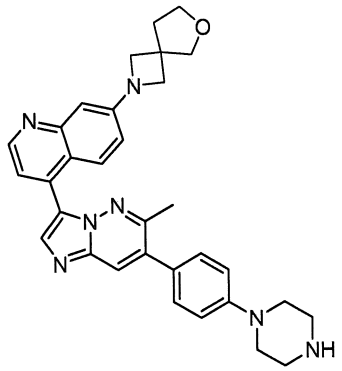
Ví dụ 20. 4-(4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-yl)morpholin



Gia nhiệt hỗn hợp gồm *tert*-butyl 4-(4-(3-(7-cloquinolin-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (11 mg, 0,020 mmol,

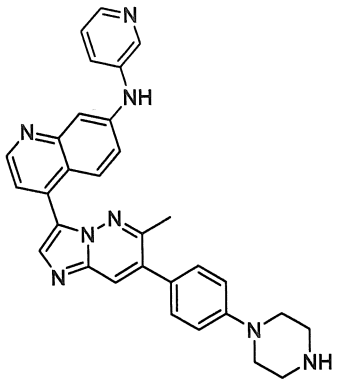
xem bước 1 trong Ví dụ 18), morpholin (1,726 mg, 0,020 mmol), Clo-(2-dixyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxy-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (15,39 mg, 0,020 mmol) và xezi cacbonat (6,46 mg, 0,020 mmol) trong 1,4-dioxan (1 ml) ở 110 °C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, cô hỗn hợp này. Xử lý phần cặn với TFA (1 ml) trong DCM (1,0 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Tinh chế hỗn hợp này trên LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được 4-(4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-yl)morpholin (5,5 mg, 10,88 µmol, hiệu suất 54,9 %). LCMS tính toán cho $C_{30}H_{32}N_7O$ (M+H)+: m/z = 506,3; thực nghiệm: 506,1. ^{1}H NMR (muối TFA, 500 MHz, DMSO) δ 8,97 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,89 (br, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,11 (chồng lấp, 2H), 7,97 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,47 (chồng lấp, 8H), 3,28 (m, 4H), 2,48 (s, 3H).

Ví dụ 21. 2-(4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-yl)-6-oxa-2-azaspiro[3.4]octan



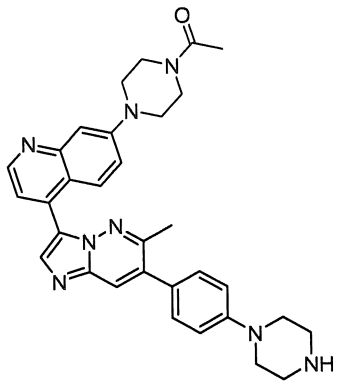
Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 20, bằng cách sử dụng 6-oxa-2-azaspiro[3.4]octan thay cho morpholin làm vật liệu ban đầu. LCMS tính toán cho $C_{32}H_{34}N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 532,2; thực nghiệm: 532,2.

Ví dụ 22. 4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-(pyridin-3-yl)quinolin-7-amin



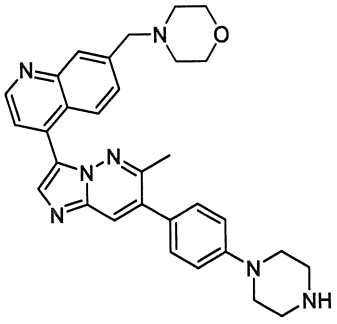
Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 20, bằng cách sử dụng pyridin-3-amin thay cho morpholin làm vật liệu ban đầu. LCMS tính toán cho $C_{31}H_{29}N_8$ $(M+H)^+$: m/z = 513,2; thực nghiệm: 513,2.

Ví dụ 23. 1-(4-(4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-yl)piperazin-1-yl)etan-1-on

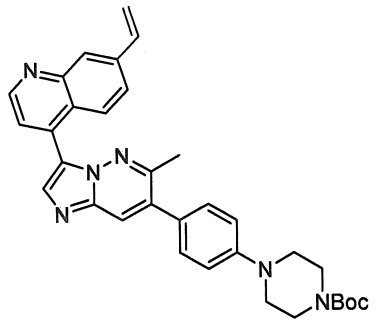


Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 20, bằng cách sử dụng 1-(piperazin-1-yl)etan-1-on thay cho morpholin làm vật liệu ban đầu. LCMS tính toán cho $C_{32}H_{35}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 547,2; thực nghiệm: 547,2.

Ví dụ 24. 4-((4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-yl)metyl)morpholin

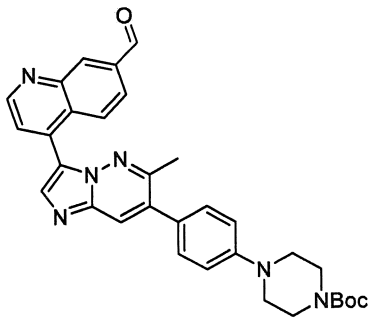


Bước 1. tert-butyl 4-(4-(6-metyl-3-(7-vinylquinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat



Gia nhiệt hỗn hợp gồm *tert*-butyl 4-(4-(3-(7-cloquinolin-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (120 mg, 0,216 mmol, xem bước 1 trong Ví dụ 18), 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (0,044 ml, 0,259 mmol), Clo(2-dixyclohexyl-phosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (17,01 mg, 0,022 mmol) và kali cacbonat (59,8 mg, 0,432 mmol) trong 1,4-dioxan (1 ml)/nước (0,2 ml) ở 100 °C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn này trên cột silica gel (EtOAc 0-100%/Hexan) thu được *tert*-butyl 4-(4-(6-metyl-3-(7-vinylquinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (100 mg, 0,183 mmol, hiệu suất 85 %). LCMS tính toán cho $C_{33}H_{35}N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 547,2; thực nghiệm: 547,2.

Bước 2. tert-butyl 4-(4-(3-(7-formylquinolin-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat



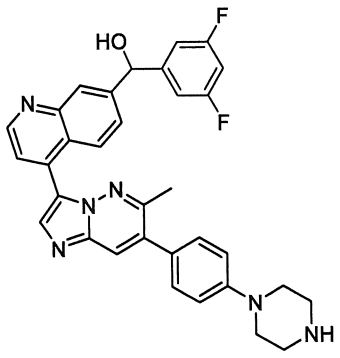
Xử lý hỗn hợp gồm *tert*-butyl 4-(4-(6-metyl-3-(7-vinylquinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (100 mg, 0,183 mmol) trong THF (5 ml)/Nước (1,250 ml) đã được làm lạnh trong bể nước đá với dung dịch osmi tetroxit 4% trong nước (0,224 ml, 0,037 mmol). Khuấy phản ứng trong 5 phút, sau đó thêm natri periodat (117 mg, 0,549 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, xử lý hỗn hợp phản ứng với $Na_2S_2O_3$, chiết với EtOAc, và cô. Tinh chế phần cặn này trên cột

silica gel (EtOAc 0-100%/Hexan tiếp đó là MeOH 10%/DCM) thu được *tert*-butyl 4-(4-(3-(7-formylquinolin-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (90 mg, 0,164 mmol, hiệu suất 90 %). LCMS tính toán cho $C_{32}H_{33}N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 549,2; thực nghiệm: 549,2.

Bước 3. 4-((4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-yl)metyl)morpholin

Khuấy dung dịch *tert*-butyl 4-(4-(3-(7-formylquinolin-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (6 mg, 10,94 µmol) và morpholin (0,953 mg, 10,94 µmol) trong DCM (1 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó xử lý hỗn hợp phản ứng này bằng natri triaxetoxyborohydrit (2,318 mg, 10,94 µmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cô hỗn hợp này đến khô thu được *tert*-butyl 4-(4-(6-metyl-3-(7-(morpholinometyl)quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat. Xử lý chất trung gian này với axit trifloaxetic (0,5 ml, 6,49 mmol) trong DCM (1 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tinh chế hỗn hợp này trên LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được 4-((4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-yl)metyl)morpholin (3,3 mg, 6,35 µmol, hiệu suất 58,1 %). LCMS tính toán cho $C_{31}H_{34}N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 520,3; thực nghiệm: 520,3.

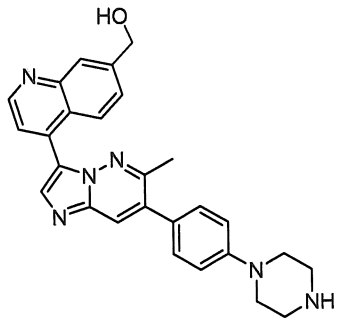
Ví dụ 25. (3,5-diflophenyl)(4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-yl)metanol



Xử lý thể huyền phù của *tert*-butyl 4-(4-(3-(7-formylquinolin-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (6 mg, 10,94 µmol, xem bước 2 trong Ví dụ 24) trong THF (0,5 ml) ở -78 °C với dung dịch THF 0,5 M chứa

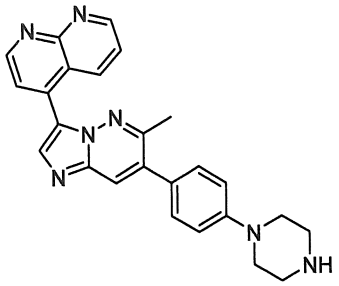
(3,5-diflophenyl)-magiê bromua (0,028 ml, 0,014 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó cô đến khô. Xử lý phần cặn với axit trifloaxetic (0,1 ml, 1,298 mmol) trong DCM (0,5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tinh chế hỗn hợp này trên LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được (3,5-diflophenyl)(4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-yl)metanol (4,3 mg, 7,64 µmol, hiệu suất 69,9 %). LCMS tính toán cho $C_{33}H_{29}F_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 563,2; thực nghiệm: 563,1.

Ví dụ 26. (4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-yl)metanol



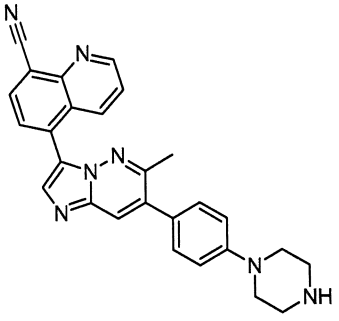
Khuấy dung dịch *tert*-butyl 4-(4-(3-(7-formylquinolin-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (6 mg, 10,94 µmol, xem bước 2 trong Ví dụ 24) và natri borohydrit (0,414 mg, 10,94 µmol) trong MeOH (1 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô hỗn hợp này đến khô thu được *tert*-butyl 4-(4-(3-(7-(hydroxymetyl)quinolin-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat. Xử lý chất trung gian này với axit trifloaxetic (0,5 ml, 6,49 mmol) trong DCM (1,000 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tinh chế hỗn hợp này trên LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được (4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-yl)metanol (2,5 mg, 5,55 µmol, hiệu suất 50,7 %). LCMS tính toán cho $C_{27}H_{27}N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 451,2; thực nghiệm: 451,1.

Ví dụ 27. 4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-1,8-naphtyridin

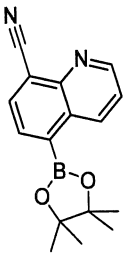


Gia nhiệt hỗn hợp gồm *tert*-butyl 4-(4-(3-iodo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (0,010 g, 0,019 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,8-naphtyridin (5,42 mg, 0,021 mmol), (1,1'-Bis(diphenylphosphino)-feroxen)diclopaladi(II) (1,409 mg, 1,925 µmol) và kali cacbonat (5,32 mg, 0,039 mmol) trong 1,4-dioxan (1 ml)/nước (0,2 ml) ở 100 °C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội, cô hỗn hợp này. Xử lý phần cặn với axit trifloaxetic (1,0 ml) trong DCM (1,0 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tinh chế hỗn hợp này trên LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được 4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-1,8-naphtyridin (4,0 mg, 9,49 µmol, hiệu suất 49,3 %). LCMS tính toán cho $C_{25}H_{24}N_7$ $(M+H)^+$: m/z = 422,2; thực nghiệm: 422,1.

Ví dụ 28. 5-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-8-carbonitril



Bước 1. 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)quinolin-8-carbonitril



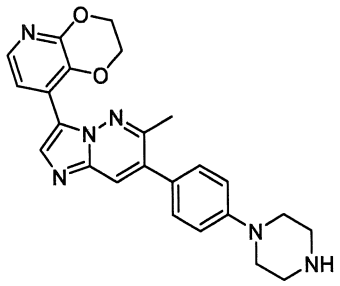
Nạp hỗn hợp gồm 5-bromoquinolin-8-carbonitril (0,036 g, 0,154 mmol),4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (0,047 g, 0,185 mmol),

kali axetat (0,030 g, 0,309 mmol) và (1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen)-diclopaladi(II) (0,011 g, 0,015 mmol) vào lọ nhỏ. Bịt kín lọ nhỏ này, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Xử lý hỗn hợp này với dioxan (1 ml). Gia nhiệt hỗn hợp này ở 90 °C trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp này thu được 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)quinolin-8-carbonitril (0,035 g), chất rắn này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS tính toán cho $C_{16}H_{18}BN_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 281,1; thực nghiệm: 281,0.

Bước 2. 5-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-8-carbonitril

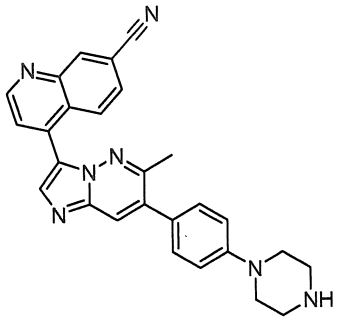
Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 27, bằng cách sử dụng 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)quinolin-8-carbonitril thay cho 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,8-naphtyridin làm vật liệu ban đầu. LCMS tính toán cho $C_{27}H_{24}N_7$ $(M+H)^+$: m/z = 446,2; thực nghiệm: 446,3.

Ví dụ 29. 8-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b]pyridin



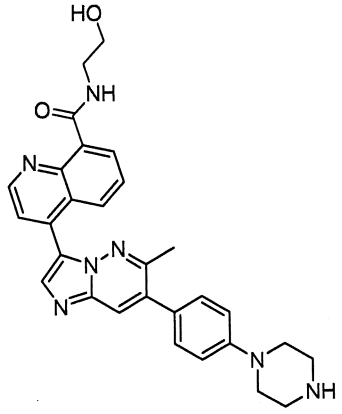
Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 27, bằng cách sử dụng 8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b]pyridin thay cho 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,8-naphtyridin làm vật liệu ban đầu. LCMS tính toán cho $C_{24}H_{25}N_6O_2$ $(M+H)+$: m/z = 429,2; thực nghiệm: 429,0.

Ví dụ 30. 4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-carbonitril

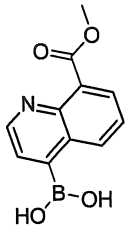


Nạp hỗn hợp gồm *tert*-butyl 4-(4-(3-(7-cloquinolin-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (10 mg, 0,018 mmol, xem bước 1 trong Ví dụ 18), dixyano kẽm (2,115 mg, 0,018 mmol), Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,825 mg, 0,901 µmol) và 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (1,042 mg, 1,802 µmol) vào lọ nhỏ. Bịt kín lọ nhỏ này bằng nắp teflon có ren, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm dung dịch TMEDA (0,540 µl, 3,60 µmol) trong DMF (1 ml) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 110 °C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp phản ứng và cô. Xử lý chất trung gian thu được với axit trifloaxetic (0,5 ml, 6,49 mmol) trong DCM (1,000 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tinh chế hỗn hợp này trên LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được 4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-carbonitril (0,6 mg, 1,347 µmol, hiệu suất 7,48 %). LCMS tính toán cho $C_{27}H_{24}N_7$ $(M+H)^+$: m/z = 446,2; thực nghiệm: 446,1.

Ví dụ 31. N-(2-hydroxyetyl)-4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-8-carboxamit

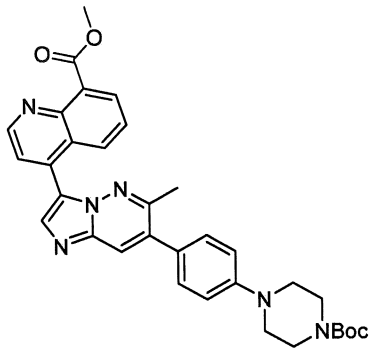


Bước 1. Axit (8-(metoxycarbonyl)quinolin-4-yl)boronic



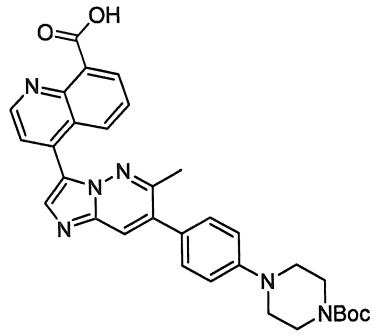
Nạp hỗn hợp gồm metyl 4-bromoquinolin-8-carboxylat (0,19 g, 0,714 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (0,218 g, 0,857 mmol), kali axetat (0,140 g, 1,428 mmol) và (1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen)-diclopaladi(II) (0,052 g, 0,071 mmol) vào lọ nhỏ. Bịt kín lọ nhỏ này, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Xử lý hỗn hợp này với dioxan (2 ml). Gia nhiệt hỗn hợp này ở 90 °C trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp này thu được axit (8-(metoxycarbonyl)quinolin-4-yl)boronic, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS tính toán cho $C_{11}H_{11}BNO_4$ $(M+H)^+$: m/z = 232,1; thực nghiệm: 232,2.

Bước 2. metyl 4-(7-(4-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-8-carboxylat



Gia nhiệt hỗn hợp gồm *tert*-butyl 4-(4-(3-iodo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (0,060 g, 0,116 mmol), axit (8-(metoxycarbonyl)quinolin-4-yl)boronic (0,040 g, 0,173 mmol), (1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen)-diclopaladi(II) (8,45 mg, 0,012 mmol), kali cacbonat (0,032 g, 0,231 mmol) trong 1,4-dioxan (1 ml) và nước (0,2 ml) ở 90 °C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội, tinh chế hỗn hợp này trên cột silica gel (EtOAc 0-100%/Hexan) thu được metyl 4-(7-(4-(4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-8-carboxylat (0,032 g, 0,055 mmol, hiệu suất 47,9 %). LCMS tính toán cho $C_{33}H_{35}N_6O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 579,3; thực nghiệm: 579,2.

Bước 3. Axit 4-(7-(4-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-8-carboxylic

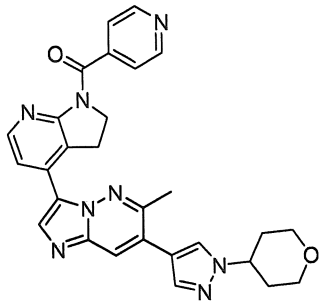


Xử lý dung dịch metyl 4-(7-(4-(4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-8-carboxylat (15 mg, 0,026 mmol) trong THF (1 mL) với dung dịch natri hydroxit 1 N trong nước (0,5 ml, 0,500 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, trung hòa hỗn hợp phản ứng và cô thu được axit 4-(7-(4-(4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-8-carboxylic. LCMS tính toán cho $C_{32}H_{33}N_6O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 565,3; thực nghiệm: 565,2.

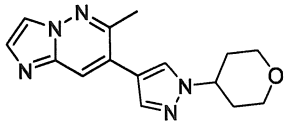
Bước 4. N-(2-hydroxyetyl)-4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-8-carboxamit

Khuấy dung dịch axit 4-(7-(4-(4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)phenyl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-8-carboxylic (3,3 mg, 5,84 µmol), 2-aminoetan-1-ol (0,428 mg, 7,01 µmol), HATU (3,33 mg, 8,77 µmol) và DIPEA (2,042 µl, 0,012 mmol) trong DMF (0,5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Xử lý hỗn hợp phản ứng với nước, chiết với DCM và cô thu được *tert*-butyl 4-(4-(3-(8-((2-hydroxyetyl)carbamoyl)quinolin-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat. Xử lý chất trung gian thu được với axit trifloaxetic (0,5 ml, 6,49 mmol) trong DCM (0,500 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tinh chế hỗn hợp này trên LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được N-(2-hydroxyetyl)-4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-8-carboxamit (0,4 mg, 0,788 µmol, hiệu suất 13,48 %). LCMS tính toán cho $C_{29}H_{30}N_7O_2$ $(M+H)^+$ m/z = 508,2; thực nghiệm 508,2.

Ví dụ 32. (4-(6-metyl-7-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)(pyridin-4-yl)metanon

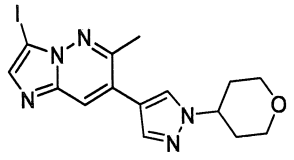


Bước 1. 6-metyl-7-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin



Nạp 7-clo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin (80 mg, 0,477 mmol, xem bước 2 trong Ví dụ 1), 1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (159 mg, 0,573 mmol), xezi cacbonat (311 mg, 0,955 mmol) và dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin - (2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi (1:1) (56,3 mg, 0,072 mmol) vào lọ nhỏ. Bịt kín lọ nhỏ này, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm 1,4-dioxan (1 ml) và nước (0,2 ml) vào. Gia nhiệt phản ứng ở 80 °C trong 1 giờ. Tinh chế hỗn hợp phản ứng trên cột silica gel (EtOAc 0-100% trong Hexan tiếp đó là MeOH 10%/DCM) thu được 6-metyl-7-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin (130 mg, 0,459 mmol, hiệu suất 96 %). LCMS tính toán cho $C_{15}H_{18}N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 284,2; thực nghiệm: 284,1.

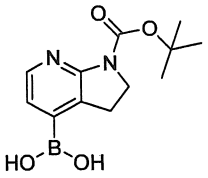
Bước 2. 3-iodo-6-metyl-7-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin



Xử lý hỗn hợp gồm 6-metyl-7-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin (134 mg, 0,473 mmol) và NIS (112 mg, 0,497 mmol) với DMF (8,0 ml). Khuấy hỗn hợp này ở 50 °C trong 90 phút. Cô hỗn hợp này và tinh chế

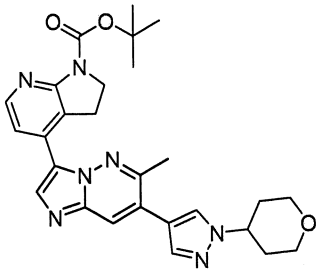
trên silica gel (EtOAc 0-75% trong Hexan) thu được 3-iodo-6-metyl-7-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin (180 mg, 0,440 mmol, hiệu suất 93 %). LCMS tính toán cho $C_{15}H_{17}IN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 410,1; thực nghiệm: 410,1.

Bước 3. Axit (1-(tert-butoxycarbonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)boronic



Nạp hỗn hợp gồm *tert*-butyl 4-bromo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-1-carboxylat (0,082 g, 0,274 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (0,104 g, 0,411 mmol), kali axetat (0,054 g, 0,548 mmol) và (1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen)-diclopaladi(II) (0,020 g, 0,027 mmol) vào lọ nhỏ. Bịt kín lọ nhỏ này, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Xử lý hỗn hợp này với dioxan (2 ml). Gia nhiệt hỗn hợp này ở 100 °C trong 2 giờ. Lọc hỗn hợp này thu được axit (1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)boronic (0,060 g), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS tính toán cho $C_{12}H_{18}BN_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 265,0; thực nghiệm: 265,1.

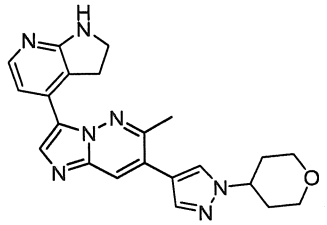
Bước 4. tert-butyl 4-(6-metyl-7-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-1-carboxylat



Gia nhiệt hỗn hợp gồm 3-iodo-6-metyl-7-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin (0,040 g, 0,098 mmol), axit (1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)boronic (0,052 g, 0,195 mmol), (1,1'-Bis(diphenylphosphino)-feroxen)-diclopaladi(II) (7,15 mg, 9,77 µmol) và kali cacbonat (0,027 g, 0,195 mmol) trong 1,4-dioxan (1 ml)/nước (0,2 ml) ở 90 °C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội, cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn này trên cột silica gel

(EtOAc 0-100%/Hexan tiếp đó là MeOH 0-10%/DCM) thu được *tert*-butyl 4-(6-metyl-7-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-1-carboxylat (0,040 g, 0,080 mmol, hiệu suất 82 %). LCMS tính toán cho $C_{27}H_{32}N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 502,3; thực nghiệm: 502,1.

Bước 5. 3-(2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-6-metyl-7-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin



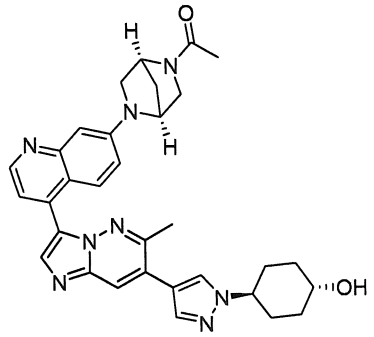
Xử lý dung dịch *tert*-butyl 4-(6-metyl-7-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-1-carboxylat (40 mg, 0,080 mmol) trong DCM (0,5 M) với dung dịch HCl 4N trong dioxan (1 ml, 4,00 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, tinh chế hỗn hợp này trên LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được 3-(2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-6-metyl-7-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin (12 mg, 0,030 mmol, hiệu suất 37,5 %). LCMS tính toán cho $C_{22}H_{24}N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 402,2; thực nghiệm: 402,1.

Bước 6. (4-(6-metyl-7-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)(pyridin-4-yl)metanon

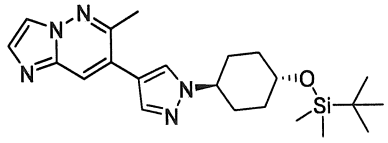
Xử lý dung dịch 3-(2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-6-metyl-7-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin (3 mg, 7,47 µmol) và trietylamin (3,12 µl, 0,022 mmol) trong DCM (0,5 ml) với isonicotinoyl clorua (1,587 mg, 0,011 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tinh chế hỗn hợp này trên LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được (4-(6-metyl-7-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-

pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)(pyridin-4-yl)metanon (1,5 mg, 2,96 µmol, hiệu suất 39,6 %). LCMS tính toán cho $C_{28}H_{27}N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 507,2; thực nghiệm: 507,2.

Ví dụ 33. 1-((1S,4S)-5-(4-(7-(1-((1R,4R)-4-hydroxyxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-yl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)etan-1-on

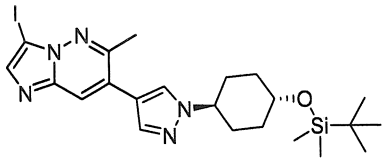


Bước 1. 7-(1-((1R,4R)-4-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)xyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin



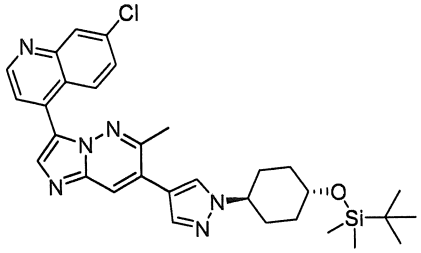
Nạp 7-clo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin (35 mg, 0,209 mmol, xem bước 2 trong Ví dụ 1), 1-((1R,4R)-4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)xyclohexyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (102 mg, 0,251 mmol), xezi cacbonat (136 mg, 0,418 mmol) và dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin - (2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi (1:1) (24,65 mg, 0,031 mmol) vào lọ nhỏ. Bịt kín lọ nhỏ này, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm 1,4-dioxan (10 ml) và nước (2 ml) vào. Gia nhiệt phản ứng ở 80 °C trong 1 giờ. Tinh chế hỗn hợp phản ứng trên cột silica gel (EtOAc 0-100% trong Hexan tiếp đó là MeOH 10%/DCM) thu được 7-(1-((1R,4R)-4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)xyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin (77 mg, 0,187 mmol, hiệu suất 90 %). LCMS tính toán cho $C_{22}H_{34}N_5OSi$ $(M+H)^+$: m/z = 412,3; thực nghiệm: 412,1.

Bước 2. 7-(1-((1R,4R)-4-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)xyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-iodo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin



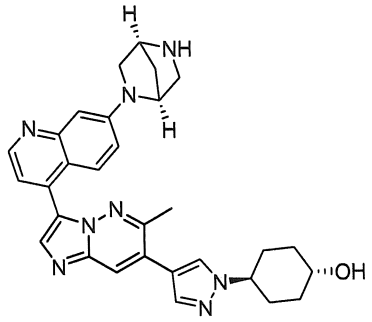
Xử lý hỗn hợp gồm 7-(1-((1R,4R)-4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)xyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin (77 mg, 0,187 mmol) và NIS (44,2 mg, 0,196 mmol) với DMF (8,0 ml). Khuấy hỗn hợp này ở 50 °C trong 90 phút. Cô hỗn hợp này và tinh chế trên cột silica gel (EtOAc 0-70% trong Hexan) thu được 7-(1-((1R,4R)-4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)xyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-iodo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin (44 mg, 0,082 mmol, hiệu suất 43,8 %). LCMS tính toán cho $C_{22}H_{33}IN_5OSi$ $(M+H)^+$: m/z = 538,1; thực nghiệm: 538,1.

Bước 3. 4-(7-(1-((1R,4R)-4-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)xyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-7-cloquinolin



Gia nhiệt hỗn hợp gồm 7-(1-((1R,4R)-4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)xyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-iodo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin (0,044 g, 0,082 mmol), 7-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)quinolin (0,028 g, 0,098 mmol), (1,1'-Bis(diphenyl-phosphino)feroxen)diclopaladi(II) (5,99 mg, 8,19 µmol) và kali cacbonat (0,023 g, 0,164 mmol) trong 1,4-dioxan (1 ml)/nước (0,2 ml) ở 90 °C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội, cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn này trên cột silica gel (EtOAc 0-100%/Hexan tiếp đó là MeOH 0-10%/DCM) thu được 4-(7-(1-((1R,4R)-4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)xyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-7-cloquinolin (0,040 g, 0,070 mmol, hiệu suất 85 %). LCMS tính toán cho $C_{31}H_{38}ClN_6OSi$ $(M+H)^+$: m/z = 573,3; thực nghiệm: 573,3.

Bước 4. (1R,4R)-4-(4-(3-(7-((1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)quinolin-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-ol



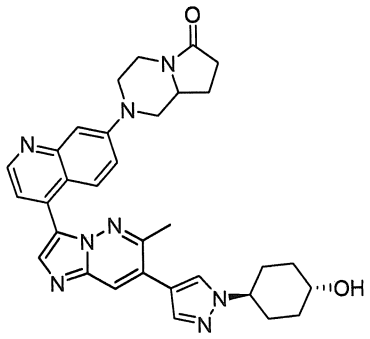
Gia nhiệt hỗn hợp gồm 4-(7-(1-((1R,4R)-4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)xyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-7-cloquinolin (8 mg, 0,014 mmol), *tert*-butyl (1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (5,53 mg, 0,028 mmol), clo-(2-dixyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxy-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]-paladi(II) (1,084 mg, 1,396 µmol) và xezi cacbonat (9,09 mg, 0,028 mmol) trong 1,4-dioxan (1 ml) ở 110 °C trong 1 giờ. Cô hỗn hợp này. Hòa tan phần cặn trong THF (1,0 m) và xử lý bằng dung dịch HCl 4M trong dioxan (0,5 ml, 2,000 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, tinh chế hỗn hợp này trên LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được (1R,4R)-4-(4-(3-(7-((1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)quinolin-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-ol. LCMS tính toán cho $C_{30}H_{33}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 521,3; thực nghiệm: 521,0.

Bước 5. 1-((1S,4S)-5-(4-(7-(1-((1R,4R)-4-hydroxyxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-yl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)etan-1-on

Xử lý dung dịch (1R,4R)-4-(4-(3-(7-((1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)quinolin-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-ol (3,6 mg, 6,91 µmol) và trietylamin (2,89 µl, 0,021 mmol) trong DCM (0,5 ml) với axetyl clorua (0,814 mg, 10,37 µmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tinh chế hỗn hợp này trên LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được 1-((1S,4S)-5-(4-(7-(1-((1R,4R)-4-hydroxyxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-yl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)etan-1-on (1,7 mg,

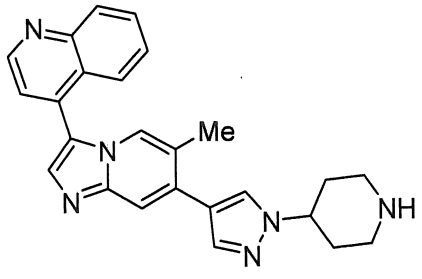
3,02 µmol, hiệu suất 43,7 %). LCMS tính toán cho $C_{32}H_{35}N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 563,3; thực nghiệm: 563,0.

Ví dụ 34. 2-(4-(7-(1-((1R,4R)-4-hydroxyxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-yl)hexahydropyrolo[1,2-a]pyrazin-6(2H)-on

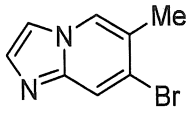


Gia nhiệt hỗn hợp gồm 4-(7-(1-((1R,4R)-4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)xyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-7-cloquinolin (8 mg, 0,014 mmol), hexahydro-pyrolo[1,2-a]pyrazin-6(2H)-on (3,91 mg, 0,028 mmol), clo-(2-dixyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxy-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (1,084 mg, 1,396 µmol) và xezi cacbonat (9,09 mg, 0,028 mmol) trong 1,4-dioxan (1 ml) ở 110 °C trong 1 giờ. Cô hỗn hợp này. Xử lý phần cặn với dung dịch HCl 4M trong dioxan (0,5 ml, 2,000 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Tinh chế hỗn hợp này trên LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được 2-(4-(7-(1-((1R,4R)-4-hydroxyxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-yl)hexahydropyrolo[1,2-a]pyrazin-6(2H)-on (1,5 mg, 2,67 µmol, hiệu suất 19,10 %). LCMS tính toán cho $C_{32}H_{35}N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 563,3; thực nghiệm: 563,0.

Ví dụ 35. 4-(6-metyl-7-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)quinolin

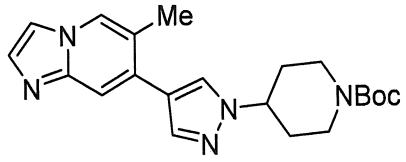


Bước 1: 7-bromo-6-metylimidazo[1,2-a]pyridin



Xử lý dung dịch 4-bromo-5-metylpyridin-2-amin (893 mg, 4,77 mmol) trong etanol (9,5 mL) với 2-cloaxetaldehyt (1,6 mL, 14,32 mmol) dưới dạng dung dịch 50% trọng lượng trong nước. Khuấy hỗn hợp này ở 80 °C trong 3 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng và cô dưới chân không. Hòa tan phần cặn thu được trong diclometan và rửa bằng natri bicacbonat trong nước bão hòa. Chiết pha nước hai lần bằng diclometan bổ sung và các phân đoạn hữu cơ được gộp lại. Làm khô dung dịch bằng magiê sulfat, lọc, cô dưới chân không, và chạy sắc ký trên 100 g dioxit silic trong dung môi rửa giải etyl axetat 0-100%/diclometan. Gộp các phân đoạn chứa sản phẩm lại và cô thu được 7-bromo-6-metylimidazo[1,2-a]pyridin (841 mg, 3,98 mmol, hiệu suất 83 %) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS tính toán cho $C_8H_8BrN_2$ $(M+H)^+$: m/z = 211,0, 213,0. Thực nghiệm: 211,0, 213,0

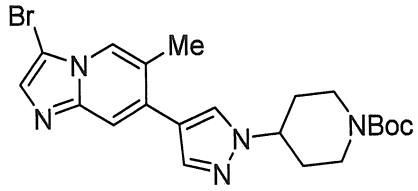
Bước 2: tert-butyl 4-(4-(6-metylimidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Xử lý dung dịch 7-bromo-6-metylimidazo[1,2-a]pyridin (115 mg, 0,545 mmol) trong dioxan (2,3 mL) với nước (0,5 mL), trikali phosphat (231 mg, 1,090 mmol), và *tert*-butyl 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (267 mg, 0,708 mmol). Khử khí cho dung dịch này bằng cách sục nitơ vào trong 5 phút. Sau đó thêm sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-diclometan (44,5 mg, 0,054 mmol) vào, đậy nắp lọ, và khuấy hỗn hợp này ở 50 °C trong 90 phút. Sau đó làm nguội hỗn hợp phản ứng, pha loãng với etyl axetat, và xử lý với amoni clorua trong nước bão hòa. Tách các pha và chiết pha nước hai lần nữa với etyl axetat bổ sung. Gộp các pha hữu cơ lại, rửa bằng natri clorua trong nước bão hòa, làm khô trên magiê sulfat, lọc, và cô dưới chân không. Chạy sắc ký phần cặn trên 20 g silic dioxit với dung môi rửa giải metanol 0-9%/diclometan. Gộp các phân đoạn chứa sản phẩm lại thu được *tert*-butyl 4-(4-(6-metylimidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (193 mg,

0,506 mmol, hiệu suất 93 %) ở dạng chất rắn màu nâu. LCMS tính toán cho $C_{21}H_{28}N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z= 382,2. Thực nghiệm: 382,3.

Bước 3: tert-butyl 4-(4-(3-bromo-6-metylimidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



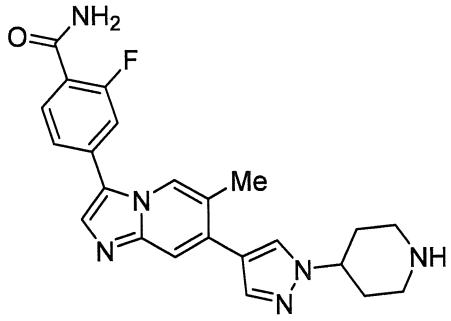
Xử lý *tert*-butyl 4-(4-(6-metylimidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (190 mg, 0,498 mmol) trong lọ nhỏ với *N,N*-dimetylformamit (3 mL). Làm lạnh dung dịch này đến 0 °C. Dung dịch *N*-bromosucxinimit (133 mg, 0,747 mmol) trong DMF (2,5 mL) được điều chế trong bình cầu riêng biệt. Thêm từng giọt dung dịch NBS vào lọ nhỏ chứa nguyên liệu ban đầu. Sau khi khuấy ở 0 °C trong 5 phút, bỏ lọ nhỏ này khỏi bể nước đá và để ấm lên đến 22 °C. Khuấy hỗn hợp này ở 22 °C trong 1 giờ. Pha loãng dung dịch này với nước và etyl axetat, và thêm natri bicacbonat trong nước bão hòa vào hỗn hợp hai pha này. Tách các pha và chiết pha nước hai lần bằng etyl axetat bổ sung. Các phân đoạn hữu cơ được gộp lại, rửa bằng natri clorua trong nước bão hòa, làm khô trên magiê sulfat, lọc, và cô dưới chân không. Chạy sắc ký phần cặn thu được trên 20 g silic dioxit với dung môi rửa giải metanol 0-9%/diclometan. Gộp các phân đoạn chứa sản phẩm lại và cô thu được *tert*-butyl 4-(4-(3-bromo-6-metylimidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (77 mg, 0,167 mmol, hiệu suất 33,6 %) ở dạng chất rắn màu nâu. LCMS tính toán cho $C_{21}H_{27}BrN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z= 460,1, 462,1. Thực nghiệm: 460,2, 462,2.

Bước 4: 4-(6-metyl-7-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)quinolin

Xử lý dung dịch *tert*-butyl 4-(4-(3-bromo-6-metylimidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (35 mg, 0,076 mmol) trong DMF (317 µL) với nước (63,4 µL), xezi cacbonat (61,9 mg, 0,190 mmol), và axit quinolin-4-ylboronic (28,9 mg, 0,167 mmol). Khử khí dung dịch này bằng cách sục nitơ trong 5 phút. Thêm sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-diclometan (9,31 mg, 0,011 mmol), đậy nắp lọ, và khuấy hỗn hợp này

ở 90 °C trong 30 phút. Sau đó làm nguội hỗn hợp phản ứng, pha loãng với etyl axetat, và xử lý với amoni clorua trong nước bão hòa. Tách các pha và chiết pha nước hai lần nữa với etyl axetat bổ sung. Gộp các pha hữu cơ lại, rửa bằng natri clorua trong nước bão hòa, làm khô trên magiê sulfat, lọc, và cô dưới chân không thu được *tert*-butyl 4-(4-(6-metyl-3-(quinolin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat thô ở dạng chất rắn màu nâu. LCMS tính toán cho $C_{30}H_{33}N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z= 509,3. Thực nghiệm: 509,2. Sau đó hòa tan *tert*-butyl 4-(4-(6-metyl-3-(quinolin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat thô trong diclometan (1 mL) và xử lý với axit trifloaxetic (1 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 22 °C trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng metanol (3 mL), lọc, và tinh chế bằng LC-MS điều chế (phương pháp tinh chế với độ pH = 2; cột XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với TFA 0,1%) thu được sản phẩm mong muốn, nhưng không đủ tinh khiết. Sau đó, tinh chế lại hỗn hợp đã được tinh chế một phần bằng LC-MS điều chế (phương pháp tinh chế với độ pH = 10; cột XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với NH_4OH 0,15%) thu được 4-(6-metyl-7-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)quinolin ở dạng chất rắn màu da cam. LCMS tính toán cho $C_{25}H_{25}N_6$ $(M+H)^+$: 409,2. Thực nghiệm: 409,2.

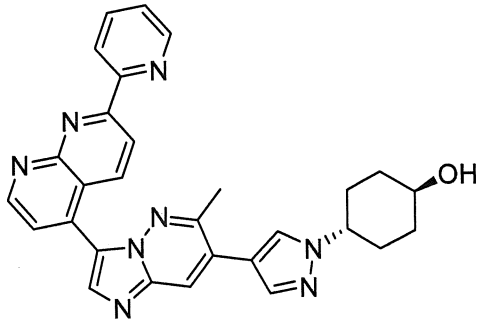
Ví dụ 36. 2-flo-4-(6-metyl-7-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)benzamit



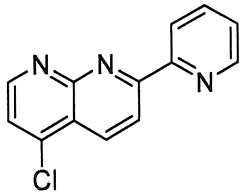
Xử lý dung dịch *tert*-butyl 4-(4-(3-bromo-6-metylimidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (35 mg, 0,076 mmol) [được điều chế trong bước 3, ví dụ 35] trong DMF (317 µl) với nước (63,4 µl), xezi cacbonat (61,9 mg, 0,190 mmol), và axit (4-carbamoyl-3-flophenyl)boronic (30,6 mg, 0,167 mmol). Khử khí cho dung dịch này bằng cách sục nitơ vào trong 5 phút. Thêm sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-diclometan

(9,31 mg, 0,011 mmol) vào, đậy nắp lọ, và khuấy hỗn hợp này ở 90 °C trong 30 phút. Sau đó làm nguội hỗn hợp phản ứng, pha loãng với etyl axetat, và xử lý với amoni clorua trong nước bão hòa. Tách các pha và chiết pha nước hai lần nữa với etyl axetat bổ sung. Gộp các pha hữu cơ lại, rửa bằng natri clorua trong nước bão hòa, làm khô trên magiê sulfat, lọc, và cô dưới chân không thu được *tert*-butyl 4-(4-(3-(4-carbamoyl-3-flophenyl)-6-metylimidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat thô ở dạng chất rắn màu nâu. LCMS tính toán cho $C_{28}H_{32}FN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z= 519,3. Thực nghiệm: 519,3. Sau đó, hòa tan *tert*-butyl 4-(4-(3-(4-carbamoyl-3-flophenyl)-6-metylimidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat thô này trong diclometan (1 mL) và xử lý với axit trifloaxetic (1 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 22 °C trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng metanol (3 mL), lọc, và tinh chế bằng LC-MS điều chế (phương pháp tinh chế với độ pH = 2; cột XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước bằng TFA 0,1%) thu được sản phẩm mong muốn, nhưng không đủ tinh khiết. Sau đó, tinh chế hỗn hợp đã được tinh chế một phần bằng LC-MS điều chế (phương pháp tinh chế với độ pH = 10; cột XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với NH_4OH 0,15%) thu được 2-flo-4-(6-metyl-7-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)benzamit ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS tính toán cho $C_{23}H_{24}FN_6O$ $(M+H)^+$: 419,2. Thực nghiệm: 419,2.

Ví dụ 37. (1R,4R)-4-(4-(6-Metyl-3-(7-(pyridin-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-ol

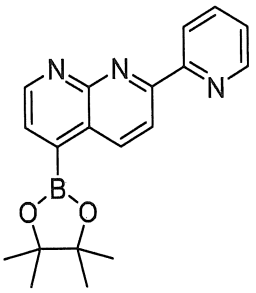


Bước 1: 5-Clo-2-(pyridin-2-yl)-1,8-naphtyridin



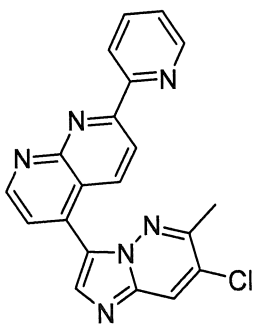
Thêm 2,5-diclo-1,8-naphtyridin (2571,1 mg, 12,92 mmol), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (2239 mg, 1,938 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm dung dịch 2-(tributylstannyl)pyridin (4786 mg, 13,00 mmol) trong 1,4-dioxan (100,0 ml) vào thông qua xi-lanh. Khuấy hỗn hợp này ở 100 °C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội ở nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (120 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (2,030 g, 65%). LCMS tính toán cho $C_{13}H_9ClN_3$ $(M+H)^+$ m/z = 242,0; thực nghiệm 242,0.

Bước 2: 2-(Pyridin-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,8-naphtyridin



Thêm 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametyl-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanyl] (1115 mg, 4,39 mmol), kali axetat (1158 mg, 11,80 mmol), 5-clo-2-(pyridin-2-yl)-1,8-naphtyridin (833,2 mg, 3,45 mmol) và sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan (563 mg, 0,690 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm 1,4-dioxan (14,0 ml) vào thông qua xi-lanh. Khuấy hỗn hợp này ở 105 °C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội ở nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp này. Dịch lọc được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: 5-(7-Clo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(pyridin-2-yl)-1,8-naphtyridin



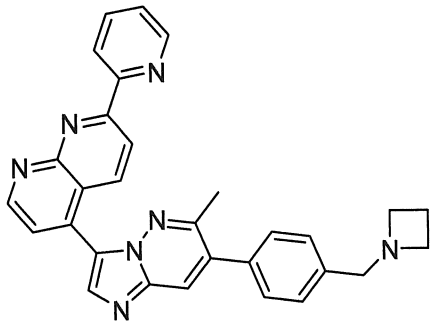
Thêm 7-clo-3-iodo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin (1006,1 mg, 3,43 mmol, xem bước 3 trong Ví dụ 1), sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (560 mg, 0,686 mmol) và xezi cacbonat (4274 mg, 13,12 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm dung dịch 2-(pyridin-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,8-naphtyridin (1149 mg, 3,45 mmol, xem bước 2 trên đây) trong 1,4-dioxan (14,0 ml) tiếp đó là nước (4,0 ml, 222 mmol) vào thông qua xi-lanh. Khuấy hỗn hợp này ở 80 °C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (40 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2, sau đó MeOH 5% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu nâu (604,7 mg, 47%). LCMS tính toán cho $C_{20}H_{14}ClN_6$ $(M+H)^+$ m/z = 373,1; thực nghiệm 373,1.

Bước 4: (1R,4R)-4-(4-(6-Metyl-3-(7-(pyridin-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-ol

Thêm 5-(7-clo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(pyridin-2-yl)-1,8-naphtyridin (21,8 mg, 0,058 mmol), 1-((1R,4R)-4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)xyclohexyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (39,0 mg, 0,096 mmol), dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin - (2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi (1:1) (XPhos Pd G2, 4,60 mg, 5,85 µmol) và xezi cacbonat (59,0 mg, 0,181 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm 1,4-dioxan (2,0 ml), tiếp đó là nước (200,0 µl, 11,10 mmol) vào thông qua xi-lanh. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 80 °C trong 6 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, thêm HCl (4,0 N trong 1,4-dioxan) (1,0 ml, 4,00 mmol) tiếp đó là MeOH (1,0 ml) vào. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó cô. Tinh chế phần cặn này bằng cách sử dụng LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LCMS tính toán cho $C_{29}H_{27}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 503,2; thực nghiệm: 503,2. ^1H NMR (muối TFA, 600 MHz, DMSO) δ 9,30 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,71 (chồng lấp, 2H), 8,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,36 (chồng lấp, 2H), 8,15 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,02

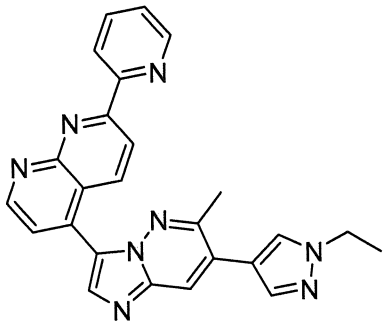
(s, 1H), 7,61 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,64 (s,3H), 2,08 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,38 (m, 2H).

Ví dụ 38. 5-(7-(4-(Azetidin-1-ylmetyl)phenyl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(pyridin-2-yl)-1,8-naphtyridin



Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 37, bằng cách sử dụng 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)azetidin thay cho 1-((1R,4R)-4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)xyclohexyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol làm vật liệu ban đầu. LC-MS tính toán cho $C_{30}H_{26}N_7$ $(M+H)^+$: m/z = 484,2; thực nghiệm 484,2. ^{1}H NMR (muối TFA, 600 MHz, DMSO) δ 9,27 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,68 (chồng lấp, 2H), 8,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,04 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,17 (t, J = 6,9 Hz, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,00 (m, 2H).

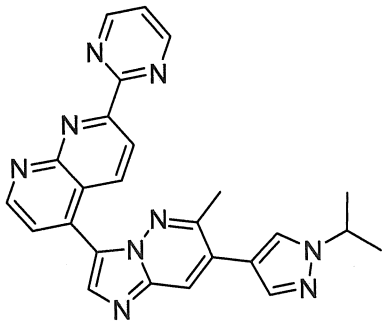
Ví dụ 39. 5-(7-(1-Etyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(pyridin-2-yl)-1,8-naphtyridin



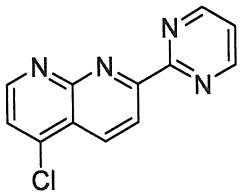
Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 37, bằng cách sử dụng 1-etyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol thay cho 1-((1R,4R)-4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)xyclohexyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol làm vật liệu ban đầu. LC-MS tính toán cho $C_{25}H_{21}N_8$

$(M+H)^+$: m/z = 433,2; thực nghiệm 433,2. ^1H NMR (muối TFA, 600 MHz, DMSO) δ 9,31 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,82 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 8,72 (chồng lấp, 2H), 8,69 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,39 (chồng lấp, 3H), 8,16 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 4,23 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,45 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Ví dụ 40. 5-(7-(1-Isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(pyrimidin-2-yl)-1,8-naphtyridin

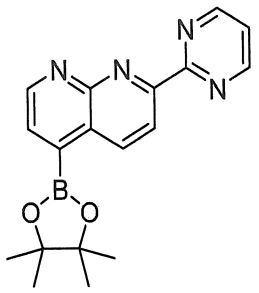


Bước 1: 5-Clo-2-(pyrimidin-2-yl)-1,8-naphtyridin



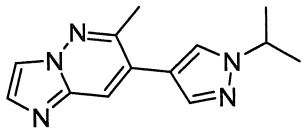
Thêm 2,5-diclo-1,8-naphtyridin (5,270 g, 26,5 mmol), 2-(tributylstannyl)pyrimidin (9,872 g, 26,7 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (8,312 g, 7,19 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm dung dịch 2-(tributylstannyl)pyrimidin (9,872 g, 26,7 mmol) trong 1,4-dioxan (100,0 ml) vào thông qua xi-lanh. Khuấy hỗn hợp này ở 100 °C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội ở nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (120 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn (1,583 g, 25%). LCMS tính toán cho $C_{12}H_8ClN_4$ $(M+H)^+$ m/z = 243,0; thực nghiệm 243,0.

Bước 2: 2-(Pyrimidin-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,8-naphtyridin



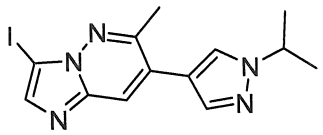
Thêm 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametyl-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanyl] (427,7 mg, 1,684 mmol), kali axetat (412,2 mg, 4,20 mmol), 5-clo-2-(pyrimidin-2-yl)-1,8-naphtyridin (304,7 mg, 1,256 mmol) và sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan (205 mg, 0,251 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm 1,4-dioxan (12,0 ml) vào thông qua xi-lanh. Khuấy hỗn hợp này ở 105 °C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội ở nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp này. Dịch lọc được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: 7-(1-Isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin



Thêm 7-clo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin (1711 mg, 10,21 mmol), 1-isopropyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (2527 mg, 10,70 mmol), dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin - (2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi (1:1) (XPhos Pd G2, 1788 mg, 2,272 mmol) và xezi cacbonat (10,01 g, 30,7 mmol). Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm 1,4-dioxan (30,0 ml) tiếp đó là nước (8,0 ml) vào thông qua xi-lanh. Khuấy hỗn hợp này ở 80 °C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội ở nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (40 g, EtOAc 0-100% trong DCM, sau đó là MeOH 5% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn (1,938 g, 79%). LCMS tính toán cho $C_{13}H_{16}N_5$ $(M+H)^+$ m/z = 242,1; thực nghiệm 242,0.

Bước 4: 3-Iodo-7-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin

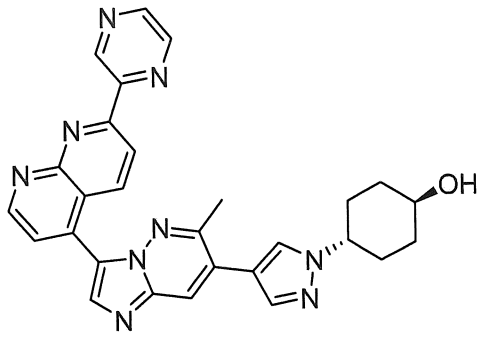


Thêm DMF (40,0 ml) vào hỗn hợp gồm 7-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin (1938 mg, 8,03 mmol) và NIS (1808 mg, 8,04 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (120 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (2,53 g, 86%). LCMS tính toán cho $C_{13}H_{15}IN_5$ $(M+H)^+$ m/z = 368,0; thực nghiệm 368,1.

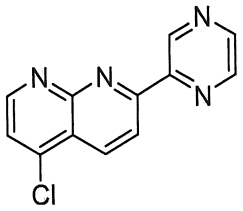
Bước 5: 5-(7-(1-Isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(pyrimidin-2-yl)-1,8-naphtyridin

Thêm 3-iodo-7-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin (349,8 mg, 0,953 mmol), sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan (156 mg, 0,191 mmol) và xezi cacbonat (1287 mg, 3,95 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm dung dịch 2-(pyrimidin-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,8-naphtyridin (420 mg, 1,257 mmol, xem bước 2 trên đây) trong 1,4-dioxan (12,0 ml) tiếp đó là nước (2,0 ml) vào thông qua xi-lanh. Khuấy hỗn hợp này ở 70 °C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng. Tinh chế phần cặn này bằng cách sử dụng LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LCMS tính toán cho $C_{25}H_{22}N_9$ $(M+H)^+$: m/z = 448,2; thực nghiệm: 448,2. ^1H NMR (muối TFA, 400 MHz, DMSO) δ 9,34 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 9,11 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,70 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,59 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,49 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

Ví dụ 41. (1R,4R)-4-(4-(6-Metyl-3-(7-(pyrazin-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-ol

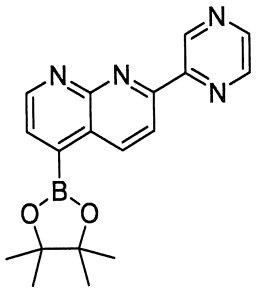


Bước 1: 5-Clo-2-(pyrazin-2-yl)-1,8-naphtyridin



Thêm 2,5-diclo-1,8-naphtyridin (1078,0 mg, 5,42 mmol), 2-(tributylstannyl)pyrazin (1978 mg, 5,36 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (1929 mg, 1,669 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm dung dịch 2-(tributylstannyl)pyrazin (1978 mg, 5,36 mmol) trong 1,4-dioxan (20,0 ml) vào thông qua xi-lanh. Khuấy hỗn hợp này ở 100 °C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội ở nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (120 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2, sau đó là MeOH 5% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (524,7 mg, 40%). LCMS tính toán cho $C_{12}H_8ClN_4$ $(M+H)^+$ m/z = 243,0; thực nghiệm 243,0.

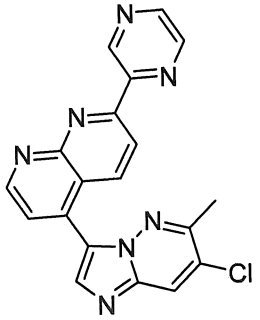
Bước 2: 2-(Pyrazin-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,8-naphtyridin



Thêm 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametyl-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanyl] (293,5 mg, 1,156 mmol), kali axetat (271,6 mg, 2,77 mmol), 5-clo-2-(pyrazin-2-yl)-1,8-naphtyridin (220,1 mg, 0,907 mmol) và sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan (156 mg, 0,190 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ.

Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm 1,4-dioxan (6,0 ml) vào thông qua xi-lanh. Khuấy hỗn hợp này ở 105 °C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội ở nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp này. Dịch lọc được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: 5-(7-Clo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(pyrazin-2-yl)-1,8-naphtyridin



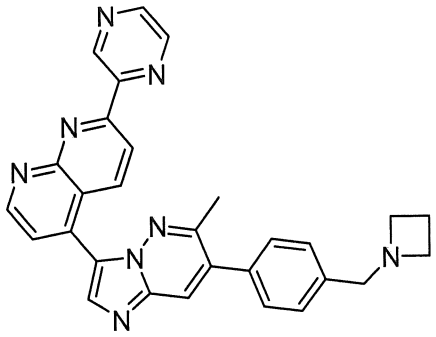
Thêm 7-clo-3-iodo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin (266,2 mg, 0,907 mmol, xem bước 3 trong Ví dụ 1), sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (148 mg, 0,181 mmol) và xezi cacbonat (1102 mg, 3,38 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm dung dịch 2-(pyrazin-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,8-naphtyridin (303,0 mg, 0,907 mmol, xem bước 2 trên đây) trong 1,4-dioxan (6,0 ml) tiếp đó là nước (3,0 ml) vào thông qua xi-lanh. Khuấy hỗn hợp này ở 80 °C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (40 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2, sau đó là MeOH 5% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu nâu (85,0 mg, 25%). LCMS tính toán cho $C_{19}H_{13}ClN_7$ $(M+H)^+$ m/z = 374,1; thực nghiệm 374,1.

Bước 4: (1R,4R)-4-(4-(6-Metyl-3-(7-(pyrazin-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-ol

Thêm 5-(7-clo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(pyrazin-2-yl)-1,8-naphtyridin (17,0 mg, 0,045 mmol), 1-((1R,4R)-4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)xyclohexyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (30,2 mg, 0,074 mmol), dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin - (2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi (1:1) (XPhos Pd G2, 7,16 mg, 9,10 µmol) và xezi cacbonat (43,6 mg, 0,134 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt

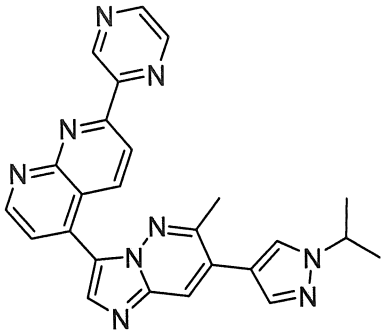
kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm 1,4-dioxan (2,0 ml), tiếp đó là nước (200,0 µl) vào thông qua xi-lanh. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 80 °C trong 6 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, thêm HCl (4,0 N trong 1,4-dioxan) (1,0 ml, 4,00 mmol) tiếp đó là MeOH (1,0 ml) vào. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó cô. Tinh chế phần cặn này bằng cách sử dụng LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LCMS tính toán cho $C_{28}H_{26}N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 504,2; thực nghiệm: 504,2. ^{1}H NMR (muối TFA, 500 MHz, DMSO) δ 9,80 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,32 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,86 (chồng lấp, 2H), 8,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,36 (chồng lấp, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,13 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,38 (m, 2H).

Ví dụ 42. 5-(7-(4-(Azetidin-1-ylmetyl)phenyl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(pyrazin-2-yl)-1,8-naphtyridin



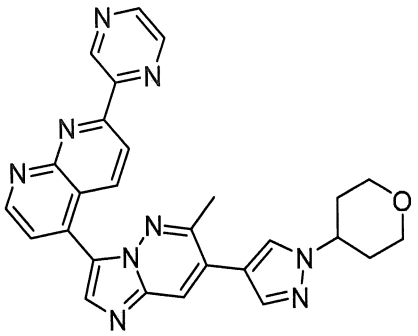
Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 41, bằng cách sử dụng 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)azetidin thay cho 1-((1R,4R)-4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)xyclohexyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol làm vật liệu ban đầu. LC-MS tính toán cho $C_{29}H_{25}N_8$ $(M+H)^+$: m/z = 485,2; thực nghiệm 485,2.

Ví dụ 43. 5-(7-(1-Isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(pyrazin-2-yl)-1,8-naphtyridin



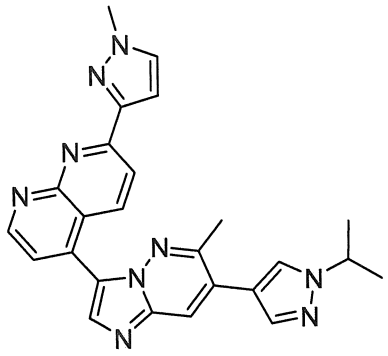
Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 41, bằng cách sử dụng 1-isopropyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol thay cho 1-((1R,4R)-4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)xyclohexyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol làm vật liệu ban đầu. LC-MS tính toán cho $C_{25}H_{22}N9$ $(M+H)^+$: m/z = 448,2; thực nghiệm 448,2.

Ví dụ 44. 5-(6-Metyl-7-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(pyrazin-2-yl)-1,8-naphtyridin

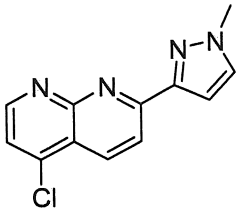


Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 41, bằng cách sử dụng 1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol thay cho 1-((1R,4R)-4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)xyclohexyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol làm vật liệu ban đầu. LC-MS tính toán cho $C_{27}H_{24}N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 490,2; thực nghiệm 490,2.

Ví dụ 45. 5-(7-(1-Isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,8-naphtyridin

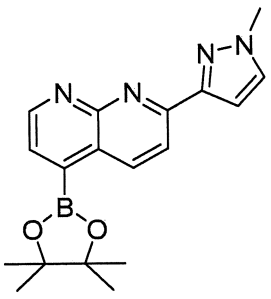


Bước 1: 5-Clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,8-naphtyridin



Thêm 2,5-diclo-1,8-naphtyridin (1004 mg, 5,04 mmol), 1-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (1098 mg, 5,28 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (1166 mg, 1,009 mmol) và xezi cacbonat (5390 mg, 16,54 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm 1,4-dioxan (18,0 ml), tiếp đó là nước (3,0 ml) vào thông qua xi-lanh. Khuấy hỗn hợp này ở 80 °C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội ở nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (120 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (742,6 mg, 60%). LCMS tính toán cho $C_{12}H_{10}ClN_4$ $(M+H)^+$ m/z = 245,1; thực nghiệm 245,0.

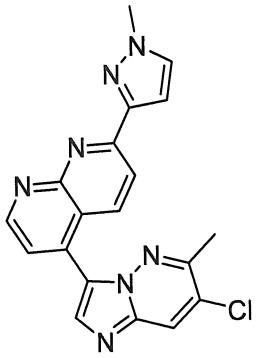
Bước 2: 2-(1-Metyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,8-naphtyridin



Thêm 4,4,5,5,4',4',5',5'-Octametyl-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanyl] (408,8 mg, 1,610 mmol), kali axetat (447,2 mg, 4,56 mmol), 5-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,8-naphtyridin (300,6 mg, 1,229 mmol) và sản phẩm cộng diclo[1,1'-

bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan (201 mg, 0,246 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm 1,4-dioxan (8,0 ml) vào thông qua xi-lanh. Khuấy hỗn hợp này ở 105 °C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội ở nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp này. Dịch lọc được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS tính toán cho $C_{18}H_{22}BN_4O_2$ $(M+H)^+$ m/z = 337,2; thực nghiệm 337,2.

Bước 3: 5-(7-Clo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,8-naphtyridin



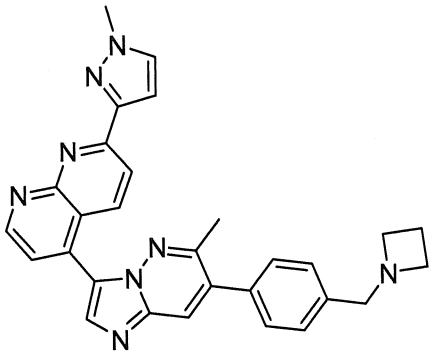
Thêm 7-clo-3-iodo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin (350,2 mg, 1,193 mmol, xem bước 3 trong Ví dụ 1), sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (195 mg, 0,239 mmol) và xezi cacbonat (1307 mg, 4,01 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm dung dịch 2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,8-naphtyridin (413 mg, 1,228 mmol, xem bước 2 trên đây) trong 1,4-dioxan (8,0 ml) tiếp đó là nước (3,0 ml) vào thông qua xi-lanh. Khuấy hỗn hợp này ở 80 °C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (40 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2, sau đó là MeOH 5% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn (239,1 mg, 53%). LCMS tính toán cho $C_{19}H_{15}ClN_7$ $(M+H)^+$ m/z = 376,1; thực nghiệm 376,1.

Bước 4: 5-(7-(1-Isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,8-naphtyridin

Thêm 5-(7-clo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,8-naphtyridin (15,1 mg, 0,040 mmol), 1-isopropyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-

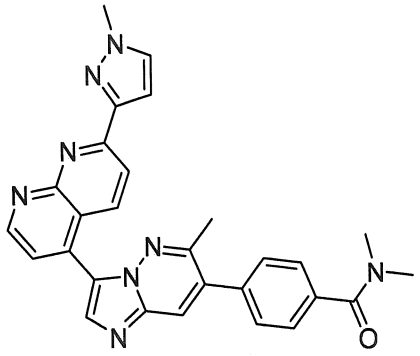
dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (21,4 mg, 0,091 mmol), dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin - (2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi (1:1) (XPhos Pd G2, 4,7 mg, 5,97 µmol) và xezi cacbonat (43,7 mg, 0,134 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm 1,4-dioxan (2,0 ml), tiếp đó là nước (200,0 µl) vào thông qua xi-lanh. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 80 °C trong 6 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, thêm HCl (4,0 N trong 1,4-dioxan) (1,0 ml, 4,00 mmol) tiếp đó là MeOH (1,0 ml) vào. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó cô. Tinh chế phần cặn này bằng cách sử dụng LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LCMS tính toán cho $C_{25}H_{24}N_9$ $(M+H)^+$: m/z = 450,2; thực nghiệm: 450,2. ^{1}H NMR (muối TFA, 600 MHz, DMSO) δ 9,22 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,49 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

Ví dụ 46. 5-(7-(4-(Azetidin-1-ylmetyl)phenyl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,8-naphtyridin



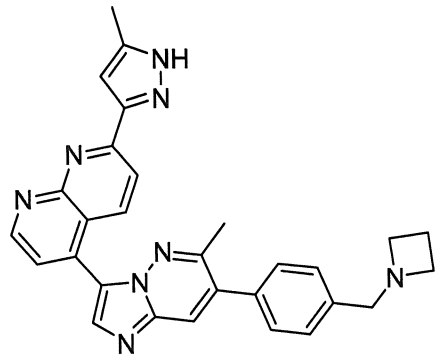
Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 45, bằng cách sử dụng 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)azetidin thay cho 1-isopropyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol làm vật liệu ban đầu. LC-MS tính toán cho $C_{29}H_{27}N_8$ $(M+H)^+$: m/z = 487,2; thực nghiệm 487,2.

Ví dụ 47. N,N-dimetyl-4-(6-metyl-3-(7-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzamit

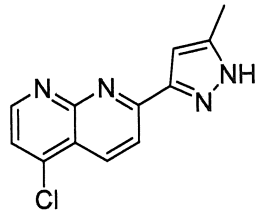


Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 45, bằng cách sử dụng N,N-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamit thay cho 1-isopropyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol làm vật liệu ban đầu. LC-MS tính toán cho $C_{28}H_{25}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 489,2; thực nghiệm 489,2. ^1H NMR (muối TFA, 500 MHz, DMSO) δ 9,23 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,09 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Ví dụ 48. 5-(7-(4-(Azetidin-1-ylmetyl)phenyl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,8-naphtyridin



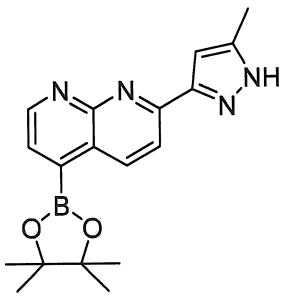
Bước 1: 5-Clo-2-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,8-naphtyridin



Thêm 2,5-diclo-1,8-naphtyridin (1549,8 mg, 7,79 mmol), axit (5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)boronic (989,1 mg, 7,85 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (1800 mg, 1,557 mmol) và xezi cacbonat (9077 mg, 27,9 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng

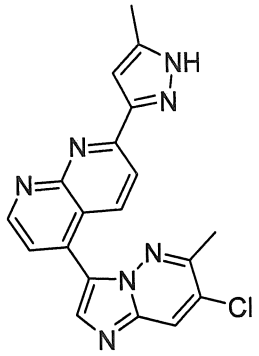
nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm 1,4-dioxan (50,0 ml), tiếp đó là nước (10,0 ml) vào thông qua xi-lanh. Khuấy hỗn hợp này ở 80 °C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội ở nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (120 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2, sau đó MeOH 5% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (499,0 mg, 26%). LCMS tính toán cho $C_{12}H_{10}ClN_4$ $(M+H)^+$ m/z = 245,1; thực nghiệm 245,1.

Bước 2: 2-(5-Metyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,8-naphtyridin



Thêm 4,4,5,5,4',4',5',5'-Octametyl-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanyl] (506,8 mg, 1,996 mmol), kali axetat (530,3 mg, 5,40 mmol), 5-clo-2-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,8-naphtyridin (390,4 mg, 1,596 mmol) và sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan (275 mg, 0,337 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm 1,4-dioxan (8,0 ml) vào thông qua xi-lanh. Khuấy hỗn hợp này ở 105 °C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội ở nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp này. Dịch lọc được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS tính toán cho $C_{18}H_{22}BN_4O_2$ $(M+H)^+$ m/z = 337,2; thực nghiệm 337,2.

Bước 3: 5-(7-Clo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,8-naphtyridin



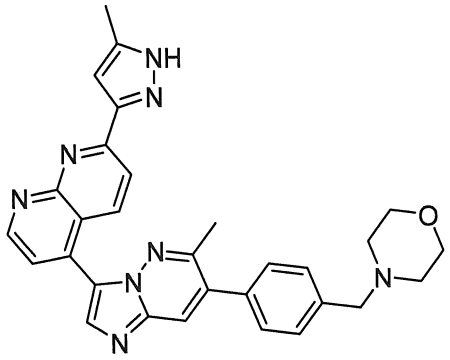
Thêm 7-clo-3-iodo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin (466,9 mg, 1,591 mmol, xem bước 3 trong Ví dụ 1), sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (326 mg, 0,399 mmol) và xezi cacbonat (1950 mg, 5,98 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm dung dịch 2-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,8-naphtyridin (536 mg, 1,594 mmol, xem bước 2 trên đây) trong 1,4-dioxan (8,0 ml) tiếp đó là nước (3,0 ml) vào thông qua xi-lanh. Khuấy hỗn hợp này ở 80 °C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (40 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2, sau đó MeOH 10% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn (181,5 mg, 30%). LCMS tính toán cho $C_{19}H_{15}ClN_7$ $(M+H)^+$ m/z = 376,1; thực nghiệm 376,1.

Bước 4: 5-(7-(4-(Azetidin-1-ylmetyl)phenyl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,8-naphtyridin

Thêm 5-(7-clo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,8-naphtyridin (19,9 mg, 0,053 mmol), 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)azetidin (27,5 mg, 0,101 mmol), dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin - (2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi (1:1) (XPhos Pd G2, 6,3 mg, 8,01 µmol) và xezi cacbonat (57,8 mg, 0,177 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm 1,4-dioxan (2,0 ml), tiếp đó là nước (200,0 µl) vào thông qua xi-lanh. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 80 °C trong 6 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, thêm HCl (4,0 N trong 1,4-dioxan) (1,0 ml, 4,00 mmol) tiếp đó là MeOH (1,0 ml) vào. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó cô. Tinh chế phần cặn này bằng cách sử dụng LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được

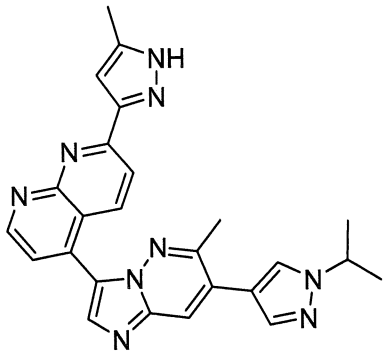
sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LCMS tính toán cho $C_{29}H_{27}N_8$ $(M+H)^+$: m/z = 487,2; thực nghiệm: 487,2.

Ví dụ 49. 4-(4-(6-metyl-3-(7-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzyl)morpholin



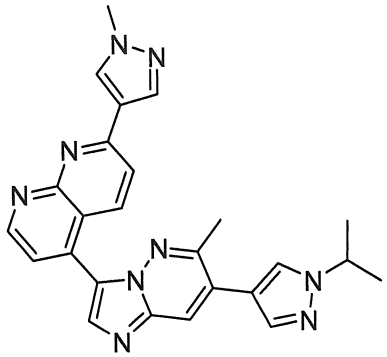
Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 48, bằng cách sử dụng 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)morpholin thay cho 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)azetidin làm vật liệu ban đầu. LC-MS tính toán cho $C_{30}H_{29}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 517,2; thực nghiệm 517,1.

Ví dụ 50. 5-(7-(1-Isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,8-naphtyridin

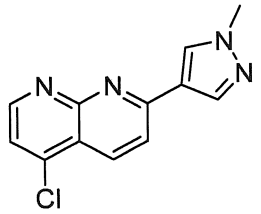


Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 48, bằng cách sử dụng 1-isopropyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol thay cho 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)azetidin làm vật liệu ban đầu. LC-MS tính toán cho $C_{25}H_{24}N_9$ $(M+H)^+$: m/z = 450,2; thực nghiệm 450,2. ^1H NMR (muối TFA, 600 MHz, DMSO) δ 9,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,59 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Ví dụ 51. 5-(7-(1-Isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,8-naphtyridin

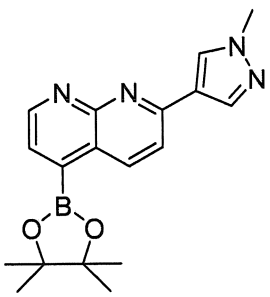


Bước 1: 5-Clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,8-naphtyridin



Thêm 2,5-diclo-1,8-naphtyridin (506,3 mg, 2,54 mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (558,9 mg, 2,69 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (611 mg, 0,529 mmol) và xezi cacbonat (2799 mg, 8,59 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm 1,4-dioxan (10,0 ml), tiếp đó là nước (2,0 ml) vào thông qua xi-lanh. Khuấy hỗn hợp này ở 80 °C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội ở nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (40 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2, sau đó MeOH 5% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (486,5 mg, 78%). LCMS tính toán cho $C_{12}H_{10}ClN_4$ $(M+H)^+$ m/z = 245,1; thực nghiệm 245,1.

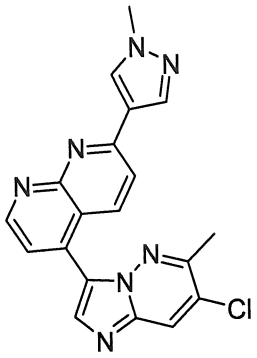
Bước 2: 2-(1-Metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,8-naphtyridin



Thêm 4,4,5,5,4',4',5',5'-Octametyl-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanyl] (407,2 mg,

1,604 mmol), kali axetat (453,7 mg, 4,62 mmol), 5-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,8-naphtyridin (304,2 mg, 1,243 mmol) và sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan (214 mg, 0,262 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm 1,4-dioxan (8,0 ml) vào thông qua xi-lanh. Khuấy hỗn hợp này ở 105 °C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội ở nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp này. Dịch lọc được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS tính toán cho $C_{18}H_{22}BN_4O_2$ $(M+H)^+$ m/z = 337,2; thực nghiệm 337,2.

Bước 3: 5-(7-Clo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,8-naphtyridin

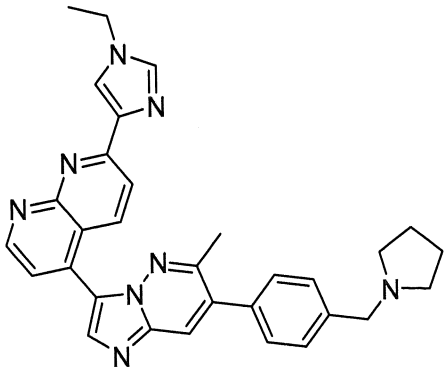


Thêm 7-clo-3-iodo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin (322,1 mg, 1,097 mmol, xem bước 3 trong Ví dụ 1), sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (179 mg, 0,220 mmol) và xezi cacbonat (1324 mg, 4,06 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm dung dịch 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,8-naphtyridin (418 mg, 1,243 mmol, xem bước 2 trên đây) trong 1,4-dioxan (8,0 ml) tiếp đó là nước (3,0 ml) vào thông qua xi-lanh. Khuấy hỗn hợp này ở 80 °C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (40 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2, sau đó MeOH 5% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn (267,0 mg, 65%). LCMS tính toán cho $C_{19}H_{15}ClN_7$ $(M+H)^+$ m/z = 376,1; thực nghiệm 376,1.

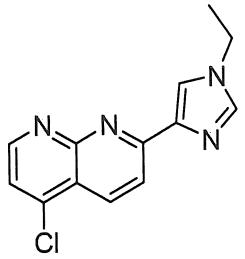
Bước 4: 5-(7-(1-Isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,8-naphtyridin

Thêm 5-(7-clo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,8-naphtyridin (19,6 mg, 0,052 mmol), 1-isopropyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (26,3 mg, 0,111 mmol), dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin - (2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi (1:1) (XPhos Pd G2, 6,2 mg, 7,88 µmol) và xezi cacbonat (54,6 mg, 0,168 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm 1,4-dioxan (2,0 ml), tiếp đó là nước (200,0 µl) vào thông qua xi-lanh. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 80 °C trong 6 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, thêm HCl (4,0 N trong 1,4-dioxan) (1,0 ml, 4,00 mmol) tiếp đó là MeOH (1,0 ml) vào. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó cô. Tinh chế phần cặn này bằng cách sử dụng LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LCMS tính toán cho $C_{25}H_{24}N_9$ $(M+H)^+$: m/z = 450,2; thực nghiệm: 450,2. ^{1}H NMR (muối TFA, 600 MHz, DMSO) δ 9,17 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,04 (chồng lấp, 2H), 4,59 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,49 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

Ví dụ 52. 2-(1-Etyl-1H-imidazol-4-yl)-5-(6-metyl-7-(4-(pyrolidin-1-ylmetyl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-1,8-naphtyridin

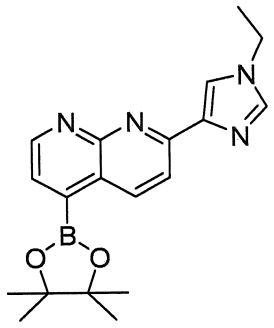


Bước 1: 5-Clo-2-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-1,8-naphtyridin



Thêm 2,5-diclo-1,8-naphtyridin (956,8 mg, 4,81 mmol), 1-etyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-imidazol (1048 mg, 4,72 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (1117 mg, 0,966 mmol) và xezi cacbonat (4788 mg, 14,70 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm 1,4-dioxan (20,0 ml), tiếp đó là nước (3,0 ml) vào thông qua xi-lanh. Khuấy hỗn hợp này ở 70 °C trong 6 giờ. Sau khi làm nguội ở nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (40 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2, sau đó MeOH 15% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (394,2 mg, 32%). LCMS tính toán cho $C_{13}H_{12}ClN_4$ $(M+H)^+$ m/z = 259,1; thực nghiệm 259,1.

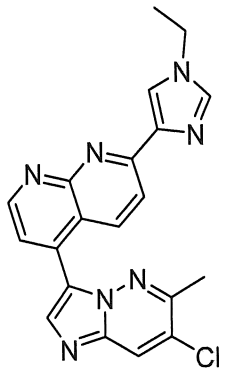
Bước 2: 2-(1-Etyl-1H-imidazol-4-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,8-naphtyridin



Thêm 4,4,5,5,4',4',5',5'-Octametyl-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanyl] (515,0 mg, 2,028 mmol), kali axetat (496,8 mg, 5,06 mmol), 5-clo-2-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-1,8-naphtyridin (394,2 mg, 1,524 mmol) và sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan (258 mg, 0,315 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm 1,4-dioxan (12,0 ml) vào thông qua xi-lanh. Khuấy hỗn hợp này ở 105 °C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội ở nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp này. Dịch lọc được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS tính toán cho $C_{19}H_{24}BN_4O_2$ $(M+H)^+$

m/z = 351,2; thực nghiệm 351,2.

Bước 3: 5-(7-Clo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-1,8-naphtyridin



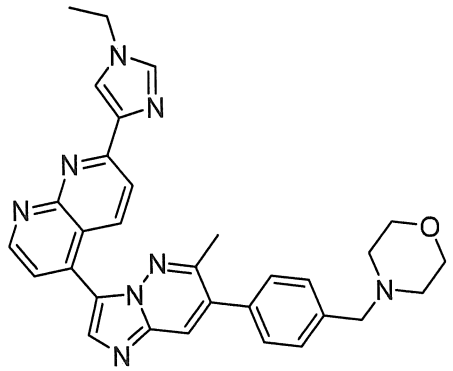
Thêm 7-clo-3-iodo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin (497,4 mg, 1,695 mmol, xem bước 3 trong Ví dụ 1), sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan (253 mg, 0,310 mmol) và xezi cacbonat (1987 mg, 6,10 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm dung dịch 2-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,8-naphtyridin (534 mg, 1,525 mmol, xem bước 2 trên đây) trong 1,4-dioxan (12,0 ml) tiếp đó là nước (3,0 ml) vào thông qua xi-lanh. Khuấy hỗn hợp này ở 80 °C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (40 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2, sau đó MeOH 0-15% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn (341,3 mg, 57%). LCMS tính toán cho $C_{20}H_{17}ClN_7$ $(M+H)^+$ m/z = 390,1; thực nghiệm 390,1.

Bước 4: 2-(1-Etyl-1H-imidazol-4-yl)-5-(6-metyl-7-(4-(pyrolidin-1-ylmetyl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-1,8-naphtyridin

Thêm 5-(7-clo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-1,8-naphtyridin (20,0 mg, 0,051 mmol), 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)pyrolidin (26,4 mg, 0,092 mmol), dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin - (2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi (1:1) (XPhos Pd G2, 9,6 mg, 0,012 mmol) và xezi cacbonat (64,2 mg, 0,197 mmol) vào lọ nhỏ có nắp vặn được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín lọ bằng màng lót Teflon, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm 1,4-dioxan (2,0 ml), tiếp đó là nước (200,0 µl)

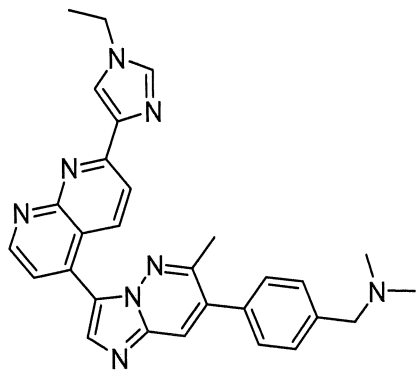
vào thông qua xi-lanh. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 80 °C trong 6 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, thêm HCl (4,0 N trong 1,4-dioxan) (1,0 ml, 4,00 mmol) tiếp đó là MeOH (1,0 ml) vào. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó cô. Tinh chế phần cặn này bằng cách sử dụng LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LCMS tính toán cho $C_{31}H_{31}N_8$ $(M+H)^+$: m/z = 515,3; thực nghiệm: 515,3.

Ví dụ 53. 4-(4-(3-(7-(1-Etyl-1H-imidazol-4-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzyl)morpholin



Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 52, bằng cách sử dụng 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)morpholin thay cho 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)pyrolidin làm vật liệu ban đầu. LC-MS tính toán cho $C_{31}H_{31}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 531,3; thực nghiệm 531,3.

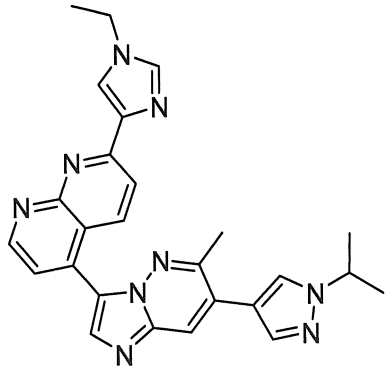
Ví dụ 54. 1-(4-(3-(7-(1-Etyl-1H-imidazol-4-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)-N,N-dimetylmetanamin



Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 52, bằng cách sử dụng N,N-dimetyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-

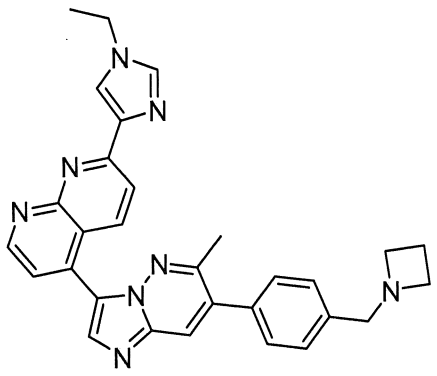
yl)phenyl)metanamin thay cho 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)pyrolidin làm vật liệu ban đầu. LC-MS tính toán cho $C_{29}H_{29}N_8$ $(M+H)^+$: m/z = 489,3; thực nghiệm 489,3.

Ví dụ 55. 2-(1-Etyl-1H-imidazol-4-yl)-5-(7-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-1,8-naphtyridin



Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 52, bằng cách sử dụng 1-isopropyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol thay cho 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)pyrolidin làm vật liệu ban đầu. LC-MS tính toán cho $C_{26}H_{26}N_9$ $(M+H)^+$: m/z = 464,2; thực nghiệm 464,2. ^{1}H NMR (muối TFA, 600 MHz, DMSO) δ 9,26 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,27 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,52 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,49 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

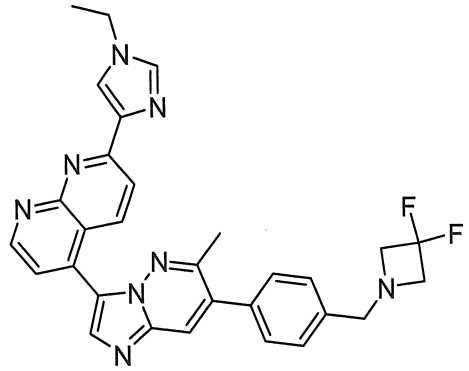
Ví dụ 56. 5-(7-(4-(Azetidin-1-ylmetyl)phenyl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-1,8-naphtyridin



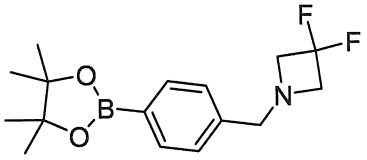
Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 52, bằng cách sử dụng 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)azetidin thay cho 1-(4-

(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)pyrolidin làm vật liệu ban đầu. LC-MS tính toán cho $C_{30}H_{29}N_8$ $(M+H)^+$: m/z = 501,3; thực nghiệm 501,2.

Ví dụ 57. 5-(7-(4-((3,3-Difloazetidin-1-yl)metyl)phenyl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-1,8-naphtyridin



Bước 1: 3,3-Diflo-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)azetidin

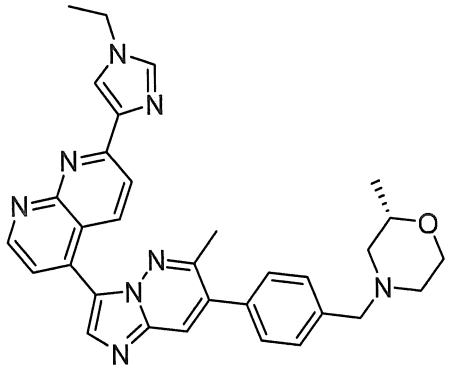


Thêm 1,4-dioxan (2,50 ml) vào hỗn hợp gồm 2-(4-(bromometyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (102,6 mg, 0,345 mmol), Cs_2CO_3 (453,1 mg, 1,391 mmol) và 3,3-difloazetidin (muối HCl , 54,2 mg, 0,418 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 80 °C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp này. Dịch lọc được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

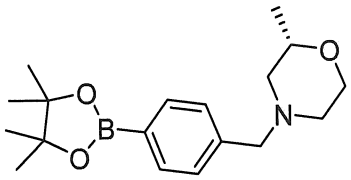
Bước 2: 5-(7-(4-((3,3-Difloazetidin-1-yl)metyl)phenyl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-1,8-naphtyridin

Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 52, bằng cách sử dụng 3,3-diflo-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)azetidin thay cho 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)pyrolidin làm vật liệu ban đầu. LC-MS tính toán cho $C_{30}H_{27}F_2N_8$ $(M+H)^+$: m/z = 537,2; thực nghiệm 537,2. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9,15 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,40z (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 4,13 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,66 (t, *J* = 12,4 Hz, 4H), 2,39 (s, 3H), 1,45 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Ví dụ 58. (S)-4-(4-(3-(7-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzyl)-2-metylmorpholin



Bước 1: 3, (S)-2-metyl-4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)morpholin

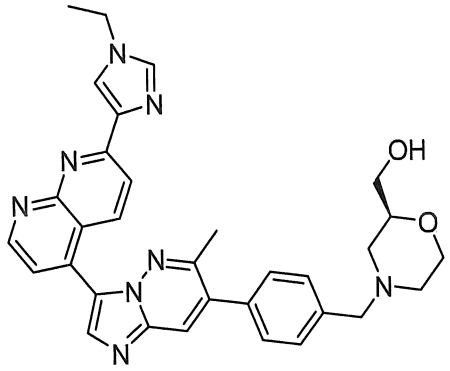


Thêm 1,4-dioxan (2,50 ml) vào hỗn hợp gồm 2-(4-(bromometyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (115,6 mg, 0,389 mmol), Cs_2CO_3 (406,3 mg, 1,247 mmol) và (S)-2-metylmorpholin (47,8 mg, 0,473 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 80 °C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp này. Dịch lọc được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

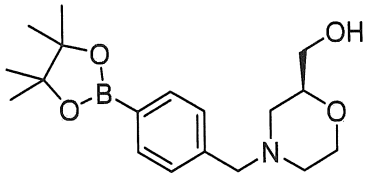
Bước 2: (S)-4-(4-(3-(7-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzyl)-2-metylmorpholin

Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 52, bằng cách sử dụng (S)-2-metyl-4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)morpholin thay cho 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)pyrolidin làm vật liệu ban đầu. LC-MS tính toán cho $C_{32}H_{33}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 545,3; thực nghiệm 545,2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,15 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,89 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 4,14 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,54 (chồng lấp, 4H), 2,74 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,78 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 1,45 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

Ví dụ 59. (S)-(4-(4-(3-(7-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzyl)morpholin-2-yl)metanol



Bước 1: 3, (S)-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)morpholin-2-yl)metanol

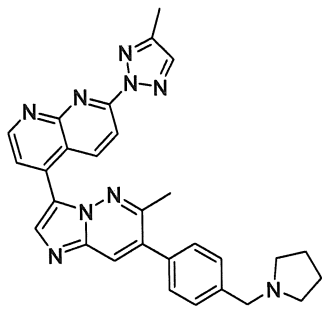


Thêm 1,4-dioxan (2,50 ml) vào hỗn hợp gồm 2-(4-(bromometyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (115,6 mg, 0,389 mmol), Cs_2CO_3 (402,5 mg, 1,235 mmol) và (S)-morpholin-2-ylmetanol (54,8 mg, 0,468 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 80 °C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp này. Dịch lọc được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

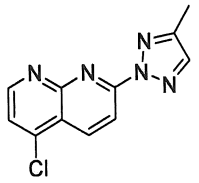
Bước 2: (S)-(4-(4-(3-(7-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzyl)morpholin-2-yl)metanol

Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 52, bằng cách sử dụng (S)-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)morpholin-2-yl)metanol thay cho 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)pyrolidin làm vật liệu ban đầu. LC-MS tính toán cho $C_{32}H_{33}N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 561,3; thực nghiệm 561,3. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,14 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,89 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,64 (br, 1H), 4,13 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,55 (chồng lấp, 3H), 3,43 (chồng lấp, 2H), 3,29 (m, 1H), 2,82 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,45 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ví dụ 60. 2-(4-Metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(6-metyl-7-(4-(pyrolidin-1-ylmetyl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-1,8-naphtyridin

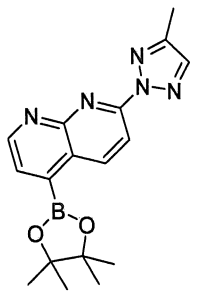


Bước 1: 5-Clo-2-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-1,8-naphtyridin



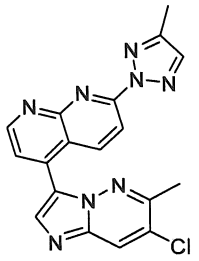
Nạp 4-metyl-2H-1,2,3-triazol (ENAMINE, 1 g, 12,03 mmol), Cs_2CO_3 (7,82 g, 24,07 mmol), và 5-clo-2-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-1,8-naphtyridin (1,61 g, 6,55 mmol, hiệu suất 54,5 %) vào bình cầu đáy tròn dung tích 100 ml được trang bị thanh khuấy từ. Thêm 60 ml axetonitril vào bình cầu này. Đậy kín bình cầu bằng màng cao su và thêm 65 ml axetonitril vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Pha loãng dung dịch thu được này với CH_2Cl_2 (100 ml), và lọc qua Celite và sau đó cô. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (50 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn dạng bọt màu vàng (1,61 g, hiệu suất 55% hiệu suất). LCMS tính toán cho $C_{11}H_9ClN_5$ $(M+H)^+$ m/z = 246,1; thực nghiệm 246,1.

Bước 2: 2-(4-Metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,8-naphtyridin



Nạp hỗn hợp gồm 5-clo-2-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-1,8-naphtyridin (1,61 g, 6,55 mmol), kali axetat (1,286 g, 13,11 mmol), bis(pinacolato)diboron (2,496 g, 9,83 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (0,532 g, 0,655 mmol) vào bình cầu đáy tròn dung tích 100 ml. Bịt kín bình cầu, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm 60 ml 1,4-dioxan được khử khí vào bình cầu này. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 100 °C trong 16 giờ. Làm nguội hỗn hợp thu được đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng với 100 ml DCM, và sau đó lọc qua Celite. Sau đó cô dịch lọc thu được sản phẩm thô, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS tính toán cho $C_{17}H_{21}BN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 338,2; thực nghiệm: 338,1.

Bước 3: 5-(7-Clo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-1,8-naphtyridin

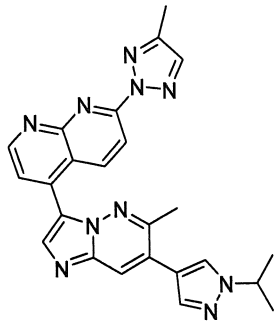


Nạp ,2-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,8-naphtyridin (1,608 g, 4,77 mmol), 7-clo-3-iodo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin (Ví dụ 1, Bước 3, 1 g, 3,41 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (0,692 g, 0,852 mmol) và Cs_2CO_3 (3,88 g, 11,93 mmol) vào bình cầu đáy tròn dung tích 100 ml được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín bình cầu, hút chân không và nạp lại bằng nitơ (lặp lại quy trình này tổng cộng ba lần). Thêm 40 ml 1,4-dioxan đã được khử khí và 10 ml nước đã được khử khí vào bình cầu này. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 80 °C trong 3 giờ. Làm nguội hỗn hợp thu được đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng với DCM, và sau đó lọc qua Celite và cô. Tinh chế phần cặn này trên silica gel (50 g, EtOAc 0-100% trong CH_2Cl_2, sau đó, MeOH 0-15% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu nâu (0,68 g, 53%). LCMS tính toán cho $C_{18}H_{14}ClN_8$ $(M+H)^+$: m/z = 377,1; thực nghiệm: 377,1.

Bước 4: 2-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(6-metyl-7-(4-(pyrolidin-1-ylmetyl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-1,8-naphtyridin

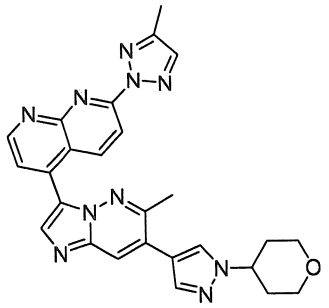
Nạp 5-(7-clo-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-1,8-naphtyridin (200 mg, 0,531 mmol)), 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)pyrolidin (COMBI-BLOCKS, 152 mg, 0,531 mmol), Xphos Pd G2 (84 mg, 0,106 mmol) và trikali phosphat (563 mg, 2,65 mmol) vào bình cầu dung tích 25 ml. Xối bình cầu này bằng N_2 3 lần. Sau đó thêm 4 ml 1,4-dioxan đã được khử khí và 1 ml nước đã được khử khí vào. Gia nhiệt hỗn hợp tạo thành đến 80 °C trong 1 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng với 20 ml DCM và 5 ml MeOH. Lọc hỗn hợp này qua Celite và cô. Tinh chế phần cặn này bằng cách sử dụng LCMS điều chế (Cột Waters Sunfire C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng chảy 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn. LCMS tính toán cho $C_{29}H_{28}N_9$ $(M+H)^+$: m/z = 502,3; thực nghiệm: 502,4. ^{1}H NMR (muối TFA, 500 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,29 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,41 – 8,26 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,69 (s, 4H), 4,47 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,55 – 3,32 (m, 2H), 3,17 (dt, *J* = 13,7, 6,7 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,08 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,02 – 1,80 (m, 2H).

Ví dụ 61. 5-(7-(1-Isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-1,8-naphtyridin



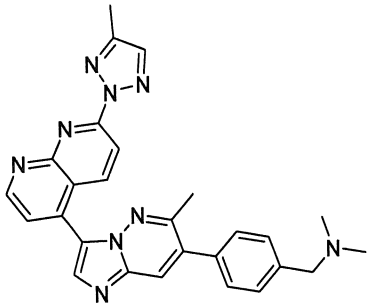
Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 60, bằng cách sử dụng 1-isopropyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol thay cho 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)pyrolidin làm vật liệu ban đầu. LCMS tính toán cho $C_{24}H_{23}N_{10}$ $(M+H)^+$: m/z = 451,2; thực nghiệm: 451,3. ^{1}H NMR (muối TFA, 600 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,25 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 8,29 – 8,23 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 4,58 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

Ví dụ 62. 2-(4-Metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(6-metyl-7-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-1,8-naphtyridin



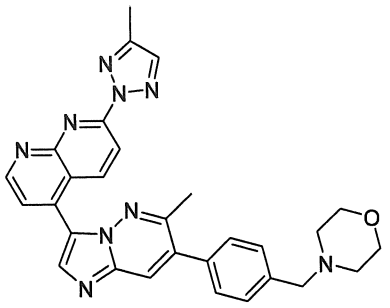
Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 60, bằng cách sử dụng 1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol thay cho 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)pyrolidin làm vật liệu ban đầu. LCMS tính toán cho $C_{26}H_{25}N_{10}O$ $(M+H)^+$: m/z = 493,2; thực nghiệm: 493,3. ^{1}H NMR (muối TFA, 500 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,27 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,72 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 4,51 (tt, *J* = 10,5, 5,5 Hz, 1H), 4,04 – 3,97 (m, 2H), 3,50 (dd, *J* = 11,0, 3,4 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,09-1,99 (m, 4H).

Ví dụ 63. N,N-dimetyl-1-(4-(6-metyl-3-(7-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)metanamin



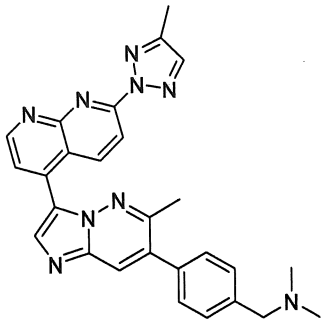
Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 60, bằng cách sử dụng N,N-dimetyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanamin thay cho 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)pyrolidin làm vật liệu ban đầu. LCMS tính toán cho $C_{27}H_{26}N_9$ $(M+H)^+$: m/z = 476,2; thực nghiệm: 476,4.

Ví dụ 64. 4-(4-(6-Metyl-3-(7-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzyl)morpholin



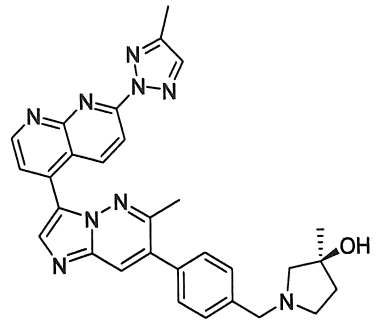
Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 60, bằng cách sử dụng 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)morpholin thay cho 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)pyrolidin làm vật liệu ban đầu. LCMS tính toán cho $C_{29}H_{28}N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 518,2; thực nghiệm: 518,2.

Ví dụ 65. N,N-dimetyl-1-(4-(6-metyl-3-(7-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)metanamin

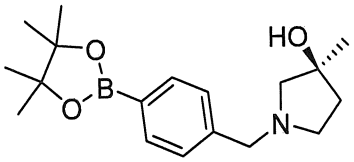


Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 60, bằng cách sử dụng N,N-dimetyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanamin thay cho 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)pyrolidin làm vật liệu ban đầu. LCMS tính toán cho $C_{27}H_{26}N_9$ $(M+H)^+$: m/z = 476,2; thực nghiệm: 476,2. ^{1}H NMR (muối TFA, 600 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,84 (s, 1H), 9,29 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,39 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,81 (d, *J* = 4,4 Hz, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,42 (s, 3H)

Ví dụ 66. (S)-3-metyl-1-(4-(6-metyl-3-(7-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzyl)pyrolidin-3-ol



Bước 1: 3, (S)-3-metyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)pyrolidin-3-ol

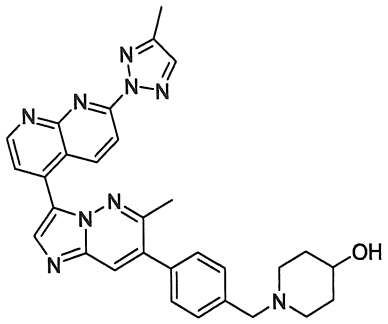


Thêm 1,4-dioxan (2,50 ml) vào hỗn hợp gồm 2-(4-(bromometyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (115,6 mg, 0,389 mmol), Cs_2CO_3 (402,5 mg, 1,235 mmol) và (S)-3-metylpyrolidin-3-ol (39,4 mg, 0,389 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 80 °C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp này. Dịch lọc được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: (S)-3-metyl-1-(4-(6-metyl-3-(7-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzyl)pyrolidin-3-ol

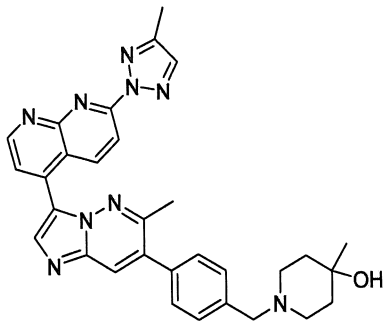
Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 60, bằng cách sử dụng (S)-3-metyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)pyrolidin-3-ol thay cho 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)pyrolidin làm vật liệu ban đầu. LCMS tính toán cho $C_{30}H_{30}N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 532,3; thực nghiệm: 532,4. ^1H NMR (muối TFA, 600 MHz, DMSO-*d*6 δ 10,38 (s, 1H), 9,29 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,34 – 8,28 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,74 – 7,63 (m, 4H), 4,55 – 4,47 (m, 2H), 4,39 (dd, *J* = 12,8, 6,7 Hz, 1H), 3,69 – 3,55 (m, 1H), 3,49 – 3,30 (m, 2H), 3,22-3,07 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,19 – 1,84 (m, 2H), 1,37 (s, 3H).

Ví dụ 67. 1-(4-(6-metyl-3-(7-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzyl)piperidin-4-ol

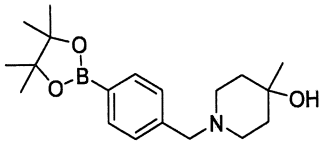


Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 60, bằng cách sử dụng 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)piperidin-4-ol thay cho 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)pyrolidin làm vật liệu ban đầu. LCMS tính toán cho $C_{30}H_{30}N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 532,3; thực nghiệm: 532,3. ^1H NMR (muối TFA, 600 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,47 (s, 1H), 9,29 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,35 – 8,27 (m, 2H), 8,20 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H) 8,06 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,77-7,69 (m, 3H), 7,66 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,97 (brs, 1H), 3,27-3,20 (m, 2H), 3,09– 2,94 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,01 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,85 – 1,77 (m, 2H), 1,62 – 1,53(m, 1H).

Ví dụ 68. 4-metyl-1-(4-(6-metyl-3-(7-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzyl)piperidin-4-ol



Bước 1: 4-metyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)piperidin-4-ol



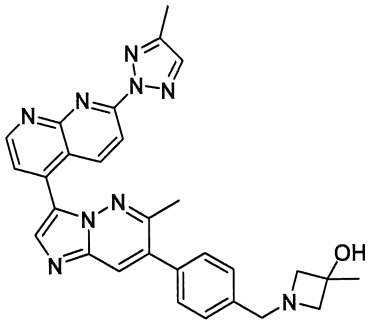
Nạp 2-(4-(bromometyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (500 mg, 1,684 mmol), 4-metylpiperidin-4-ol.HCl (AstaTech, 281 mg, 1,852 mmol) và xezi cacbonat (549 mg, 1,684 mmol) vào lọ nhỏ dung tích 40 ml có thanh khuấy từ. Bịt kín lọ nhỏ này bằng nắp có ren và xối bằng N_2 ba lần. Sau đó thêm 8 ml axetonitril vào. Gia

nhiệt hỗn hợp tạo thành đến 45 °C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, thêm 20 ml DCM và 5 ml metanol vào. Lọc dung dịch đã pha loãng này qua Celite và cô thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LCMS tính toán cho $C_{19}H_{31}BNO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 332,3; thực nghiệm: 332,3.

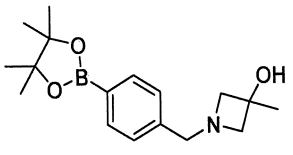
Bước 2: 4-metyl-1-(4-(6-metyl-3-(7-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzyl)piperidin-4-ol

Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 60, bằng cách sử dụng 4-metyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)piperidin-4-ol thay cho 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)pyrolidin làm vật liệu ban đầu. LCMS tính toán cho $C_{31}H_{32}N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 546,3; thực nghiệm: 546,4. ^1H NMR (muối TFA, 400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9,54 (s, 1H), 9,29 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,34 – 8,28 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 4H), 4,43 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,39 – 3,13 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,81 – 1,64 (m, 4H), 1,20 (s, 3H).

Ví dụ 69. 3-metyl-1-(4-(6-metyl-3-(7-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzyl)azetidin-3-ol



Bước 1: 3-metyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)azetidin-3-ol



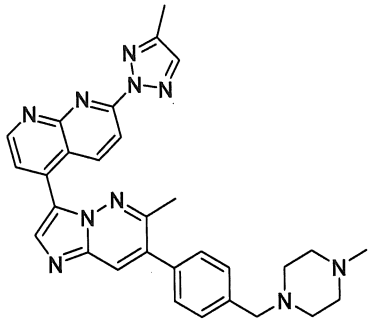
Nạp 2-(4-(bromometyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (500 mg, 1,684 mmol), 3-metylazetidin-3-ol·HCl (AstaTech, 229 mg, 1,852 mmol) và xezi cacbonat (549 mg, 1,684 mmol) vào lọ nhỏ dung tích 40 ml có thanh khuấy từ. Bịt kín lọ nhỏ này bằng nắp có ren và xối bằng N_2 ba lần. Sau đó thêm 8 ml axetonitril. Gia nhiệt hỗn hợp tạo thành đến 45 °C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng,

thêm 20 ml DCM và 5 ml metanol vào. Lọc dung dịch đã pha loãng này qua Celite và cô thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LCMS tính toán cho $C_{17}H_{27}BNO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 304,2; thực nghiệm: 304,3.

Bước 2: 3-metyl-1-(4-(6-metyl-3-(7-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzyl)azetidin-3-ol

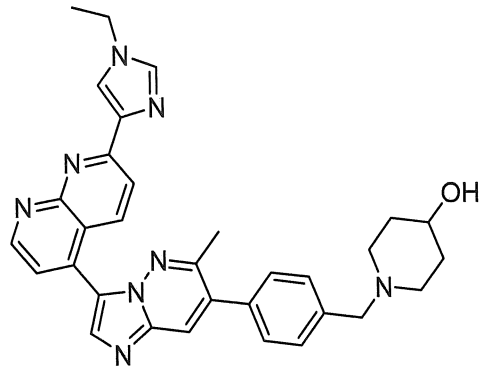
Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 60, bằng cách sử dụng 3-metyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)azetidin-3-ol thay cho 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)pyrolidin làm vật liệu ban đầu. LCMS tính toán cho $C_{29}H_{28}N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 518,2; thực nghiệm: 518,4.

Ví dụ 70. 2-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(6-metyl-7-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-1,8-naphtyridin



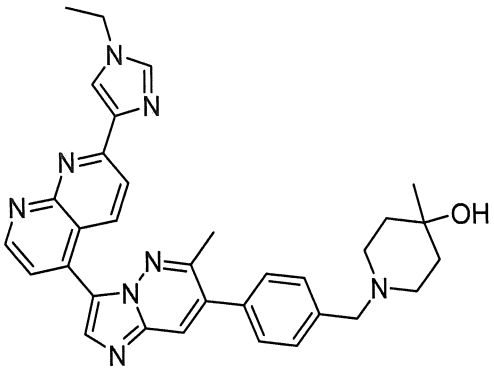
Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 60, bằng cách sử dụng 1-metyl-4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)piperazin thay cho 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)pyrolidin làm vật liệu ban đầu. LCMS tính toán cho $C_{30}H_{31}N_{10}$ $(M+H)^+$: m/z = 531,3; thực nghiệm: 531,1. ^{1}H NMR (muối TFA, 600 MHz, DMSO-*d6*) δ 9,28 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,32-8,29 (m, 2H), 8,14 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,75-3,69 (m, 2H), 3,48-3,38 (m, 2H), 3,11-2,98 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Ví dụ 71. 1-(4-(3-(7-(1-Etyl-1H-imidazol-4-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzyl)piperidin-4-ol



Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 52, bằng cách sử dụng 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)piperidin-4-ol thay cho 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)pyrolidin làm vật liệu ban đầu. LC-MS tính toán cho $C_{32}H_{33}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 545,3; thực nghiệm 545,3.

Ví dụ 72. 1-(4-(3-(7-(1-Etyl-1H-imidazol-4-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzyl)-4-metylpiperidin-4-ol



Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 52, bằng cách sử dụng 4-metyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)piperidin-4-ol thay cho 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)pyrolidin làm vật liệu ban đầu. LC-MS tính toán cho $C_{33}H_{35}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 559,3; thực nghiệm 559,3.

Ví dụ A. Thử nghiệm HTRF đối với ALK2

ALK2 (đầu cùng aa 147) nhận được từ BPS biosciences. Các thử nghiệm enzym được tiến hành trong các đĩa polystyren màu trắng 384 giếng với thể tích cuối là 8µL. Các chất ức chế được pha loãng theo dãy trong DMSO và được bổ sung vào các giếng trên đĩa trước khi bổ sung các thành phần phản ứng khác vào. Các thử nghiệm này được thực hiện ở 25 °C trong chất đệm thử nghiệm (HEPES 50mM, pH 7,0, Glyxerol 10%, Brij50 0,01%, $MgCl_2$ 10 mM, EGTA 1 mM, DTT 5 mM và BSA 0,01%), chứa LANCE

Ultra ULight ™ -ADN Topoisomeraza 2-alpha peptit 50 nM (Perkin Elmer TRF0130), và ATP3 μM. Nồng độ cuối của DMSO trong thử nghiệm là 1% và nồng độ enzym là 0,5 nM đối với ALK2. Các phản ứng được phép tiến hành trong 2 giờ đối với ALK2 sau đó, phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung EDTA ở nồng độ cuối là 20 mM cùng với LANCE Ultra Europium-kháng thể kháng phospho-ADN Topoisomeraza 2-alpha (Thr1342) 1,5 nM (Perkin Elmer TRF0218) vào. Phản ứng được ủ ở 25 °C trong 1 giờ và đọc trên máy đọc đĩa PHERAstar FS (BMG Labtech). Xác định giá trị IC_{50} bằng cách chỉnh hợp phần trăm hoạt tính đối trứng so với logarit của nồng độ chất ức chế bằng cách sử dụng phần mềm IDBS XLFit và GraphPad Prism 5.0.

Các hợp chất theo sáng chế, như được nêu trong phần Các ví dụ thực hiện sáng chế, cho thấy các giá trị IC_{50} nằm trong khoảng sau đây: + = $IC_{50} \leq 1$ nM; ++ = 1 nM < $IC_{50} \leq 5$ nM; +++ = 5 nM < $IC_{50} \leq 100$ nM, ++++ = $IC_{50} > 100$ nM.

Bảng 1

Ví dụ #	IC_{50} (nM) của ALK2
1	+
2	+
3	+++
4	+++
5	+++
6	+
7	+
8	++
9	+
10	++
11	+
12	+++
13	+++
14	++
15	++
16	++

17	++++
18	++
19	++
20	++
21	+++
22	+
23	+++
24	+++
25	++
26	+++
27	+
28	+++
29	+
30	+++
31	++++
32	+++
33	+++
34	+++
35	++
36	+
37	+
38	+
39	++
40	+
41	++
42	++
43	++
44	++
45	++
46	+++
47	++

48	+
49	+
50	+
51	++
52	+
53	++
54	+
55	++
56	++
57	++
58	+
59	++
60	++
61	++
62	+
63	++
64	++
65	++
66	+
67	+
68	+
69	++
70	++
71	++
72	+

Ví dụ B. Thử nghiệm tế bào đối với ALK2

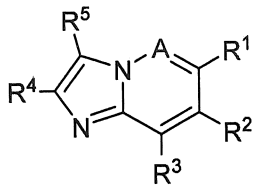
Tế bào HeLa được nuôi cấy trong môi trường MEM với FBS10%. BMP-7 tái tổ hợp của người nhận được từ hãng R&D Systems (cat # 354-BP) và bộ kit phospho SMAD1 (S463 / S465) HTRF được mua từ hãng Cisbio (63ADK062PEH). Tế bào HeLa được dàn phẳng trong đĩa đáy phẳng 96 giếng ở mật độ 50.000 tế bào mỗi giếng và ủ qua

đêm. Ngày hôm sau, môi trường được lấy ra và thêm 50 µl môi trường hoàn chỉnh mới vào. Hợp chất 5µl được thêm vào các tế bào (nồng độ cuối cao nhất là 3µM) và ủ trong 60 phút ở 37 °C. 200ng/ml BMP-7 được thêm vào và ủ trong 30 phút ở 37 °C. Sau khi ủ, môi trường được lấy ra, rửa bằng PBS 2 lần và xử lý bằng kit HTRF theo hướng dẫn sử dụng bộ kit của hãng Cisbio HTRF để đo Phospho SMAD1 (S463/S465). Cuối cùng, cả chất cho và chất nhận được thêm vào đĩa 384 giếng và ủ ở nhiệt độ phòng qua đêm và tín hiệu HTRF được đo thông qua Pherastar vào ngày hôm sau.

Những phương án cải biến khác nhau của sáng chế, ngoài những phương án được mô tả ở đây, sẽ trở nên rõ ràng với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này từ phần mô tả ở trên. Những phương án cải biến như vậy cũng được dự định là nằm trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ. Mỗi tài liệu tham khảo, bao gồm nhưng không giới hạn tất cả bằng sáng chế, đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế và các công bố, được trích dẫn trong đơn sáng chế này, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có Công thức I:



I

hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

R^1 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NOR^a)R^b$, và $C(=NR^e)NR^cR^d$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

R^2 được chọn từ C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5-10 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó N và S tùy ý được oxy hóa; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroaryl có từ 5-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{20};

hoặc hai nhóm thế R^{20} liền kề trên R^2, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, hoặc vòng C_{3-7} xycloalkyl ngưng tụ; trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh này mỗi vòng có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của mỗi vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh và vòng C_{3-7} xycloalkyl ngưng tụ mỗi vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

R^3 được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

R^4 được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

R^5 được chọn từ C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5-10 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó N và S tùy ý được oxy hóa; trong

đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroaryl có từ 5-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{50};

hoặc hai nhóm thế R^{50} liền kề trên R^5, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, hoặc vòng C_{3-7} xycloalkyl ngưng tụ; trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh này mỗi vòng có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của mỗi vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh và vòng C_{3-7} xycloalkyl ngưng tụ mỗi vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

A là N;

mỗi nhóm R^{10} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{5-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NOR^{a1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11};

hoặc hai nhóm thế R^{10} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng xoắn heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, hoặc vòng xoắn C_{3-6} xycloalkyl; trong đó mỗi vòng xoắn heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2 hoặc 3, nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của mỗi vòng xoắn heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó vòng xoắn heteroxycloalkyl có

từ 4-7 cạnh và vòng xoắn C_{3-6} xycloalkyl mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11};

mỗi nhóm R^{11} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{12};

mỗi nhóm R^{12} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{20} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NOR^{a2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; trong đó nguyên

tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{21} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22};

mỗi nhóm R^{22} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{50} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, NO_2, OR^{a9}, SR^{a9}, $C(O)R^{b9}$, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $C(O)OR^{a9}$, $OC(O)R^{b9}$, $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}R^{d9}$,

$NR^{c9}C(O)R^{b9}$, $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$, $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $C(=NR^{e9})R^{b9}$, $C(=NOR^{a9})R^{b9}$, $C(=NR^{e9})NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}C(=NR^{e9})NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}S(O)R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)R^{b9}$, $S(O)NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)_2R^{b9}$, và $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

mỗi nhóm R^{51} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, OR^{a10}, SR^{a10}, $C(O)R^{b10}$, $C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}R^{d10}$, $NR^{c10}C(O)R^{b10}$, $NR^{c10}C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}S(O)R^{b10}$, $NR^{c10}S(O)_2R^{b10}$, $NR^{c10}S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$, $S(O)R^{b10}$, $S(O)NR^{c10}R^{d10}$, $S(O)_2R^{b10}$, và $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52};

mỗi nhóm R^{52} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, OR^{a11}, SR^{a11}, $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}S(O)R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)R^{b11}$, $S(O)NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$, và $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

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

cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

hoặc nhóm R^c và R^d bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

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

mỗi nhóm R^e độc lập được chọn từ H, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl và di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl;

mỗi nhóm R^{a1}, R^{c1} và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11};

hoặc nhóm R^{c1} và R^{d1} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11};

mỗi nhóm R^{b1} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11};

mỗi nhóm R^{e1} độc lập được chọn từ H, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl và di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl;

mỗi nhóm R^{a2}, R^{c2} và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

hoặc nhóm R^{c2} và R^{d2} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{b2} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl,

heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{e2} độc lập được chọn từ H, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl và di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl;

mỗi nhóm R^{a3}, R^{c3} và R^{d3} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{12};

hoặc nhóm R^{c3} và R^{d3} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{12};

mỗi nhóm R^{b3} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{12};

mỗi nhóm R^{a4}, R^{c4} và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen,

phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22};

hoặc nhóm R^{c4} và R^{d4} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22};

mỗi nhóm R^{b4} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22};

mỗi nhóm R^{a5}, R^{c5} và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

hoặc nhóm R^{c5} và R^{d5} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{b5} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{a6}, R^{c6} và R^{d6} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

hoặc nhóm R^{c6} và R^{d6} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{b6} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{a9}, R^{c9} và R^{d9} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

hoặc nhóm R^{c9} và R^{d9} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

mỗi nhóm R^{b9} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh-C_{1-3} alkylen, C_{6-10} aryl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

mỗi nhóm R^{e9} độc lập được chọn từ H, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl và di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl;

mỗi nhóm R^{a10}, R^{c10} và R^{d10} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52};

hoặc nhóm R^{c10} và R^{d10} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52};

mỗi nhóm R^{b10} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52};

mỗi nhóm R^{a11}, R^{c11} và R^{d11} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

hoặc nhóm R^{c11} và R^{d11} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{b11} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g; và

mỗi nhóm R^g độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-2} alkylen, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkoxy, HO-C_{1-3} alkoxy, HO-C_{1-3} alkyl, xyano-C_{1-3} alkyl, H_2N-C_{1-3} alkyl, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, và $C(O)OR^a$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10}.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 được chọn từ C_{1-6} alkyl, CN, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)R^b$ và $C(O)OR^a$; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10}.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 được chọn từ metyl, metoxycarbonyl, carbamoyl, xyano, hydroxymetyl, metoxymetyl, N-(4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)carbamoyl, và 4-etoxycarbonyl-piperazin-1-ylcarbonyl.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi nhóm R^{10} được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, halo, D, CN, OR^{a1}, $C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11}.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi nhóm R^{10} được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, D, CN, OR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11}.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi nhóm R^{10} được chọn từ C_{1-6} alkyl, OR^{a1}, và $C(O)OR^{a1}$; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11}.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi nhóm R^{10} được chọn từ metyl, OH, metoxy, và etoxycarbonyl.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 là heteroaryl có 5-6 cạnh; trong đó heteroaryl có 5-6 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó N và S tùy ý được oxy hóa; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroaryl có 5-6 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó heteroaryl có 5-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{20}.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 được chọn từ phenyl và pyrazolyl; trong đó mỗi nhóm phenyl và pyrazolyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{20}.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 là phenyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{20}.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 là pyrazol, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{20}.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi nhóm R^{20} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, OR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21}.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi nhóm R^{20} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, $NR^{c2}R^{d2}$, và $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; trong

đó C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21}.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi nhóm R^{21} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, halo, D, CN, OR^{a4}, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ và $NR^{c4}R^{d4}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22}.

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi nhóm R^{21} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, halo, OR^{a4}, và $NR^{c4}R^{d4}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22}.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi nhóm R^{22} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, D, CN, OR^{a6}, và $NR^{c6}R^{d6}$; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{g}.

18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi nhóm R^{22} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, halo và OR^{a6}; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{g}.

19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^{22} là OH, F hoặc metyl.

20. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^{21} được chọn từ metyl, F, OH, dimetylamino, hydroxyetyl, piperazinyl, piperidinyl, metylpyrolidinyl, azetidinyl, mopholino, 4-hydroxypiperidin-1-yl, 4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-yl, 3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl, 4-metylpiperazin-1-yl, 3,3-difloazetidin-1-yl, 2-metylmorpholino, 2-(hydroxymetyl)morpholino, 3-hydroxy-3-metylpyrolidin-1-yl, và pyrolidin-1-yl.

21. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^{20} được chọn từ flo, piperazin-1-yl, 4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl, 4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl, 4-metylpiperazin-1-yl, piperazin-1-ylcarbonyl, 4-metylpiperazin-1-ylcarbonyl, (2-metylpyrolidin-1-yl)metyl, piperidin-4-yl, tetrahydro-2H-pyran-4-yl, 4-hydroxyxyclohexyl, piperidin-4-ylmetyl, (4-hydroxypiperidin-1-yl)metyl, (4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-yl)metyl, (3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)metyl, (4-metylpiperazin-1-yl)metyl, azetidin-1-ylmetyl, (3,3-difloazetidin-1-yl)metyl, metyl, etyl, isopropyl, dimetylcarbamoyl, morpholinometyl, (2-metylmorpholino)metyl, (2-(hydroxymetyl)morpholino)metyl, pyrolidin-1-ylmetyl, (3-hydroxy-3-metylpyrolidin-1-yl)metyl, và (dimetylamino)metyl.

22. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 được chọn từ 4-(piperazin-1-yl)phenyl, 4-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)phenyl, 4-(4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)phenyl, 3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl, 4-(4-metylpiperazin-1-ylcarbonyl)phenyl, 4-(piperazin-1-ylcarbonyl)phenyl, 3-flo-4-((2-metylpyrolidin-1-yl)metyl)phenyl, 1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl, (piperidin-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl, (piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl, 1-(4-hydroxyxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl , 4-(azetidin-1-ylmetyl)phenyl, 1-etyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl, 4-(dimetylcarbamoyl)phenyl, 4-(pyrolidin-1-ylmetyl)phenyl, 4-(morpholinometyl)phenyl, 4-((3,3-difloazetidin-1-yl)metyl)phenyl, 4-((2-metylmorpholino)metyl)phenyl, 4-((2-(hydroxymetyl)morpholino)metyl)phenyl, 4-((3-hydroxy-3-metylpyrolidin-1-yl)metyl)phenyl, 4-((4-hydroxypiperidin-1-yl)metyl)phenyl, 4-((4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-yl)metyl)phenyl, 4-((3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)metyl)phenyl, 4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl, 4-((4-hydroxypiperidin-1-yl)metyl)phenyl và 4-((dimetylamino)metyl)phenyl.

23. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^5 là C_{6-10} aryl, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{50}.

24. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^5 là heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5-10 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó N và S tùy ý được oxy hóa; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroaryl có từ 5-10 cạnh tùy ý

được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó heteroaryl có từ 5-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{50}.

25. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^5 được chọn từ quinolinyl, naphtyridinyl, pyridinyl, và phenyl, trong đó quinolinyl, naphtyridinyl, pyridinyl, và phenyl mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{50}.

26. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi nhóm R^{50} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, halo, D, CN, OR^{a9}, $C(O)R^{b9}$, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $C(O)OR^{a9}$, $NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)_2R^{b9}$, và $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51}; và trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh nói trên tùy ý được oxy hóa để tạo ra nhóm carbonyl.

27. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi nhóm R^{50} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, halo, CN, $C(O)R^{b9}$, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, và $NR^{c9}R^{d9}$; trong đó C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51}; và trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl nói trên có từ 4-10 cạnh tùy ý được oxy hóa để tạo ra nhóm carbonyl.

28. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi nhóm R^{50} độc lập được chọn từ flo, hydroxyetyl, xyano, carbamoyl, metylcarbamoyl, pyridinyl, morpholino, morpholinometyl, pyrazolyl, 6-oxaspiro[3.4]octanyl, pyridinylamino, benzyl, piperazinyl, piperazin-1-ylcarbonyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, (2-hydroxyetyl)carbamoyl, hexahydropyrolo[1,2-a]pyrazinyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptanyl, triazolyl, imidazolyl, và pyrazinyl, trong đó metylcarbamoyl, pyridinyl, morpholino, morpholinometyl, pyrazolyl, 6-oxaspiro[3.4]octanyl, pyridinylamino, benzyl, piperazinyl, piperazin-1-ylcarbonyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, (2-hydroxyetyl)carbamoyl, hexahydropyrolo[1,2-a]pyrazinyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptanyl, triazolyl, imidazolyl, và pyrazinyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51}; hoặc

hai nhóm thế R^{50} kề nhau, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, để tạo thành vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh; trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh này, mỗi vòng có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của mỗi vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51}.

29. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^5 được thế bằng ít nhất hai nhóm thế R^{50} kề nhau, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, để tạo thành vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh; trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh này, mỗi vòng có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của mỗi vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51}.

30. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi nhóm R^{51} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, halo, D, CN, OR^{a10}, $C(O)R^{b10}$, $C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}R^{d10}$, $S(O)_2R^{b10}$, và $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52}.

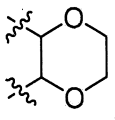
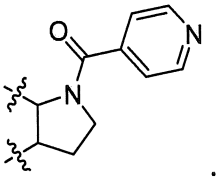
31. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi nhóm R^{51} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, OR^{a10}, và $C(O)R^{b10}$; trong đó C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, và C_{6-10} aryl nói trên mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52}.

32. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi nhóm R^{52} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, D, CN, OR^{a11}, và $NR^{c11}R^{d11}$.

33. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi nhóm R^{52} độc lập được chọn từ halo, và OR^{a11}.

34. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi nhóm R^{51} được chọn từ metyl, OH, hydroxymetyl, hydroxyetyl, axetyl, 4-morpholino, 4-metylpiperazin-1-yl, pyridin-3-yl, 3,5-diflophenyl, và pyridin-4-yl-carbonyl.

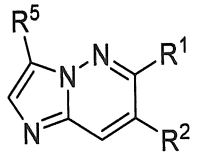
35. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^{50} độc lập được chọn từ flo, hydroxyetyl, xyano, carbamoyl, metylcarbamoyl, pyridin-4-yl, 3-hydroxymetylpyridin-4-yl, 4-morpholino, 4-morpholinometyl, 1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 6-oxaspiro[3.4]octan-2-yl, pyridin-3-ylamino, (3,5-diflophenyl)(hydroxyl)metyl, 4-axetylpiperazin-1-yl, 4-metylpiperazin-1-ylcarbonyl, (2-hydroxyetyl)carbamoyl, 6-oxohexahydropyrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl, 5-axetyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl, pyridin-2-yl, pyrazin-2-yl, pyrimidin-2-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 5-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-metyl-1H-imidazol-4-yl, 1-etyl-1H-imidazol-4-yl, và 4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl.

36. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^5 được thế bằng ít nhất hai nhóm thế R^{50} kề nhau, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, để tạo thành vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ được chọn từ:  ; và  .

37. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^5 được chọn từ 1,8-naphtyridin-4-yl, quinolin-4-yl, 7-(hydroxymetyl)quinolin-4-yl, 7-(pyridin-4-yl)quinolin-4-yl, 7-(2-(hydroxymetyl)pyridin-4-yl)quinolin-4-yl, 7-morpholinoquinolin-4-yl, 7-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)quinolin-4-yl, 7-(6-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-2-yl)quinolin-4-yl, 7-(metylcarbamoyl)quinolin-4-yl, 7-(pyridin-3-ylamino)quinolin-4-yl, 7-((3,5-diflophenyl)(hydroxy)metyl)quinolin-4-yl, 7-(4-axetylpiperazin-1-yl)quinolin-4-yl, 7-(4-metylpiperazin-1-ylcarbonyl)quinolin-4-yl, 7-(morpholinometyl)quinolin-4-yl, 7-((2-hydroxyetyl)carbamoyl)quinolin-4-yl, 7-xyanoquinolin-4-yl, 7-(6-oxohexahydropyrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)quinolin-4-yl, 7-(5-axetyl-2,5-

diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)quinolin-4-yl, 8-xyanoquinolin-5-yl, 2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b]pyridin-8-yl, 1-isonicotinoyl-2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl, 4-carbamoyl-3-flophenyl, 7-(pyridin-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl, 7-(pyrimidin-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl, 7-(pyrazin-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl, 7-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl, 7-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl, 7-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl, 7-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl, 7-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl, và 7-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl.

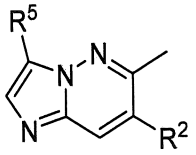
38. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có Công thức II:



II

hoặc muối dược dụng của chúng.

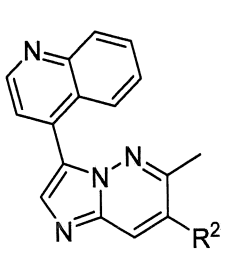
39. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có Công thức III:



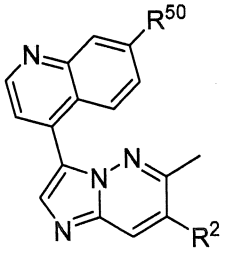
III

hoặc muối dược dụng của chúng.

40. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có Công thức IVa hoặc Công thức IVb:



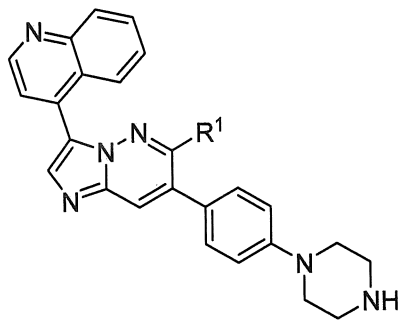
IVa



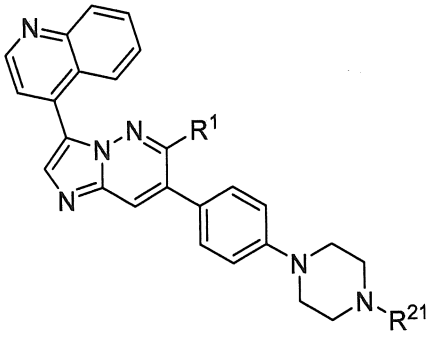
IVb

hoặc muối dược dụng của chúng.

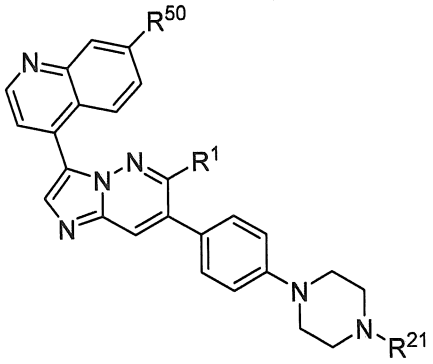
41. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có Công thức Va, Công thức Vb hoặc Công thức Vc:



Va



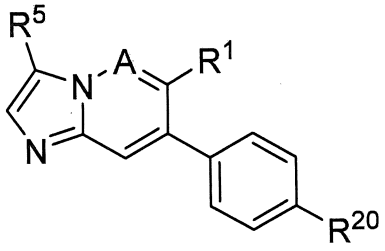
Vb



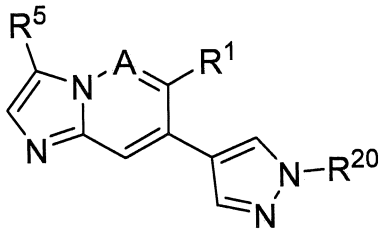
Vc

hoặc muối dược dụng của chúng.

42. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có Công thức VIa hoặc Công thức VIb:



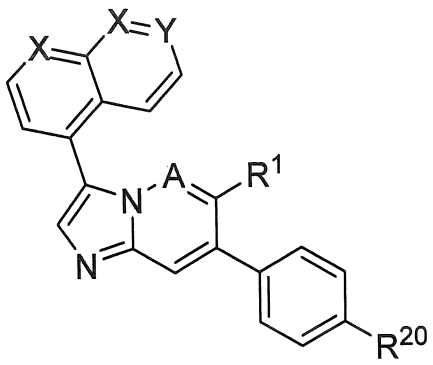
VIa



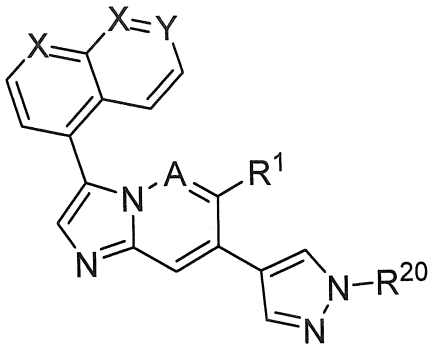
VIb

hoặc muối dược dụng của chúng.

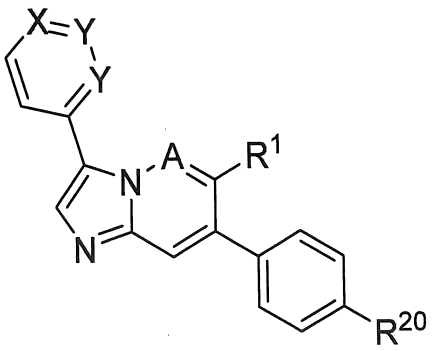
43. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có Công thức VIIa, Công thức VIIb, Công thức VIIc hoặc Công thức VIId:



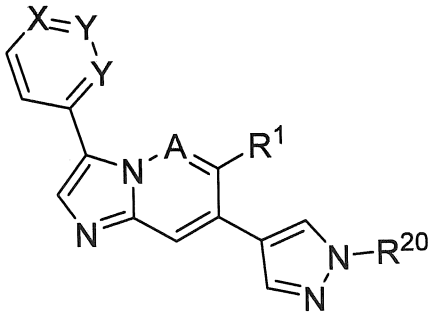
VIIa



VIIb



VIIc



VIId

hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

mỗi X độc lập được chọn từ CH, N và CR^{50}; và

mỗi Y độc lập được chọn từ CH và CR^{50}.

44. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, và $C(O)OR^a$; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

R^2 được chọn từ C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5-10 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó N và S tùy ý được oxy hóa; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroaryl có từ 5-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{20};

R^3 được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

R^4 được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

R^5 được chọn từ C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5-10 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó N và S tùy ý được oxy hóa; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroaryl có từ 5-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{50};

hoặc hai nhóm thế R^{50} liền kề trên R^5, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, hoặc vòng C_{3-7} xycloalkyl ngưng tụ; trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh này mỗi vòng có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của mỗi vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh và vòng C_{3-7} xycloalkyl ngưng tụ mỗi vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

A là N;

mỗi nhóm R^{10} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, D, CN, OR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11};

mỗi nhóm R^{20} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, D, CN, OR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkylen, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh-C_{1-3} alkylen, phenyl-C_{1-3} alkylen, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{21} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, halo, D, CN, OR^{a4}, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ và $NR^{c4}R^{d4}$; trong đó

C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22};

mỗi nhóm R^{22} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, D, CN, OR^{a6}, và $NR^{c6}R^{d6}$; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^g;

mỗi nhóm R^{50} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, halo, D, CN, OR^{a9}, $C(O)R^{b9}$, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $C(O)OR^{a9}$, $NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)_2R^{b9}$, và $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

mỗi nhóm R^{51} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, halo, D, CN, OR^{a10}, $C(O)R^{b10}$, $C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}R^{d10}$, $S(O)_2R^{b10}$, và $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52};

mỗi nhóm R^{52} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, D, CN, OR^{a11}, và $NR^{c11}R^{d11}$;

mỗi nhóm R^a, R^c, và R^d độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

hoặc nhóm R^c và R^d bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

mỗi nhóm R^b độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

mỗi nhóm R^{a1}, R^{c1} và R^{d1} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^{b1} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{a2}, R^{c2} và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

hoặc nhóm R^{c2} và R^{d2} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{b2} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{a4}, R^{c4} và R^{d4} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^{b4} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{a6}, R^{c6} và R^{d6} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^{a9}, R^{c9} và R^{d9} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

hoặc nhóm R^{c9} và R^{d9} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

mỗi nhóm R^{b9} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{a10}, R^{c10} và R^{d10} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^{b10} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh; trong đó C_{1-6} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52}; và

mỗi nhóm R^{a11}, R^{c11} và R^{d11} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl; và

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

45. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 được chọn từ C_{1-6} alkyl, CN, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)R^b$ và $C(O)OR^a$; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

R^2 được chọn từ phenyl và heteroaryl có 5-6 cạnh; trong đó heteroaryl có 5-6 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó N và S tùy ý được oxy hóa; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroaryl có 5-6 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm

carbonyl; và trong đó phenyl và heteroaryl có 5-6 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{20};

R^3 là H;

R^4 là H;

R^5 được chọn từ C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5-10 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó N và S tùy ý được oxy hóa; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroaryl có từ 5-10 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{50};

hoặc hai nhóm thế R^{50} liền kề trên R^5, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh; trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh này mỗi vòng có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của mỗi vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; và trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh và vòng C_{3-7} xycloalkyl ngưng tụ mỗi vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

A là N;

mỗi nhóm R^{10} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, OR^{a1}, và $C(O)OR^{a1}$; trong đó C_{1-6} alkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{11};

mỗi nhóm R^{20} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh-C_{1-3} alkylen, halo, $NR^{c2}R^{d2}$, và $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, trong đó nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng oxo để tạo ra nhóm carbonyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh và heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh-C_{1-3} alkylen nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{21} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, halo, OR^{a4}, và $NR^{c4}R^{d4}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22};

mỗi nhóm R^{22} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, halo, và OH;

mỗi nhóm R^{50} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, halo, CN, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, và $NR^{c9}R^{d9}$; trong đó C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

mỗi nhóm R^{51} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl, OH, và $C(O)R^{b10}$; trong đó C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, và C_{6-10} aryl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52};

mỗi nhóm R^{52} độc lập được chọn từ halo, và OH;

mỗi nhóm R^a, R^c, và R^d độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{3-10} xycloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, và C_{3-10} xycloalkyl nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

hoặc nhóm R^c và R^d bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

mỗi nhóm R^b độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10};

mỗi nhóm R^{a1} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^{a2}, R^{c2} và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

hoặc nhóm R^{c2} và R^{d2} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{a4}, R^{c4} và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

hoặc nhóm R^{c4} và R^{d4} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{21};

mỗi nhóm R^{c9} và R^{d9} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó C_{1-6} alkyl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

hoặc nhóm R^{c9} và R^{d9} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{51};

mỗi nhóm R^{b10} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh; trong đó C_{1-6} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{52}.

46. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là

4-(6-Metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolon;

metyl 7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)-3-(quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxylat;

N-((1R,4R)-4-Hydroxy-4-metylxyclohexyl)-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)-3-(quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxamit;

etyl 4-(7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)-3-(quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carbonyl)piperazin-1-carboxylat;

7-(4-(Piperazin-1-yl)phenyl)-3-(quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxamit;

7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)-3-(quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carbonitril;

(7-(4-(Piperazin-1-yl)phenyl)-3-(quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)metanol;

4-(6-(Metoxymetyl)-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolon;

4-(6-Metyl-7-(1-(piperidin-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-7-(pyridin-4-yl)quinolon;

(trans)-4-(4-(6-Metyl-3-(7-(pyridin-4-yl)quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-ol;

2-(4-(4-(6-Metyl-3-(7-(pyridin-4-yl)quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol;

4-Metyl-1-(4-(6-metyl-3-(7-(pyridin-4-yl)quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)piperazin-2-on;

4-(6-Metyl-7-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-7-(pyridin-4-yl)quinolon;

(4-(6-Metyl-3-(7-(pyridin-4-yl)quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)(4-metylpiperazin-1-yl)metanon;

(R)-4-(7-(3-flo-4-((2-metylpyrolidin-1-yl)metyl)phenyl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-7-(pyridin-4-yl)quinolon;

N-metyl-4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-carboxamit;

(4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-yl)(4-metylpiperazin-1-yl)metanon;

7-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolon;

(4-(4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-yl)pyridin-2-yl)metanol;

4-(4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-yl)morpholin;

2-(4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-yl)-6-oxa-2-azaspiro[3.4]octan;

4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-(pyridin-3-yl)quinolin-7-amin;

1-(4-(4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-yl)piperazin-1-yl)etan-1-on;

4-((4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-yl)metyl)morpholin;

(3,5-diflophenyl)(4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-yl)metanol;

(4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-yl)metanol;

4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-1,8-naphtyridin;

5-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-8-carbonitril;

8-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b]pyridin;

4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-carbonitril;

N-(2-hydroxyetyl)-4-(6-metyl-7-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-8-carboxamit;

(4-(6-metyl-7-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)(pyridin-4-yl)metanon;

1-((1S,4S)-5-(4-(7-(1-((1R,4R)-4-hydroxyxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-yl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)etan-1-on;

2-(4-(7-(1-((1R,4R)-4-hydroxyxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)quinolin-7-yl)hexahydropyrolo[1,2-a]pyrazin-6(2H)-on;

4-(6-metyl-7-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)quinolon; hoặc

2-flo-4-(6-metyl-7-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)benzamit;

hoặc muối dược dụng của chúng.

47. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là

(1R,4R)-4-(4-(6-Metyl-3-(7-(pyridin-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-ol;

5-(7-(4-(Azetidin-1-ylmetyl)phenyl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(pyridin-2-yl)-1,8-naphtyridin;

5-(7-(1-Etyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(pyridin-2-yl)-1,8-naphtyridin;

5-(7-(1-Isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(pyrimidin-2-yl)-1,8-naphtyridin;

(1R,4R)-4-(4-(6-Metyl-3-(7-(pyrazin-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-ol;

5-(7-(4-(Azetidin-1-ylmetyl)phenyl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(pyrazin-2-yl)-1,8-naphtyridin;

5-(7-(1-Isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(pyrazin-2-yl)-1,8-naphtyridin;

5-(6-Metyl-7-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(pyrazin-2-yl)-1,8-naphtyridin;

5-(7-(1-Isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,8-naphtyridin;

5-(7-(4-(Azetidin-1-ylmetyl)phenyl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,8-naphtyridin;

N,N-dimetyl-4-(6-metyl-3-(7-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzamit;

5-(7-(4-(Azetidin-1-ylmetyl)phenyl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,8-naphtyridin;

4-(4-(6-metyl-3-(7-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzyl)morpholin;

5-(7-(1-Isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,8-naphtyridin;

5-(7-(1-Isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,8-naphtyridin;

2-(1-Etyl-1H-imidazol-4-yl)-5-(6-metyl-7-(4-(pyrolidin-1-ylmetyl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-1,8-naphtyridin;

4-(4-(3-(7-(1-Etyl-1H-imidazol-4-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzyl)morpholin;

1-(4-(3-(7-(1-Etyl-1H-imidazol-4-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)-N,N-dimetylmetanamin;

2-(1-Etyl-1H-imidazol-4-yl)-5-(7-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-1,8-naphtyridin;

5-(7-(4-(Azetidin-1-ylmetyl)phenyl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-1,8-naphtyridin;

5-(7-(4-((3,3-Difloazetidin-1-yl)metyl)phenyl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-1,8-naphtyridin;

(S)-4-(4-(3-(7-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzyl)-2-metylmorpholin;

(S)-(4-(4-(3-(7-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzyl)morpholin-2-yl)metanol;

2-(4-Metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(6-metyl-7-(4-(pyrolidin-1-ylmetyl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-1,8-naphtyridin;

5-(7-(1-Isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-1,8-naphtyridin;

2-(4-Metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(6-metyl-7-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-1,8-naphtyridin;

N,N-dimetyl-1-(4-(6-metyl-3-(7-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)metanamin;

4-(4-(6-Metyl-3-(7-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzyl)morpholin;

N,N-dimetyl-1-(4-(6-metyl-3-(7-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)phenyl)metanamin;

(S)-3-metyl-1-(4-(6-metyl-3-(7-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzyl)pyrolidin-3-ol; hoặc

1-(4-(6-metyl-3-(7-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzyl)piperidin-4-ol;

hoặc muối dược dụng của chúng.

48. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là

4-metyl-1-(4-(6-metyl-3-(7-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzyl)piperidin-4-ol;

3-metyl-1-(4-(6-metyl-3-(7-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzyl)azetidin-3-ol;

2-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(6-metyl-7-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-1,8-naphtyridin;

1-(4-(3-(7-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzyl)piperidin-4-ol; hoặc

1-(4-(3-(7-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzyl)-4-metylpiperidin-4-ol;

hoặc muối dược dụng của chúng.

49. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, và ít nhất một tá dược hoặc chất mang dược dụng.

50. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 3-metyl-1-(4-(6-metyl-3-(7-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzyl)azetidin-3-ol.

51. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 50, hoặc muối dược dụng của chúng, và ít nhất một chất mang hoặc tá dược dược dụng.

52. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 1-(4-(6-metyl-3-(7-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzyl)piperidin-4-ol.

53. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 52, hoặc muối dược dụng của chúng, và ít nhất một chất mang hoặc tá dược dược dụng.

54. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (S)-4-(4-(3-(7-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-1,8-naphtyridin-4-yl)-6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)benzyl)-2-metylmorpholin.

55. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 54, hoặc muối dược dụng của chúng, và ít nhất một chất mang hoặc tá dược dược dụng.

56. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^3 là H.

57. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^4 là H.