



(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)



1-0047348

(51)^{2020.01} C07D 215/40; A61K 31/47; A61K 31/4985; A61K 31/519; C07D 471/04; A61P 31/00; A61P 35/00; A61P 9/10; A61K 31/4375; A61P 11/06 (13) B

(21) 1-2022-01412

(22) 21/12/2016

(62) 1-2018-03159

(86) PCT/US2016/067925 21/12/2016

(87) WO2017/112730 29/06/2017

(30) 62/270,931 22/12/2015 US; 62/324,502 19/04/2016 US; 62/385,341 09/09/2016 US

(45) 25/06/2025 447

(43) 25/05/2022 410A

(73) INCYTE CORPORATION (US)

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

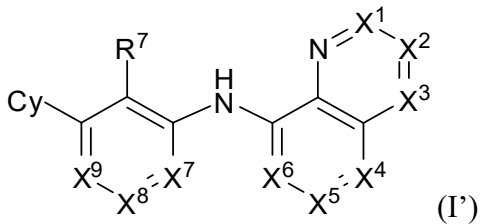
(72) LAJKIEWICZ, Neil (US); WU, Liangxing (CN); YAO, Wenqing (US).

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

(54) HỢP CHẤT DỊ VÒNG DỪNG LÀM CHẤT ĐIỀU HÒA MIỄN DỊCH VÀ ĐƯỢC PHẪM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2022-01412

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I') để sử dụng làm các chất điều hòa miễn dịch, và các dược phẩm chứa các hợp chất này. Các hợp chất này hữu ích trong việc điều trị, ngăn ngừa hoặc cải thiện các bệnh và các rối loạn như các bệnh ung thư hoặc các bệnh truyền nhiễm.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Đơn sáng chế này đề cập đến các hợp chất có hoạt tính dược lý. Sáng chế đề xuất các hợp chất cũng như chế phẩm chứa chúng. Các hợp chất điều hòa khả năng tương tác protein/protein PD-1/PD-L1 và rất hữu ích trong việc điều trị các bệnh khác nhau bao gồm các bệnh truyền nhiễm và bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hệ miễn dịch đóng vai trò quan trọng trong việc kiểm soát và loại trừ các bệnh như ung thư. Tuy nhiên, các tế bào ung thư thường phát triển các chiến lược để tránh hoặc ngăn chặn hệ thống miễn dịch nhằm tạo thuận lợi cho sự phát triển của các tế bào ung thư này. Một cơ chế như vậy đang làm thay đổi sự biểu hiện của các phân tử đồng kích thích và đồng ức chế được biểu hiện trên các tế bào miễn dịch (Postow et al, J. Clinical Oncology 2015, 1-9). Việc phong bế quá trình truyền tín hiệu của điểm kiểm soát ức chế miễn dịch, chẳng hạn như PD-1, đã được chứng minh là một phương thức điều trị đầy hứa hẹn và có hiệu quả.

Thụ thể gây chết tế bào theo chương trình-1 (PD-1), còn được gọi là CD279, là một thụ thể bề mặt tế bào được biểu hiện trên các tế bào T được hoạt hóa, các tế bào T giết chết tự nhiên, tế bào B và đại thực bào (Greenwald et al, Annu. Rev. Immunol 2005, 23:515–548; Okazaki và Honjo, Trends Immunol 2006, (4):195-201). Thụ thể này hoạt động như một hệ thống phản hồi tiêu cực bên trong nhằm ngăn chặn sự hoạt hóa của các tế bào T, từ đó làm giảm khả năng tự miễn dịch và thúc đẩy khả năng tự dung nạp. Ngoài ra, PD-1 còn được biết là đóng vai trò quan trọng trong việc ngăn chặn sự đáp ứng của tế bào T đặc hiệu kháng nguyên trong các bệnh như ung thư và truyền nhiễm virus (Sharpe et al, Nat Immunol 2007 8, 239–245; Postow et al, J. Clinical Oncol 2015, 1-9).

Cấu trúc của PD-1 bao gồm vùng chức năng tương tự vùng biến đổi globulin miễn dịch ngoại bào tiếp theo là vùng xuyên màng và vùng nội bào (Parry et al, Mol Cell Biol 2005, 9543–9553). Vùng nội bào chứa hai vị trí phosphoryl hóa nằm trong một motif ức chế trên cơ sở tyrosin của thụ thể miễn dịch và một motif chuyển đổi trên cơ sở tyrosin

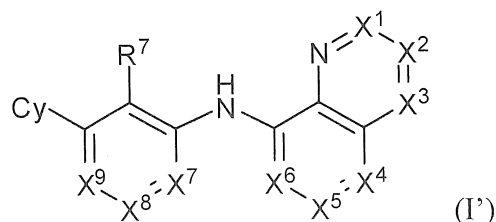
của thụ thể miễn dịch, cho thấy rằng PD-1 điều hòa chống lại các tín hiệu do thụ thể tế bào T tạo ra. PD-1 có hai phối tử, PD-L1 và PD-L2 (Parry et al, *Mol Cell Biol* 2005, 9543–9553; Latchman et al, *Nat Immunol* 2001, 2, 261–268), và chúng khác nhau về kiểu biểu hiện của chúng. Protein PD-L1 được tăng cường điều chỉnh trên các đại thực bào và tế bào đuôi gai để đáp ứng với lipopolysaccharit và liệu pháp GM-CSF, và trên các tế bào T và các tế bào B trên cơ sở truyền tín hiệu của thụ thể tế bào T và thụ thể tế bào B. PD-L1 cũng được biểu hiện ở mức cao ở hầu hết các tế bào khối u, và sự biểu hiện này còn được tăng thêm nữa sau khi điều trị bằng IFN- γ (Iwai et al, *PNAS* 2002, 99(19):12293-7; Blank et al, *Cancer Res* 2004, 64(3):1140-5). Trong thực tế, tình trạng biểu hiện của PD-L1 ở khối u đã được chứng minh là tiên lượng được trong nhiều loại khối u (Wang et al, *Eur J Surg Oncol* 2015; Huang et al, *Oncol Rep* 2015; Sabatier et al, *Oncotarget* 2015, 6(7): 5449–5464). Sự biểu hiện của PD-L2, ngược lại, bị hạn chế hơn và được biểu hiện chủ yếu bởi các tế bào đuôi gai (Nakae et al, *J Immunol* 2006, 177:566-73). Việc liên kết PD-1 với các phối tử PD-L1 và PD-L2 trên các tế bào T tạo ra một tín hiệu ức chế quá trình tổng hợp IL-2 và IFN- γ , cũng như quá trình tăng sinh tế bào do sự hoạt hóa thụ thể tế bào T gây ra (Carter et al, *Eur J Immunol* 2002, 32(3):634-43; Freeman et al, *J Exp Med* 2000, 192(7):1027-34). Cơ chế này liên quan đến việc thu gom các phosphatase SHP-1 hoặc SHP-2 để ức chế quá trình truyền tín hiệu của thụ thể tế bào T như sự phosphoryl hóa Syk và Lck (Sharpe et al, *Nat Immunol* 2007, 8, 239–245). Sự hoạt hóa trực tiếp tín hiệu PD-1 cũng làm giảm quá trình phosphoryl hóa vòng lặp hoạt hóa PKC- θ , quá trình này là cần thiết cho việc hoạt hóa con đường NF- κ B và AP1, và để sản xuất cytokin như IL-2, IFN- γ và TNF (Sharpe et al, *Nat Immunol* 2007, 8, 239–245; Carter et al, *Eur J Immunol* 2002, 32(3):634-43; Freeman et al, *J Exp Med* 2000, 192(7):1027-34).

Một số nguồn chứng minh từ các nghiên cứu tiền lâm sàng trên động vật cho thấy rằng PD-1 và các phối tử của nó điều hòa chống lại các đáp ứng miễn dịch. Chuột bị thiếu hụt PD-1 đã được chứng minh là phát triển bệnh viêm cầu thận tương tự bệnh luput và bệnh cơ tim giãn nở (Nishimura et al, *Immunity* 1999, 11:141–151; Nishimura et al, *Science* 2001, 291:319–322). Sử dụng mô hình LCMV về bệnh truyền nhiễm mạn tính, đã chứng minh được rằng mức độ tương tác PD-1/PD-L1 ức chế sự hoạt hóa, sự mở rộng và thu nhận các chức năng tác động của các tế bào T CD8 đặc hiệu với virus (Barber et al, *Nature* 2006, 439, 682-7). Cũng vậy, những dữ liệu này giúp phát triển một phương pháp điều trị để phong bế tăng tín hiệu ức chế do PD-1 gây ra để tăng thêm hoặc "giải cứu" đáp ứng tế bào T. Theo đó, có nhu cầu về các hợp chất mới mà phong bế sự tương tác

protein/protein PD-1/PD-L1.

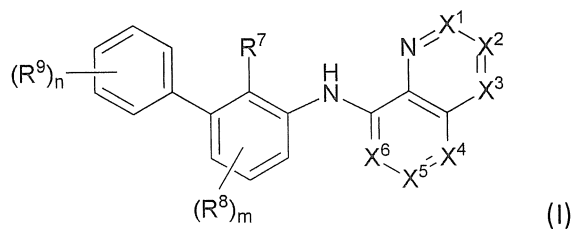
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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



hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó các biến về thành phần cấu tạo được xác định trong bản mô tả này.

Cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó các biến về thành phần cấu tạo được xác định trong bản mô tả này.

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

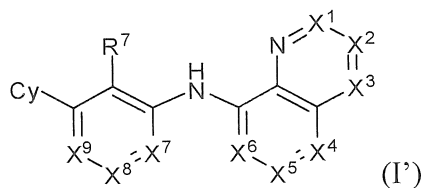
Sáng chế còn mô tả các phương pháp điều biến hoặc ức chế sự tương tác protein/protein PD-1/PD-L1, bao gồm việc cho một cá nhân sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng.

Sáng chế còn mô tả các phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn ở bệnh nhân bao gồm bao gồm việc cho bệnh nhân này sử dụng lượng hữu hiệu trị bệnh của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng.

Mô tả chi tiết sáng chế

I. Hợp chất

Sáng chế đề cập đến, trong số các đối tượng khác, các hợp chất có công thức (I'):



hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó:

X^1 là N hoặc CR^1 ;

X^2 là N hoặc CR^2 ;

X^3 là N hoặc CR^3 ;

X^4 là N hoặc CR^4 ;

X^5 là N hoặc CR^5 ;

X^6 là N hoặc CR^6

trong đó X^1 , X^2 và X^3 tất cả không đồng thời là N;

trong đó X^4 , X^5 và X^6 tất cả không đồng thời là N;

X^7 là N hoặc CR^{8a} ;

X^8 là N hoặc CR^{8b} ;

X^9 là N hoặc CR^{8c} ;

Cy là C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 và R^9 mỗi nhóm này độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NHR^a , NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4}

alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- của R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ và R⁹ mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b;

R⁷ là halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkoxy, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, CN, OR¹¹, SR¹¹, NH₂, NHR¹¹, NR¹¹R¹¹, NHOR¹¹, C(O)R¹¹, C(O)NR¹¹R¹¹, C(O)OR¹¹, OC(O)R¹¹, OC(O)NR¹¹R¹¹, NR¹¹C(O)R¹¹, NR¹¹C(O)OR¹¹, NR¹¹C(O)NR¹¹R¹¹, C(=NR¹¹)R¹¹, C(=NR¹¹)NR¹¹R¹¹, NR¹¹C(=NR¹¹)NR¹¹R¹¹, NR¹¹S(O)R¹¹, NR¹¹S(O)₂R¹¹, NR¹¹S(O)₂NR¹¹R¹¹, S(O)R¹¹, S(O)NR¹¹R¹¹, S(O)₂R¹¹, và S(O)₂NR¹¹R¹¹, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkoxy, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- của R⁹ và R¹¹ mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^b;

mỗi nhóm R¹¹ độc lập được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- của R¹¹ mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

R^{8a}, R^{8b} và R^{8c} mỗi nhóm này độc lập được chọn từ H, C₁₋₄ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, C₃₋₆ xycloalkyl-C₁₋₄alkyl-, C₆₋₁₀aryl, C₆₋₁₀aryl-C₁₋₄alkyl-, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, halo, CN, OR¹⁰, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, NH₂, -NHR¹⁰, -NR¹⁰R¹⁰, NHOR¹⁰, C(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(O)OR¹⁰, OC(O)R¹⁰, OC(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)OR¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(=NR¹⁰)R¹⁰, C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, S(O)R¹⁰, S(O)NR¹⁰R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, và

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

hoặc hai nhóm thế R^9 kề nhau cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng phenyl ngưng tụ, vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có từ 5 đến 7 cạnh, vòng heteroaryl ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh hoặc vòng C_{3-10} xycloalkyl ngưng tụ, trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có từ 5 đến 7 cạnh và vòng heteroaryl ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh mỗi vòng này có từ 1-4 nguyên tử khác loại là thành phần trên vòng được chọn từ N, O và S và trong đó vòng phenyl ngưng tụ này, vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có từ 5 đến 7 cạnh, vòng heteroaryl ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh và vòng C_{3-10} xycloalkyl ngưng tụ mỗi vòng này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

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

mỗi nhóm R^d độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NH_2 , $NHOR^e$, OR^e , SR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NHR^e , NR^eR^e , $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $C(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$,

$\text{NR}^{\text{e}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- của R^{d} mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm thế R^{h} được chọn một cách độc lập;

mỗi nhóm thế R^{b} độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, OH, NH_2 , NO_2 , NHOR^{c} , OR^{c} , SR^{c} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{c}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{c}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{c}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{c}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{c}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{c}})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{c}}$, $\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{c}})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{c}}$, NHR^{c} , $\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{c}}$, $\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{c}}$, $\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{c}}$, $\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{c}}$, $\text{NR}^{\text{c}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{c}}$, $\text{NR}^{\text{c}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{c}}$, $\text{NR}^{\text{c}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{c}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{c}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{c}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{c}}$ hoặc $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{c}}$; trong đó C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-and (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- của R^{b} mỗi nhóm này tùy ý được thế tiếp bằng 1-3 nhóm thế R^{d} được chọn một cách độc lập;

mỗi nhóm R^{c} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- của R^{c} mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế R^{f} độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, halo, CN, NHOR^{g} , OR^{g} , SR^{g} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{g}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{g}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{g}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{g}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{g}}$, NHR^{g} , $\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{g}}$, $\text{NR}^{\text{g}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{g}}$, $\text{NR}^{\text{g}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{g}}$, $\text{NR}^{\text{g}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{g}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{g}})\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{g}}$, $\text{NR}^{\text{g}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{g}})\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{g}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{g}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{g}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{g}}$, $\text{NR}^{\text{g}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{g}}$, $\text{NR}^{\text{g}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{g}}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{g}}$; trong đó C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến

10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- của R^f mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế Rⁿ độc lập được chọn từ C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, halo, CN, R^o, NHOR^o, OR^o, SR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NHR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)NR^oR^o, NR^oC(O)OR^o, C(=NR^o)NR^oR^o, NR^oC(=NR^o)NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, và S(O)₂NR^oR^o;

mỗi nhóm R^g độc lập được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- của R^g mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm thế R^p độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, halo, CN, NHOR^r, OR^r, SR^r, C(O)R^r, C(O)NR^rR^r, C(O)OR^r, OC(O)R^r, OC(O)NR^rR^r, NHR^r, NR^rR^r, NR^rC(O)R^r, NR^rC(O)NR^rR^r, NR^rC(O)OR^r, C(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NOH)NR^rR^r, NR^rC(=NCN)NR^rR^r, S(O)R^r, S(O)NR^rR^r, S(O)₂R^r, NR^rS(O)₂R^r, NR^rS(O)₂NR^rR^r và S(O)₂NR^rR^r, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- của R^p tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^q;

hoặc hai nhóm thế R^a bất kỳ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^h độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, heteroaryl có 5-6 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, halo, CN, ORⁱ, SRⁱ, NHORⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NHRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ,

$\text{NR}^i\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$, $\text{C}(\text{=NR}^i)\text{NR}^i\text{R}^i$, $\text{NR}^i\text{C}(\text{=NR}^i)\text{NR}^i\text{R}^i$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^i$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^i\text{R}^i$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^i$,
 $\text{NR}^i\text{S}(\text{O})_2\text{R}^i$, $\text{NR}^i\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^i\text{R}^i$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^i\text{R}^i$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh)- C_{1-4} alkyl- của R^h mỗi nhóm này tùy ý còn được thế tiếp bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^j độc lập được chọn từ C_{3-6} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, CN, NHOR^k , OR^k , SR^k , $\text{C}(\text{O})\text{R}^k$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^k$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^k$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^k$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^k$, NHR^k , NR^kR^k , $\text{NR}^k\text{C}(\text{O})\text{R}^k$, $\text{NR}^k\text{C}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^k$, $\text{NR}^k\text{C}(\text{O})\text{OR}^k$, $\text{C}(\text{=NR}^k)\text{NR}^k\text{R}^k$, $\text{NR}^k\text{C}(\text{=NR}^k)\text{NR}^k\text{R}^k$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^k$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^k$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$, $\text{NR}^k\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$, $\text{NR}^k\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^k\text{R}^k$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^k\text{R}^k$, trong đó C_{1-4} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy của R^j mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^a được chọn một cách độc lập; hoặc hai nhóm R^h được gắn với cùng một nguyên tử cacbon của heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành C_{3-6} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh có 1-2 nguyên tử khác loại là thành phần trên vòng được chọn từ O, N hoặc S;

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

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

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

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

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

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

mỗi nhóm R^e , R^i , R^k , R^o hoặc R^r độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl, trong đó C_{1-4} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl của R^e , R^i , R^k , R^o hoặc R^p mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^q ;

mỗi nhóm R^q độc lập được chọn từ OH, CN, $-COOH$, NH_2 , halo, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, phenyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl, NHR^{12} , $NR^{12}R^{12}$, và C_{1-4} haloalkoxy, trong đó C_{1-6} alkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, và heteroaryl có 5-6 cạnh của R^q mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng halo, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, phenyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh và heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh và mỗi nhóm R^{12} độc lập là C_{1-6} alkyl;

với điều kiện rằng R^7 không phải là NH_2 , khi X^8 là CR^{8b} và X^7 và X^9 mỗi nhóm là N; và

hợp chất này không phải là (1R,5S,6R)-5-(2,6-diflo-3-((2-metoxypyrido[3,4-b]pyrazin-5-yl)amino)phenyl)-5-(flometyl)-2-oxa-4-azabixyclo[4.1.0]hept-3-en-3-amin hoặc (1S,5R,6S)-5-(2,6-diflo-3-((2-metoxypyrido[3,4-b]pyrazin-5-yl)amino)phenyl)-5-(flometyl)-2-oxa-4-azabixyclo[4.1.0]hept-3-en-3-amin.

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I'), hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó:

X^1 là N hoặc CR^1 ;

X^2 là N hoặc CR^2 ;

X^3 là N hoặc CR^3 ;

X^4 là N hoặc CR^4 ;

X^5 là N hoặc CR^5 ;

X^6 là N hoặc CR^6

trong đó X^1 , X^2 và X^3 tất cả không đồng thời là N;

trong đó X^4 , X^5 và X^6 tất cả không đồng thời là N;

X^7 là N hoặc CR^{8a} ;

X^8 là N hoặc CR^{8b} ;

X^9 là N hoặc CR^{8c} ;

Cy là C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 và R^9 mỗi nhóm này độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NHR^a , NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- của R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 và R^9 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b ;

R^7 là C_{1-4} alkyl, halo, CN, OH, xyclopropyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ alkyl, $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, OR^{11} , $NHOR^{11}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)NR^{11}R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $OC(O)R^{11}$, $OC(O)NR^{11}R^{11}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{11}$, $C(=NR^{11})R^{11}$, $C(=NR^{11})NR^{11}R^{11}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{11}$, $NR^{11}S(O)R^{11}$, $NR^{11}S(O)_2R^{11}$, $NR^{11}S(O)_2NR^{11}R^{11}$, $S(O)R^{11}$, $S(O)NR^{11}R^{11}$, $S(O)_2R^{11}$, và $S(O)_2NR^{11}R^{11}$, trong đó C_{1-4} alkyl, xyclopropyl, C_{2-4} alkynyl và C_{1-4} alkoxy của R^7 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế halo, OH, CN hoặc OCH_3 và mỗi nhóm R^{11} độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm halo, OH, CN hoặc OCH_3 ;

R^{8a} , R^{8b} và R^{8c} mỗi nhóm này độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, halo, CN, OH, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, NH_2 ,

-NH-C₁₋₄ alkyl, -N(C₁₋₄ alkyl)₂, OR¹⁰, NHOR¹⁰, C(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(O)OR¹⁰, OC(O)R¹⁰, OC(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)OR¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(=NR¹⁰)R¹⁰, C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, S(O)R¹⁰, S(O)NR¹⁰R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, và S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, trong đó mỗi nhóm R¹⁰ độc lập là H hoặc C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ halo, OH, CN và C₁₋₄ alkoxy và trong đó C₁₋₄ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, C₂₋₄ alkenyl và C₂₋₄ alkynyl của R⁸ mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, OH, CN, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ alkoxy;

hoặc hai nhóm thế R⁹ kề nhau cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng phenyl ngưng tụ, vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có từ 5 đến 7 cạnh, vòng heteroaryl ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh hoặc vòng C₃₋₁₀ xycloalkyl ngưng tụ, trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có từ 5 đến 7 cạnh và vòng heteroaryl ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh mỗi vòng này có từ 1-4 nguyên tử khác loại là thành phần trên vòng được chọn từ N, O và S và trong đó vòng phenyl ngưng tụ này, vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có từ 5 đến 7 cạnh, vòng heteroaryl ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh và vòng C₃₋₁₀ xycloalkyl ngưng tụ mỗi vòng này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập hoặc 1 hoặc 2 nhóm thế R^a được chọn một cách độc lập;

mỗi nhóm R^a độc lập được chọn từ H, CN, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- của R^a mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế R^d;

mỗi nhóm R^d độc lập được chọn từ C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, halo, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, phenyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, CN, NH₂, NHOR^e, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NHR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, và S(O)₂NR^eR^e, trong đó C₁₋₄ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh và heteroxycloalkyl có từ 4

đến 10 cạnh của R^d mỗi nhóm này tùy ý được thế tiếp bằng 1-3 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập;

mỗi nhóm thế R^b độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, OH, NH_2 , NO_2 , $NHOR^c$, OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, NHR^c , NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ hoặc $S(O)_2NR^cR^c$; trong đó C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-and (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- của R^b mỗi nhóm này tùy ý được thế tiếp bằng 1-3 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi nhóm R^c độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- của R^c mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế R^f độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, halo, CN, $NHOR^g$, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NHR^g , NR^gR^g , $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $C(=NR^g)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, và $S(O)_2NR^gR^g$; trong đó C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- của R^f mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế R^n

độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, CN, R^o , $NHOR^o$, OR^o , SR^o , $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, NHR^o , NR^oR^o , $NR^oC(O)R^o$, $NR^oC(O)NR^oR^o$, $NR^oC(O)OR^o$, $C(=NR^o)NR^oR^o$, $NR^oC(=NR^o)NR^oR^o$, $S(O)R^o$, $S(O)NR^oR^o$, $S(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2NR^oR^o$, và $S(O)_2NR^oR^o$;

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

hoặc hai nhóm thế R^a bất kỳ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^h độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, halo, CN, OR^i , SR^i , $NHOR^i$, $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NHR^i , NR^iR^i , $NR^iC(O)R^i$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$, và $S(O)_2NR^iR^i$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh)- C_{1-4} alkyl- của R^h mỗi nhóm này tùy ý còn được thế tiếp bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^j độc lập được chọn từ C_{3-6} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, CN, $NHOR^k$, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k , NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, và $S(O)_2NR^kR^k$; hoặc hai nhóm R^h được gắn với cùng một nguyên tử cacbon của heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành C_{3-6} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh có 1-2 nguyên tử khác loại là thành phần trên vòng được chọn từ O, N hoặc S;

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

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

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

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

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

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

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

mỗi nhóm R^q độc lập được chọn từ OH, CN, $-COOH$, NH_2 , halo, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl, NHR^{12} , $NR^{12}R^{12}$, và C_{1-4} haloalkoxy, trong đó C_{1-6} alkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, và heteroaryl có 5-6 cạnh của R^q mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng halo, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, phenyl, C_{3-10} xycloalkyl và heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh và mỗi nhóm R^{12} độc lập là C_{1-6} alkyl;

với điều kiện rằng R^7 không phải là NH_2 , khi X^8 là CR^{8b} và X^7 và X^9 mỗi nhóm là N; và

hợp chất này không phải là (1R,5S,6R)-5-(2,6-diflo-3-((2-metoxypyrido[3,4-b]pyrazin-5-yl)amino)phenyl)-5-(flometyl)-2-oxa-4-azabixyclo[4.1.0]hept-3-en-3-amin hoặc (1S,5R,6S)-5-(2,6-diflo-3-((2-metoxypyrido[3,4-b]pyrazin-5-yl)amino) phenyl)-5-(flometyl)-2-oxa-4-azabixyclo[4.1.0]hept-3-en-3-amin.

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức (I'), Cy không phải là 3-amino-1-flometyl-2-oxa-4-azabixyclo[4.1.0]hept-3-en-1-yl. Trong các trường hợp nhất định, khi nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^{8a} , R^{8b} hoặc R^{8c} là F, thì Cy không là 3-amino-1-flometyl-2-oxa-4-azabixyclo[4.1.0]hept-3-en-1-yl. Trong các trường hợp nhất định, khi nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^{8a} , R^{8b} hoặc R^{8c} là halo, Cy không phải là 3-amino-1-flometyl-2-oxa-4-azabixyclo[4.1.0]hept-3-en-1-yl. Trong các trường hợp nhất định, khi R^7 là F, Cy không phải là 3-amino-1-flometyl-2-oxa-4-azabixyclo[4.1.0]hept-3-en-1-yl. Trong các trường hợp nhất định, khi R^7 là halo, Cy không là 3-amino-1-flometyl-2-oxa-4-azabixyclo[4.1.0]hept-3-en-1-yl.

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức (I'), Cy là C_{6-10} aryl, tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập. Theo một số phương án nhất định, Cy là phenyl hoặc naphtyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập. Theo một số phương án nhất định, Cy là phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập. Theo một số phương án nhất định, Cy là phenyl không được thế.

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức (I'), Cy là C_{3-10} xycloalkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập. Theo một số phương án nhất định, Cy là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl hoặc xyclooctyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức (I'), Cy là heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập. Theo một số phương án nhất định, Cy là pyridyl, primidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, azolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, furanyl, thiophenyl, quinolinyl, isoquinolinyl, naphtyridinyl, indolyl, benzothiophenyl, benzofuranyl, benzisoxazolyl, imidazo[1,2-b]thiazolyl, purinyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl,

pyrazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, 1,2,3-triazolyl, tetrazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-triazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl và 1,3,4-oxadiazolyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức (I'), Cy là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập. Theo một số phương án nhất định, Cy là azetidiny, azepanyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrofuranyl, dihydropyranyl, morpholino, 3-oxa-9-azaspiro[5.5]undecanyl, 1-oxa-8-azaspiro[4.5]decanyl, piperidiny, piperaziny, oxopiperaziny, pyranly, pyrrolidiny, quinuclidiny, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinoliny, tropanyl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl và thiomorpholino, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập. Theo một số phương án, Cy là 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập. Theo một số phương án, Cy là 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl không được thế.

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức (I'), X^7 là CR^{8a} , X^8 là CR^{8b} và X^9 là CR^{8c} . Trong các trường hợp nhất định, R^{8a} , R^{8b} và R^{8c} mỗi nhóm là H.

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức (I'), X^7 là CR^{8a} , X^8 là N và X^9 là N. Trong các trường hợp nhất định, R^{8a} là H.

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức (I'), X^7 là CR^{8a} , X^8 là N và X^9 là CR^{8c} . Trong các trường hợp nhất định, R^{8a} và R^{8c} mỗi nhóm là H.

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức (I'), X^7 là CR^{8a} , X^8 là CR^{8b} và X^9 là N. Trong các trường hợp nhất định, R^{8a} và R^{8c} mỗi nhóm là H.

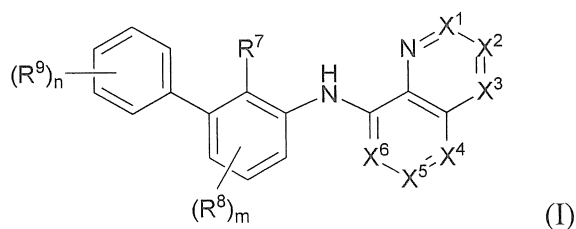
Theo một số phương án của các hợp chất có công thức (I'), X^7 là N, X^8 là CR^{8b} và X^9 là CR^{8c} . Trong các trường hợp nhất định, R^{8a} và R^{8c} mỗi nhóm là H.

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức (I'), X^7 là N, X^8 là N và X^9 là CR^{8c} . Trong các trường hợp nhất định, R^{8c} là H.

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức (I'), X^7 là N, X^8 là CR^{8b} và X^9 là N. Trong các trường hợp nhất định, R^{8b} là H.

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức (I'), X^7 , X^8 và X^9 mỗi nhóm là N.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I):



hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó:

X^1 là N hoặc CR^1 ;

X^2 là N hoặc CR^2 ;

X^3 là N hoặc CR^3 ;

X^4 là N hoặc CR^4 ;

X^5 là N hoặc CR^5 ;

X^6 là N hoặc CR^6

trong đó X^1 , X^2 và X^3 tất cả không đồng thời là N;

trong đó X^4 , X^5 và X^6 tất cả không đồng thời là N;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 và R^9 mỗi nhóm này độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NHR^a , NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- của R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 và R^9 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b ;

R^7 là C_{1-4} alkyl, halo, CN, OH, xyclopropyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ alkyl, $-N(C_{1-4} alkyl)_2$, OR^{11} , $NHOR^{11}$, $C(O)R^{11}$,

$C(O)NR^{11}R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $OC(O)R^{11}$, $OC(O)NR^{11}R^{11}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{11}$, $C(=NR^{11})R^{11}$, $C(=NR^{11})NR^{11}R^{11}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{11}$, $NR^{11}S(O)R^{11}$, $NR^{11}S(O)_2R^{11}$, $NR^{11}S(O)_2NR^{11}R^{11}$, $S(O)R^{11}$, $S(O)NR^{11}R^{11}$, $S(O)_2R^{11}$, và $S(O)_2NR^{11}R^{11}$, trong đó C_{1-4} alkyl, xyclopropyl, C_{2-4} alkynyl và C_{1-4} alkoxy của R^7 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế halo, OH, CN hoặc OCH_3 và mỗi nhóm R^{11} độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm halo, OH, CN hoặc OCH_3 ;

mỗi nhóm R^8 độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, halo, CN, OH, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ alkyl, $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, OR^{10} , $NHOR^{10}$, $C(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{10}$, $C(O)OR^{10}$, $OC(O)R^{10}$, $OC(O)NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $NR^{10}C(O)OR^{10}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$, $C(=NR^{10})R^{10}$, $C(=NR^{10})NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}C(=NR^{10})NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}S(O)R^{10}$, $NR^{10}S(O)_2R^{10}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{10}$, $S(O)R^{10}$, $S(O)NR^{10}R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, và $S(O)_2NR^{10}R^{10}$, trong đó mỗi nhóm R^{10} độc lập là H hoặc C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ halo, OH, CN và C_{1-4} alkoxy và trong đó C_{1-4} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{2-4} alkenyl và C_{2-4} alkynyl của R^8 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, OH, CN, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} alkoxy;

hoặc hai nhóm thế R^9 kề nhau cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng phenyl ngưng tụ, vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có từ 5 đến 7 cạnh, vòng heteroaryl ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh hoặc vòng C_{3-10} xycloalkyl ngưng tụ, trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có từ 5 đến 7 cạnh và vòng heteroaryl ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh mỗi vòng này có từ 1-4 nguyên tử khác loại là thành phần trên vòng được chọn từ N, O và S và trong đó vòng phenyl ngưng tụ này, vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có từ 5 đến 7 cạnh, vòng heteroaryl ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh và vòng C_{3-10} xycloalkyl ngưng tụ mỗi vòng này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^a được chọn một cách độc lập hoặc 1 hoặc 2 nhóm thế R^b được chọn một cách độc lập;

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

alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- của R^a mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế R^d;

mỗi nhóm R^d độc lập được chọn từ C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, halo, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, phenyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, CN, NH₂, NHOR^e, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NHR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, và S(O)₂NR^eR^e, trong đó C₁₋₄ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh của R^d mỗi nhóm này tùy ý được thế tiếp bằng 1-3 nhóm thế R^q được chọn một cách độc lập;

mỗi nhóm thế R^b độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c hoặc S(O)₂NR^cR^c; trong đó C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-and (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- của R^b mỗi nhóm này tùy ý được thế tiếp bằng 1-3 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi nhóm R^c độc lập được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- của R^c mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế R^f độc lập được chọn từ C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀

aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, halo, CN, NHOR^g, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NHR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, và S(O)₂NR^gR^g; trong đó C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- của R^f mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế Rⁿ độc lập được chọn từ C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, halo, CN, R^o, NHOR^o, OR^o, SR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NHR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)NR^oR^o, NR^oC(O)OR^o, C(=NR^o)NR^oR^o, NR^oC(=NR^o)NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, và S(O)₂NR^oR^o;

mỗi nhóm R^g độc lập được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- của R^g mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm thế R^p được chọn một cách độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^a bất kỳ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^h độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, heteroaryl có 5-6 cạnh, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, halo, CN, ORⁱ, SRⁱ, NHORⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NHRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ, và S(O)₂NRⁱRⁱ, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, heteroaryl có 5-6 cạnh, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- của R^h mỗi nhóm này tùy ý còn

được thế tiếp bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^j độc lập được chọn từ C_{3-6} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, CN, $NHOR^k$, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k , NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, và $S(O)_2NR^kR^k$; hoặc hai nhóm R^h được gắn với cùng một nguyên tử cacbon của heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành C_{3-6} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh có 1-2 nguyên tử khác loại là thành phần trên vòng được chọn từ O, N hoặc S;

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

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

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

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

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

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

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

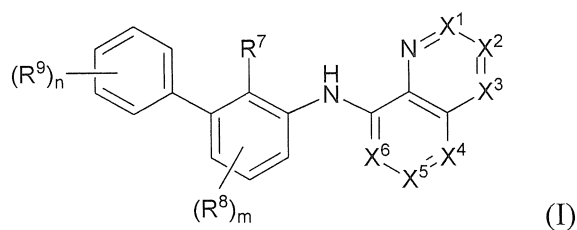
alkenyl, và C₂₋₄ alkynyl của R^e, Rⁱ, R^k, R^o hoặc R^p mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^q;

mỗi nhóm R^q độc lập được chọn từ OH, CN, -COOH, NH₂, halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, phenyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, C₃₋₆ xycloalkyl, NHR¹², NR¹²R¹², và C₁₋₄ haloalkoxy, trong đó C₁₋₄ alkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh của R^q mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, OH, CN, -COOH, NH₂, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₃₋₁₀ xycloalkyl và heteroxycloalkyl có 4, 5, hoặc 6 cạnh và mỗi nhóm R¹² độc lập là C₁₋₆ alkyl;

chỉ số dưới dòng n là số nguyên là 1, 2, 3, 4 hoặc 5; và

chỉ số dưới dòng m là số nguyên là 1, 2 hoặc 3.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I):



hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó:

X¹ là N hoặc CR¹;

X² là N hoặc CR²;

X³ là N hoặc CR³;

X⁴ là N hoặc CR⁴;

X⁵ là N hoặc CR⁵;

X⁶ là N hoặc CR⁶

trong đó X¹, X² và X³ tất cả không đồng thời là N;

trong đó X⁴, X⁵ và X⁶ tất cả không đồng thời là N;

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ và ó từ 5 đến 14 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến R⁹ mỗi nhóm này độc lập được chọn từ H, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkoxy, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄

alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NHR^a, NR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, và S(O)₂NR^aR^a, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- của R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ và R⁹ mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b;

R⁷ là C₁₋₄ alkyl, halo, CN, OH, xyclopropyl, C₂₋₄ alkynyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, NH₂, -NH-C₁₋₄ alkyl, -N(C₁₋₄ alkyl)₂, OR¹¹, NHOR¹¹, C(O)R¹¹, C(O)NR¹¹R¹¹, C(O)OR¹¹, OC(O)R¹¹, OC(O)NR¹¹R¹¹, NR¹¹C(O)R¹¹, NR¹¹C(O)OR¹¹, NR¹¹C(O)NR¹¹R¹¹, C(=NR¹¹)R¹¹, C(=NR¹¹)NR¹¹R¹¹, NR¹¹C(=NR¹¹)NR¹¹R¹¹, NR¹¹S(O)R¹¹, NR¹¹S(O)₂R¹¹, NR¹¹S(O)₂NR¹¹R¹¹, S(O)R¹¹, S(O)NR¹¹R¹¹, S(O)₂R¹¹, và S(O)₂NR¹¹R¹¹, trong đó mỗi nhóm R¹¹ độc lập được chọn từ H và C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm halo, OH, CN hoặc OCH₃;

mỗi nhóm R⁸ độc lập được chọn từ H, C₁₋₄ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, halo, CN, OH, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, NH₂, -NH-C₁₋₄ alkyl, -N(C₁₋₄ alkyl)₂, OR¹⁰, NHOR¹⁰, C(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(O)OR¹⁰, OC(O)R¹⁰, OC(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)OR¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(=NR¹⁰)R¹⁰, C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, S(O)R¹⁰, S(O)NR¹⁰R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, và S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, trong đó mỗi nhóm R¹⁰ độc lập là H hoặc C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ halo, OH, CN và C₁₋₄ alkoxy và trong đó C₁₋₄ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, C₂₋₄ alkenyl và C₂₋₄ alkynyl của R⁸ mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, OH, CN, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ alkoxy;

hoặc hai nhóm thế R⁹ kề nhau cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng phenyl ngưng tụ, vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có từ 5 đến 7 cạnh, vòng heteroaryl ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh hoặc vòng C₃₋₁₀ xycloalkyl ngưng tụ, trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có từ 5 đến 7 cạnh và vòng heteroaryl ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh mỗi vòng này có từ 1-4 nguyên tử khác loại là thành phần trên vòng được chọn từ N,

O và S và trong đó vòng phenyl ngưng tụ này, vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có từ 5 đến 7 cạnh, vòng heteroaryl ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh và vòng C₃₋₁₀ xycloalkyl ngưng tụ mỗi vòng này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^a được chọn một cách độc lập;

mỗi nhóm R^a độc lập được chọn từ H, CN, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- của R^a mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế R^d;

mỗi nhóm R^d độc lập được chọn từ C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, halo, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, phenyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, CN, NH₂, NHOR^e, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NHR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, và S(O)₂NR^eR^e, trong đó C₁₋₄ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh của R^d mỗi nhóm này tùy ý được thế tiếp bằng 1-3 nhóm thế R^a được chọn một cách độc lập;

mỗi nhóm thế R^b độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c hoặc S(O)₂NR^cR^c; trong đó C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- and (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- của R^b mỗi nhóm này tùy ý được thế tiếp bằng 1-3 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi nhóm R^c độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- của R^c mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế R^f độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, halo, CN, $NHOR^g$, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NHR^g , NR^gR^g , $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $C(=NR^g)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, và $S(O)_2NR^gR^g$; trong đó C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- của R^f mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế R^n độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, CN, R^o , $NHOR^o$, OR^o , SR^o , $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, NHR^o , NR^oR^o , $NR^oC(O)R^o$, $NR^oC(O)NR^oR^o$, $NR^oC(O)OR^o$, $C(=NR^o)NR^oR^o$, $NR^oC(=NR^o)NR^oR^o$, $S(O)R^o$, $S(O)NR^oR^o$, $S(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2NR^oR^o$, và $S(O)_2NR^oR^o$;

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

hoặc hai nhóm thế R^a bất kỳ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^h độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, halo, CN, OR^i , SR^i , $NHOR^i$, $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NHR^i , NR^iR^i , $NR^iC(O)R^i$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$, và $S(O)_2NR^iR^i$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh)- C_{1-4} alkyl- của R^h mỗi nhóm này tùy ý còn được thế tiếp bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^j độc lập được chọn từ C_{3-6} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, CN, $NHOR^k$, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k , NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, và $S(O)_2NR^kR^k$; hoặc hai nhóm R^h được gắn với cùng một nguyên tử cacbon của heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành C_{3-6} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh có 1-2 nguyên tử khác loại là thành phần trên vòng được chọn từ O, N hoặc S;

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

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

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

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

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

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

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

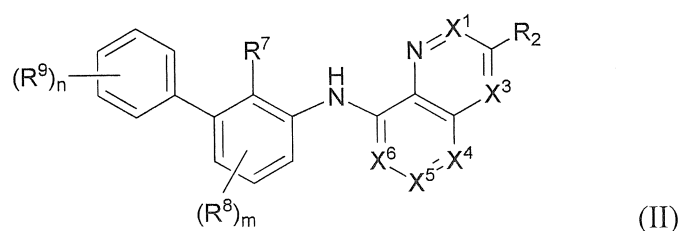
mỗi nhóm R^q độc lập được chọn từ OH, CN, $-COOH$, NH_2 , halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, phenyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl, NHR^{12} , $NR^{12}R^{12}$, và C_{1-4} haloalkoxy, trong đó C_{1-4} alkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh của R^q mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{3-10} xycloalkyl và heteroxycloalkyl có 4, 5, hoặc 6 cạnh và mỗi nhóm R^{12} độc lập là C_{1-6} alkyl;

chỉ số dưới dòng n là số nguyên là 1, 2, 3, 4 hoặc 5; và

chỉ số dưới dòng m là số nguyên là 1, 2 hoặc 3.

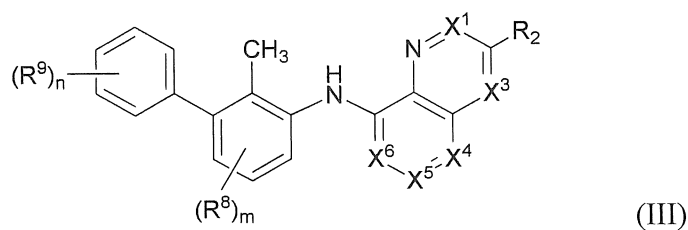
Các hợp chất hoặc các muối được dựng hoặc các chất đồng phân lập thể của chúng, như được mô tả trong bản mô tả này là hữu ích để làm các chất ức chế tương tác protein/protein PD-1/PD-L1. Ví dụ, các hợp chất hoặc các muối được dựng hoặc các chất đồng phân lập thể của chúng như được mô tả trong bản mô tả này có thể phá vỡ tương tác protein/protein PD-1/PD-L1 trong con đường PD-1.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (II):



hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng. Theo một số phương án nhất định về các hợp chất có công thức (II), R^2 là halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NHR^a , NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- của R^2 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b . Các nhóm biến khác của Công thức (II) là như được xác định trong Công thức (I) hoặc phương án bất kỳ của các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án của các hợp chất có công thức (II), R^7 là CN hoặc C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng R^q . Theo một phương án khác, R^7 là CH_3 hoặc CN.

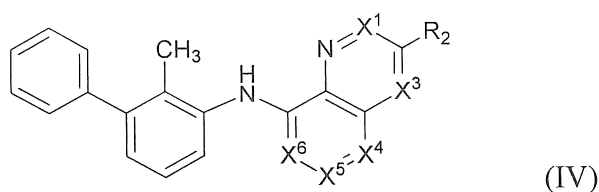
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (III):



hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng. Theo một số phương án nhất định của các hợp chất có công thức (III), R^2 là halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NHR^a , NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10

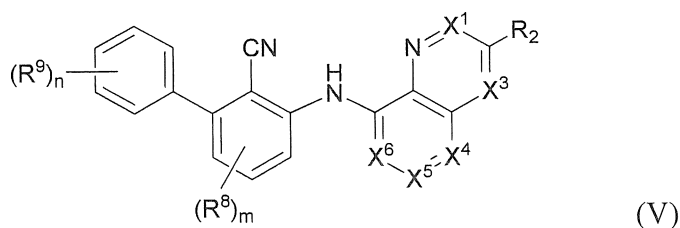
cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- của R^2 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b . Các nhóm biến khác của Công thức (III) là như được xác định trong Công thức (I) hoặc phương án bất kỳ của các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (IV):



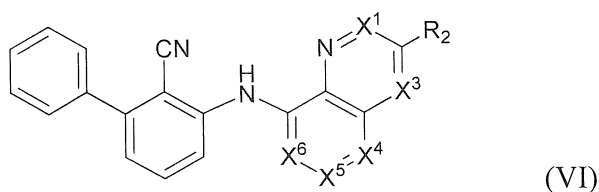
hoặc muối được dùng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó các nhóm biến của Công thức (IV) là như được xác định trong Công thức (I) hoặc phương án bất kỳ của các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án nhất định của các hợp chất có công thức (II), R^2 là halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NHR^a, NR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, và S(O)₂NR^aR^a, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- của R^2 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b .

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (V):



hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó các biến thành phần cấu tạo của Công thức (V) là như được xác định trong Công thức (I) hoặc phương án bất kỳ của các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án nhất định của các hợp chất có công thức (V), R^2 là halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NHR^a , NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- của R^2 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b .

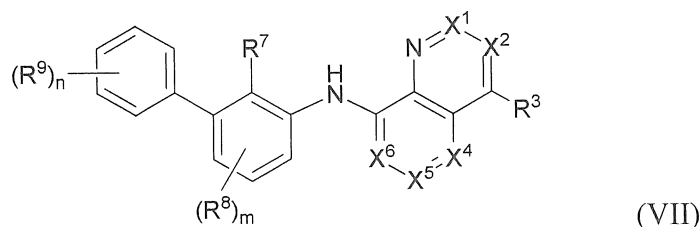
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (VI):



hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó các biến thành phần cấu tạo của Công thức (VI) là như được xác định trong Công thức (I) hoặc phương án bất kỳ của các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án nhất định của các hợp chất có công thức (VI), R^2 là halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NHR^a , NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4}

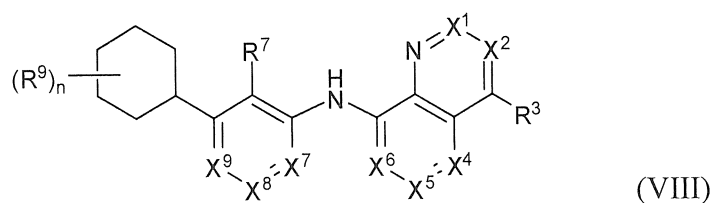
alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- của R² mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (VII):



hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó các biến thành phần cấu tạo của Công thức (VII) là như được xác định trong Công thức (I') hoặc (I) hoặc phương án bất kỳ của các hợp chất có công thức (I') hoặc (I) như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án nhất định của các hợp chất có công thức (VII), là halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkoxy, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NHR^a, NR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, và S(O)₂NR^aR^a, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- của R¹ mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b.

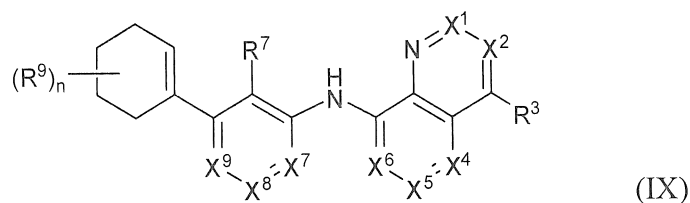
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (VIII):



hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó các biến thành phần cấu tạo của Công thức (VIII) là như được xác định trong Công thức (I') hoặc (I) hoặc phương án bất kỳ của các hợp chất có công thức (I') hoặc (I) như được mô tả

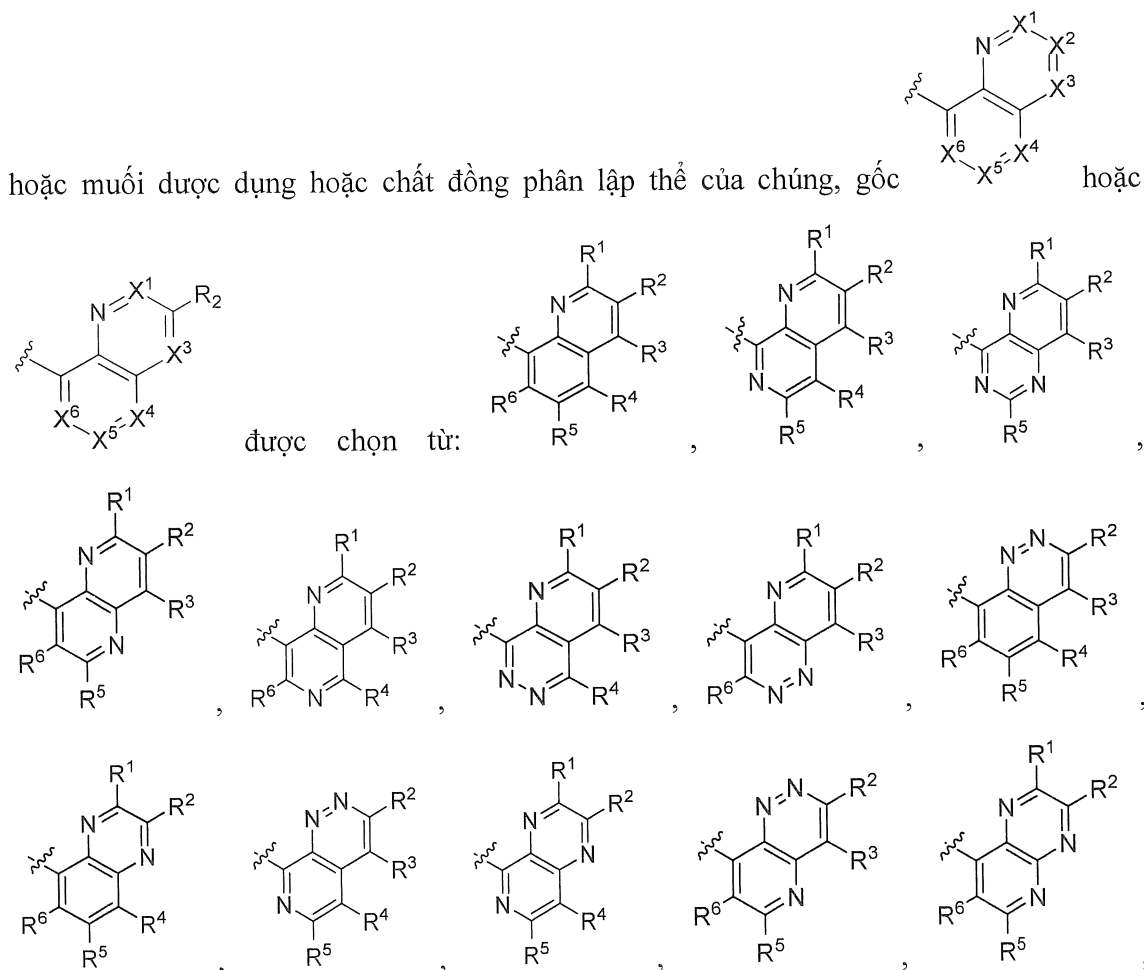
trong bản mô tả này. Trong các trường hợp nhất định, R^9 là H, n là 1, X^7 là CR^{8a} , X^8 là CR^{8b} và X^9 là CR^{8c} . Trong một số trường hợp, X^7 , X^8 và X^9 mỗi nhóm là CH.

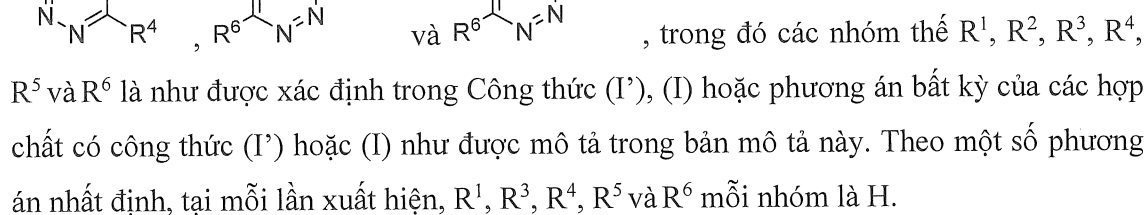
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (IX):



hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó các nhóm biến của Công thức (IX) là như được xác định trong Công thức (I') hoặc (I) hoặc phương án bất kỳ của các hợp chất có công thức (I') hoặc (I) như được mô tả trong bản mô tả này. Trong các trường hợp nhất định, R^9 là H, n là 1, X^7 là CR^{8a} , X^8 là CR^{8b} và X^9 là CR^{8c} . Trong một số trường hợp, X^7 , X^8 và X^9 mỗi nhóm là CH.

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức I', I, II, III, IV, V hoặc VI,

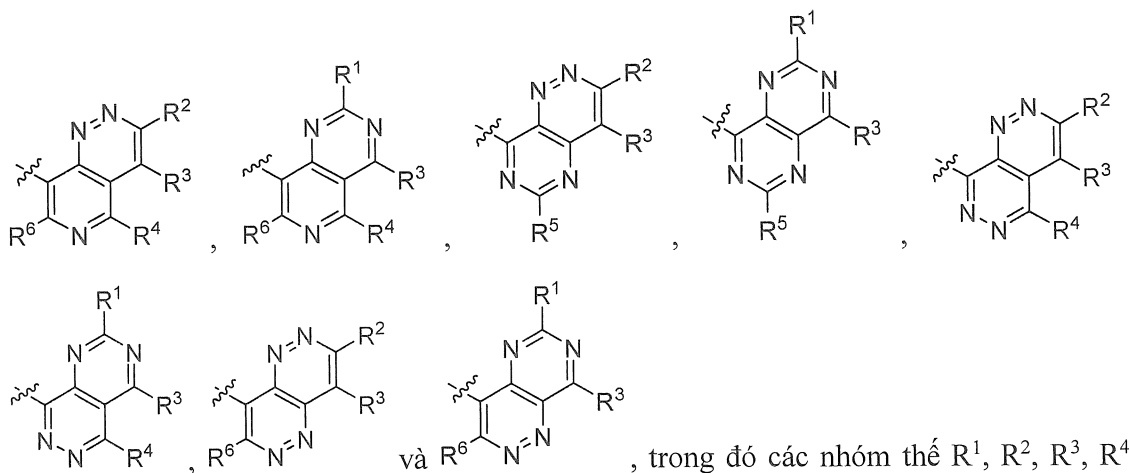




hoặc muối được dung hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, gốc

hoặc





, trong đó các nhóm thế R¹, R², R³, R⁴, R⁵ và R⁶ là như được xác định trong Công thức (I'), (I) hoặc phương án bất kỳ của các hợp chất có công thức (I'), (I) như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án nhất định, tại mỗi lần xuất hiện, R¹, R², R⁴, R⁵ và R⁶ mỗi nhóm là H.

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức I', I, II, III, IV, V hoặc VI, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, X¹ là CR¹, X³ là CR³, X⁴ là CR⁴, X⁵ là CR⁵ và X⁶ là CR⁶. Trong một số trường hợp, X¹, X³, X⁴, X⁵ và X⁶ mỗi nhóm là CH. Theo một phương án, X² là CR².

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức I', I, II, III, IV, V hoặc VI, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, X¹ là CR¹, X³ là CR³, X⁴ là CR⁴, X⁵ là CR⁵ và X⁶ là N. Trong một số trường hợp, X¹, X³, X⁴ và X⁵ mỗi nhóm là CH. Theo một phương án, X² là CR².

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức I', I, II, III, IV, V hoặc VI, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, X¹ là CR¹, X³ là CR³, X⁴ là N, X⁵ là CR⁵ và X⁶ là N. Trong một số trường hợp, X¹, X³ và X⁵ mỗi nhóm là CH. Theo một phương án, X² là CR².

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức I', I, II, III, IV, V hoặc VI, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, X¹ là CR¹, X³ là N, X⁴ là CR⁴, X⁵ là CR⁵ và X⁶ là N. Trong một số trường hợp, X¹, X⁴ và X⁵ mỗi nhóm là CH. Theo một phương án, X² là CR².

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức I', I, VII, VIII, hoặc IX, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, X¹ là CR¹, X² là N, X⁴ là CR⁴, X⁵ là CR⁵ và X⁶ là CR⁶. Trong một số trường hợp, X¹, X⁴, X⁵ và X⁶ mỗi nhóm là CH. Theo một phương án, X² là CR².

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức I', I, VII, VIII, hoặc IX, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, X^1 là CR^1 , X^2 là CR^2 , X^4 là CR^4 , X^5 là CR^5 và X^6 là CR^6 . Trong một số trường hợp, X^1 , X^2 , X^4 , X^5 và X^6 mỗi nhóm là CH. Theo một phương án, X^3 là CR^3 .

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức I', I, VII, VIII, hoặc IX, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, X^1 là CR^1 , X^2 là CR^2 , X^4 là CR^4 , X^5 là CR^5 và X^6 là N. Trong một số trường hợp, X^1 , X^2 , X^4 và X^5 mỗi nhóm là CH. Theo một phương án, X^3 là CR^3 .

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức I', I, VII, VIII, hoặc IX, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, X^1 là CR^1 , X^2 là CR^2 , X^4 là N, X^5 là CR^5 và X^6 là N. Trong một số trường hợp, X^1 , X^2 và X^5 mỗi nhóm là CH. Theo một phương án, X^3 là CR^3 .

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức I', I, VII, VIII, hoặc IX, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, X^1 là CR^1 , X^2 là N, X^4 là CR^4 , X^5 là CR^5 và X^6 là N. Trong một số trường hợp, X^1 , X^4 và X^5 mỗi nhóm là CH. Theo một phương án, X^3 là CR^3 .

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức I', I, VII, VIII, hoặc IX, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, X^1 là CR^1 , X^2 là N, X^4 là CR^4 , X^5 là CR^5 và X^6 là CR^6 . Trong một số trường hợp, X^1 , X^4 , X^5 và X^6 mỗi nhóm là CH. Theo một phương án, X^3 là CR^3 .

Theo một số phương án, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 và R^6 , mỗi nhóm này độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, CN, $-N(C_{1-6} \text{ alkyl})_2$ và halo.

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

Theo một số phương án, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 và R^6 , mỗi nhóm này độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, CN, $-N(C_{1-6} \text{ alkyl})_2$ và halo.

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

Theo một số phương án, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 và R^9 mỗi nhóm là H.

Theo một số phương án, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 và R^9 mỗi nhóm là H.

Theo một số phương án, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 và R^9 mỗi nhóm là H.

Theo một số phương án, R^2 là $-\text{CH}_2-\text{R}^b$.

Theo một số phương án, R^3 là $-\text{CH}_2-\text{R}^b$.

Theo một số phương án, R^3 là H, halo hoặc $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$.

Theo một số phương án, R^3 là H, Cl hoặc OCH_3 .

Theo một số phương án, hai nhóm thế R^9 kề nhau trên vòng phenyl cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl ngưng tụ có 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^a . Trong một số trường hợp, heteroxycloalkyl ngưng tụ này là dioxanyl ngưng tụ tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^a . Trong các trường hợp nhất định, heteroxycloalkyl ngưng tụ này có cacbon và 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại là thành phần trên vòng được chọn từ O, N hoặc S, trong đó nguyên tử cacbon trên vòng này tùy ý được oxy hóa để tạo thành cacbonyl, nguyên tử nitơ trên vòng này tùy ý được oxy hóa để tạo thành NO và nguyên tử lưu huỳnh trên vòng này tùy ý được oxy hóa để tạo thành SO hoặc SO_2 .

Theo một số phương án, chỉ số dưới dòng n là 2 và chỉ số dưới dòng m là 1.

Theo một số phương án, R^7 là $\text{C}_{1-4}\text{ alkyl}$ hoặc CN.

Theo một số phương án, R^7 là CH_3 hoặc CN.

Theo một số phương án, R^8 và R^9 mỗi nhóm là H.

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức I', I, II, III, III, IV, V, VI, VII, VIII, hoặc IX, R^2 là $\text{C}_{1-4}\text{ alkyl}$ được thế bằng R^b . Theo một số phương án nhất định, R^b là NHR^c hoặc NR^cR^c . Theo một số phương án nhất định, R^b là NR^cR^c . Theo các phương án khác, R^b là 2-hydroxyethylamino, 2-hydroxyethyl(metyl)amino, 2-carboxypiperidin-1-yl, (xyanometyl)amino, (S)-2-carboxypiperidin-1-yl, (R)-2-carboxypiperidin-1-yl hoặc 2-carboxypiperidin-1-yl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^a . Theo các phương án khác, R^b là 2-hydroxyethylamino, 2-hydroxyethyl(metyl)amino, 2-carboxypiperidin-1-yl, (xyanometyl)amino, (S)-2-carboxypiperidin-1-yl, (R)-2-carboxypiperidin-1-yl hoặc 2-carboxypiperidin-1-yl. Theo các phương án khác, R^b là 2-hydroxyethylamino. Theo các phương án khác, R^b là 2-carboxypiperidin-1-yl. Theo các phương án khác, R^2 là $\text{C}_{1-4}\text{ alkyl}$ được thế bằng R^a .

Theo một số phương án các hợp chất có công thức I', I, II, III, III, IV, V, VI, VII, VIII, hoặc IX, R^2 là C_{1-4} alkoxy được thế bằng R^d . Theo một số phương án nhất định, R^d là phenyl, 3-xyanophenyl, 3-pyridyl, 2-pyridyl, 4-pyridyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^q .

Theo một số phương án các hợp chất có công thức I', I, II, III, III, IV, V, VI, VII, VIII, hoặc IX, R^2 là $-OCH_2R^d$. Theo một số phương án nhất định, R^d là phenyl, 3-xyanophenyl, 3-pyridyl, 2-pyridyl, 4-pyridyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^q .

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức I', I, II, III, III, IV, V, hoặc VI, VII, VIII, hoặc IX, R^3 là C_{1-4} alkyl được thế bằng R^b . Theo một số phương án nhất định, R^b là NHR^c hoặc NR^cR^c . Theo một số phương án nhất định, R^b là NR^cR^c . Theo các phương án khác, R^b là 2-hydroxyetylamin, 2-hydroxyetyl(metyl)amin, 2-carboxypiperidin-1-yl, (xyanometyl)amin, (S)-2-carboxypiperidin-1-yl, (R)-2-carboxypiperidin-1-yl hoặc 2-carboxypiperidin-1-yl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^q . Theo các phương án khác, R^b là 2-hydroxyetylamin, 2-hydroxyetyl(metyl)amin, 2-carboxypiperidin-1-yl, (xyanometyl)amin, (S)-2-carboxypiperidin-1-yl, (R)-2-carboxypiperidin-1-yl hoặc 2-carboxypiperidin-1-yl. Theo các phương án khác, R^b là 2-hydroxyetylamin. Theo các phương án khác, R^b là 2-carboxypiperidin-1-yl. Theo các phương án khác, R^3 là C_{1-4} alkyl được thế bằng R^q .

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức I', I, II, III, III, IV, V, VI, VII, VIII, hoặc IX, R^3 là C_{1-4} alkoxy được thế bằng R^d . Theo một số phương án nhất định, R^d là phenyl, 3-xyanophenyl, 3-pyridyl, 2-pyridyl, 4-pyridyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^q .

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức I', I, II, III, III, IV, V, VI, VII, VIII, hoặc IX, R^3 là $-OCH_2R^d$. Theo một số phương án nhất định, R^d là phenyl, 3-xyanophenyl, 3-pyridyl, 2-pyridyl, 4-pyridyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^q .

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức I', I, II, III, III, IV, V, VI, VII, VIII, hoặc IX, R^3 là 2-hydroxyetylaminometyl, 2-hydroxyetyl(metyl)aminometyl, 2-carboxypiperidin-1-ylmetyl, (xyanometyl)aminometyl, (S)-2-carboxypiperidin-1-ylmetyl, (R)-2-carboxypiperidin-1-ylmetyl, 2-carboxypiperidin-1-ylmetyl, benzyloxy, 2-xyanobenzyloxy, 3-xyanobenzyloxy, 4-xyanobenzyloxy, 2-pyridylmetoxy, 3-

pyridylmethoxy, hoặc 4-pyridylmethoxy, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^q . Theo một số phương án nhất định, R^3 là 2-hydroxyethylaminomethyl, 2-carboxypiperidin-1-ylmethyl, (S)-2-carboxypiperidin-1-ylmethyl, (R)-2-carboxypiperidin-1-ylmethyl hoặc (3-xyanobenzyl)oxy, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^q .

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức I, II, III, V, hoặc VII, R^8 là H, halo, CN, $N(C_{1-6} \text{ alkyl})_2$, $C_{1-6} \text{ alkyl}$ hoặc $C_{1-6} \text{ alkoxy}$, trong đó $C_{1-6} \text{ alkyl}$ và $C_{1-6} \text{ alkoxy}$ mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm thế R^q . Theo một số phương án của các hợp chất có công thức I', VIII, hoặc IX, R^{8a} , R^{8b} và R^{8c} mỗi nhóm này độc lập được chọn từ H, halo, CN, $N(C_{1-6} \text{ alkyl})_2$, $C_{1-6} \text{ alkyl}$ và $C_{1-6} \text{ alkoxy}$, trong đó $C_{1-6} \text{ alkyl}$ và $C_{1-6} \text{ alkoxy}$ mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm thế R^q .

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức I, II, III, V hoặc VII, R^8 là H, halo, CN, $N(CH_3)_2$ hoặc CH_3 . Theo một số phương án của các hợp chất có công thức I', VIII, hoặc IX, R^{8a} , R^{8b} và R^{8c} mỗi nhóm này độc lập được chọn từ H, halo, CN, $N(CH_3)_2$ và CH_3 .

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') hoặc (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 " $C_{1-6} \text{ alkyl}$ " được đặc biệt dự định để mô tả một cách riêng lẻ (không giới hạn) methyl, ethyl, $C_3 \text{ alkyl}$, $C_4 \text{ alkyl}$, $C_5 \text{ alkyl}$ và $C_6 \text{ alkyl}$.

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 heterocycloalkyl 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 $-(CR'R'')_nNR-$ 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 hydrocarbon 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 hydrocarbon 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 hydrocarbon 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, propan-1,3-diyl, propan-1,2-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 "alkylthio," được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm có công thức -S-alkyl, trong đó nhóm alkyl này là như được định nghĩa trên đây. Thuật ngữ " C_{n-m} alkylthio" chỉ nhóm alkylthio, nhóm alkyl của nhóm này có n

đến m cacbon. Ví dụ các nhóm alkylthio bao gồm metylthio, etylthio, v.v. Theo một số phương án, nhóm alkyl này của nhóm alkylthio có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "amino," được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm có công thức -NH_2 .

Thuật ngữ "cacbonyl", 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) .

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

Thuật ngữs "halo" hoặc "halogen", được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ florơ, clorơ, bromo và iodo. 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," được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, 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 $\{2(n \text{ đến } m)+1\}$ 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 , 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 ($=\text{O}$).

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.

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 (π) 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, indanyl, indenyl 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 và nitơ. 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 có 5-14 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 5-10 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, pyrrolyl, pyrazolyl, azolyl, oxazolyl, 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, benzothiophenyl, benzofuranyl, benzisoxazolyl, imidazo[1,2-*b*]thiazolyl, purinyl, và các nhóm tương tự.

Vòng heteroaryl có năm cạnh là nhóm heteroaryl có năm nguyên tử trên vòng trong đó một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1, 2 hoặc 3) nguyên tử trên vòng độc lập được chọn từ N, O và S. Các heteroaryl vòng năm cạnh lấy làm ví dụ bao gồm thienyl, furyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, 1,2,3-triazolyl, tetrazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-triazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl và 1,3,4-oxadiazolyl.

Vòng heteroaryl có sáu cạnh là nhóm heteroaryl có sáu nguyên tử trên vòng trong đó một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1, 2 hoặc 3) nguyên tử trên vòng độc lập được chọn từ N, O và S. Các heteroaryl sáu cạnh lấy làm ví dụ là pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, triazinyl 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}). 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 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 tụ hoặc cầu nối). 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 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 vòng hoặc nguyên tử khác loại tạo 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 azetidiny, azepanyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrofuranyl, dihydropyranyl, morpholino, 3-oxa-9-azaspiro[5.5]undecanyl, 1-oxa-8-azaspiro[4.5]decanyl, piperidiny, piperaziny, oxopiperaziny, pyranyl, pyrrolidiny, quinuclidiny, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinoliny, tropanyl, và thiomorpholino.

Thuật ngữ "arylalkyl," được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ nhóm aryl-(alkylen)- trong đó aryl và alkylen là như được định nghĩa ở đây. Nhóm arylalkyl ví dụ là benzyl.

Thuật ngữ "heteroarylalkyl," được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm heteroaryl-(alkylen)-, trong đó heteroaryl và alkylen là như được định nghĩa ở đây. Nhóm heteroarylalkyl ví dụ là pyridylmetyl.

Thuật ngữ "xycloalkylalkyl," được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm xycloalkyl-(alkylen)-, trong đó xycloalkyl và alkylen là như được định nghĩa ở đây. Nhóm xycloalkylalkyl ví dụ là xyclopropylmetyl.

Thuật ngữ "heteroxycloalkylalkyl," được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm heteroxycloalkyl-(alkylen)-, trong đó heteroxycloalkyl và alkylen là như được định nghĩa ở đây. Nhóm heteroxycloalkylalkyl ví dụ là azetidinylmetyl.

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 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 ring 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 thể 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, cá liên kết đôi C=N và các liên kết tương tự cũng có thể có mặt trong các hợp chất được mô tả ở đây, và tất cả các chất đồng phân bền như vậy 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.

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 liên 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 chặn 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 đoteri. 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 nhiên hoặc không tự nhiên. Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm ít nhất một nguyên tử đoteri. Ví dụ, một hoặc nhiều nguyên tử hydro trong hợp chất theo sáng chế có thể được thay thế hoặc được thế bằng 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, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12 nguyên tử đoteri. Các phương pháp tổng hợp để đưa các đồng vị vào các hợp chất hữu cơ là được biết trong lĩnh vực này.

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. 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 hoặc kết hợp các phương pháp này.

Tất cả các hợp chất, và các muối được 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 ở đây 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 giàu 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 "được 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 được dụng của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Thuật ngữ "các muối được 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 được dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối axit khoáng và 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 được 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 được 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 lệ 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), p. 1418, Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19 và trong tài liệu: Stahl et al., 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.

II. 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 theo sáng chế 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 theo sáng chế 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

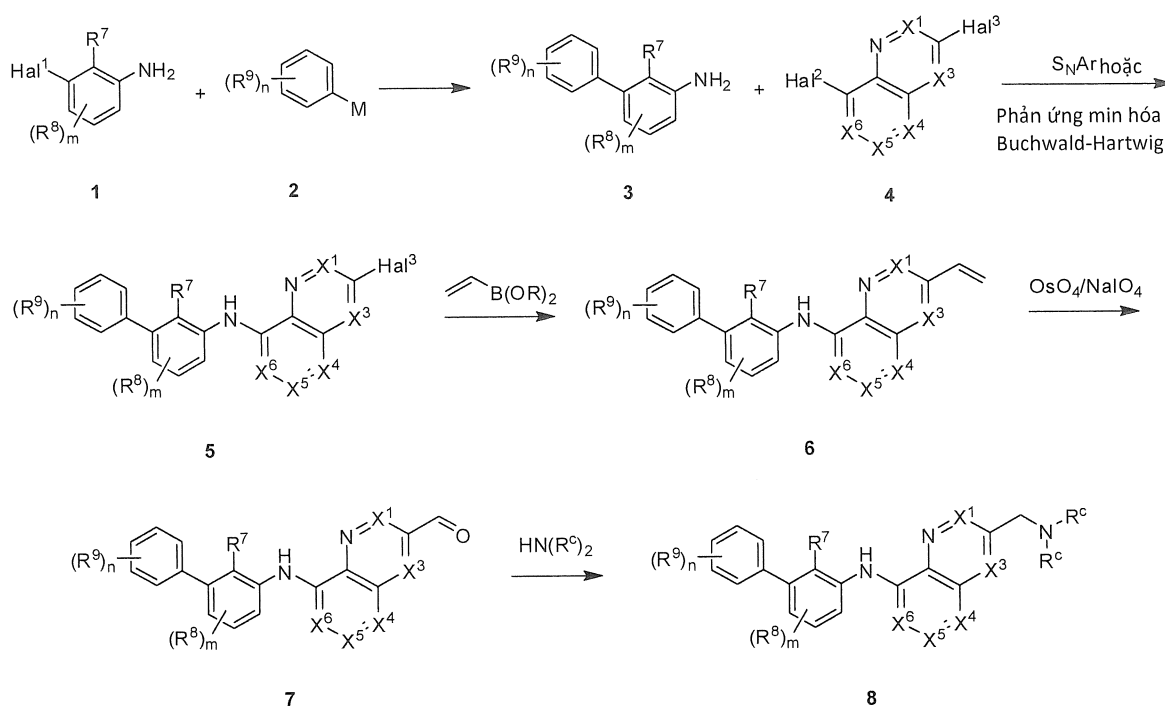
chọn các nhóm bảo vệ thích hợp, có thể được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này xác định một cách dễ dàng. Hóa học về các nhóm bảo vệ được mô tả ví dụ trong các tài liệu: Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007); Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000); Smith et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, và Structure*, xuất bản lần thứ 6. (Wiley, 2007); Petursson et al., "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," *J. Chem. Educ.*, 1997, 74(11), 1297; và Wuts et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, xuất bản lần thứ 4, (Wiley, 2006).

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, ^1H hoặc ^{13}C), phổ hồng ngoại, quang phổ (ví dụ, UV-visible), phổ khối hoặc bằng các phương pháp sắc ký như sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) hoặc sắc ký lớp mỏng (TLC).

Các Sơ đồ dưới đây đưa ra hướng dẫn chung để điều chế các hợp chất theo sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các quy trình điều chế được thể hiện trong các Sơ đồ này có thể được thay đổi hoặc tối ưu hóa bằng cách sử dụng kiến thức chung về hóa học hữu cơ để điều chế nhiều hợp chất khác nhau theo sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế có công thức **8** có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình được thể hiện trong **Sơ đồ 1**. Trong **Sơ đồ 1**, halo amin thơm được thế (Hal¹) **1** thích hợp có thể phản ứng với một chất ghép cặp thích hợp **2** (trong đó M là, ví dụ, $-\text{B}(\text{OH})_2$) để tạo ra hợp chất **3** dưới các điều kiện phản ứng liên kết ngang chuẩn được xúc tác bằng kim loại (như phản ứng ghép cặp Suzuki, ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi (ví dụ, 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)) và bazơ (ví dụ, bazơ bicacbonat hoặc bazơ cacbonat)). Sau đó amin thơm **3** có thể phản ứng chọn lọc với nhóm halo (Hal²) của hợp chất **4** dưới các điều kiện S_NAr thích hợp (như được xúc tác bằng axit, ví dụ, với sự có mặt của HCl; hoặc không được xúc tác) hoặc các điều kiện phản ứng ghép cặp chuẩn (như amin hóa Buchwald–Hartwig, ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi (ví dụ, [(2-di-xyclohexylphosphino-3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)-2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat) và bazơ (ví dụ, bazơ cacbonat hoặc bazơ butoxit)) tạo thành hợp chất **5**. Hợp chất có công thức **6** có thể được tổng hợp bằng cách ghép cặp nhóm halo (Hal³) của hợp chất **5** với chất phản ứng vinyl (ví dụ, pinacol este của axit vinyl boronic) dưới các điều kiện phản ứng ghép cặp chuẩn (như phản ứng ghép cặp

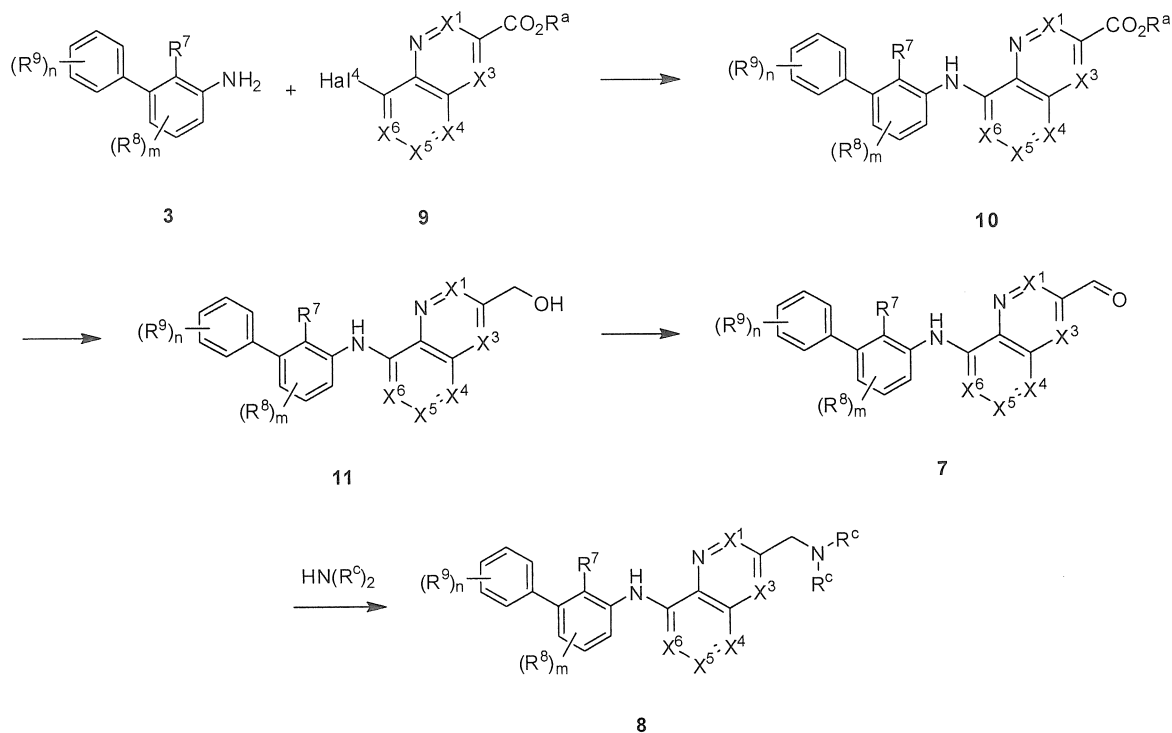
Suzuki, ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi (ví dụ, 1,1'-bis(dicyclohexylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)) và bazơ (ví dụ, bazơ bicacbonat hoặc bazơ cacbonat)). Nhóm vinyl trong hợp chất **6** có thể được tách bằng phản ứng oxy hóa tạo ra aldehyt có công thức **7** với sự có mặt của các chất phản ứng thích hợp như, nhưng không giới hạn ở, OsO₄ và NaIO₄. Sau đó, các hợp chất có công thức **8** có thể nhận được bằng phản ứng amin hóa khử giữa hợp chất có công thức **7** và amin HN(R^c)₂ trong dung môi thích hợp như THF hoặc DCM bằng cách sử dụng chất khử thích hợp như, nhưng không giới hạn ở, natri triaxetoxylborohydrua, tùy ý với sự có mặt của bazơ như DIPEA.



Sơ đồ 1

Các hợp chất theo sáng chế có công thức **8** cách khác có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình được thể hiện trong **Sơ đồ 2**. Amin thơm **3** có thể phản ứng với halo (Hal⁴) có công thức **9** dưới các điều kiện phản ứng ghép cặp chuẩn (như amin hóa Buchwald–Hartwig, ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi (ví dụ, [(2-dicyclohexylphosphino-3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)-2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat) và bazơ (ví dụ, cacbonat hoặc bazơ butoxit)). Phản ứng khử sau đó đối với nhóm axit carboxylic trong hợp chất **10** có thể tạo ra rượu có công thức **11** bằng cách sử dụng chất khử thích hợp như, nhưng không giới hạn ở, lithi nhôm hydrua. Đơn vị rượu trong hợp chất **11** có thể được oxy hóa để tạo ra aldehyt **7** với chất oxy hóa thích hợp như, nhưng không giới hạn ở, Dess–Martin periodinan. Sau đó các hợp

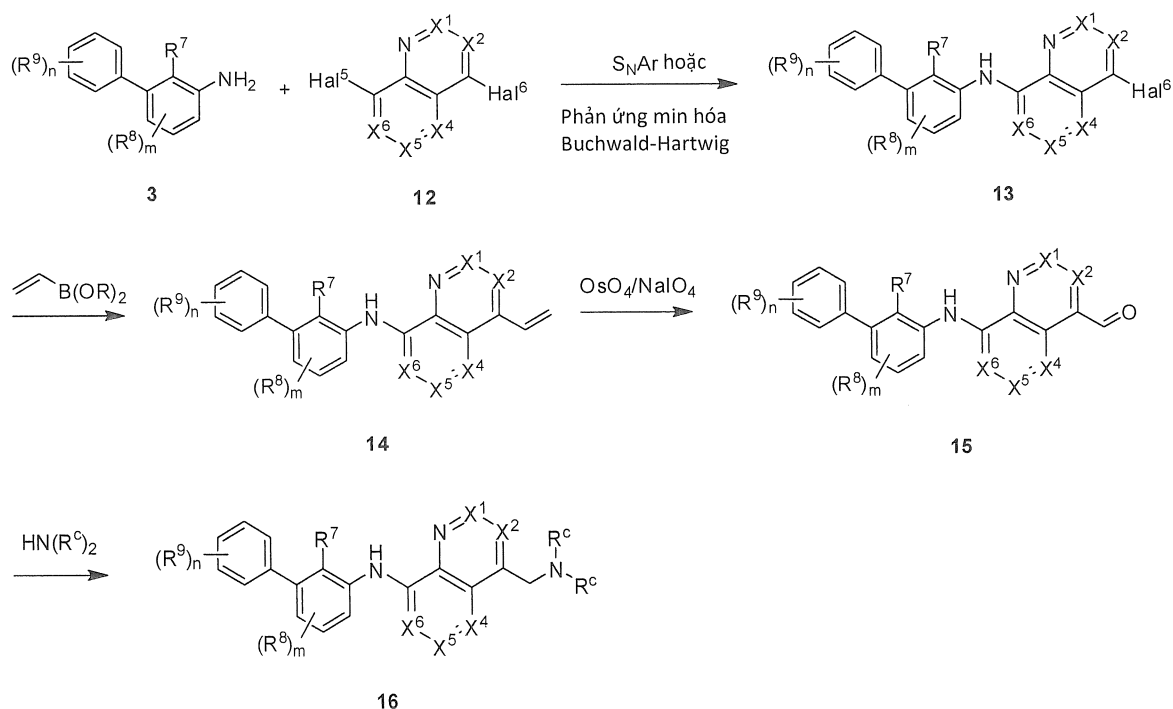
chất có công thức **8** có thể có được từ hợp chất **7** bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được thể hiện trong **Sơ đồ 1**.



Sơ đồ 2

Các hợp chất theo sáng chế có công thức **16** có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình được thể hiện trong **Sơ đồ 3**. Trong **Sơ đồ 3**, amin thơm **3** có thể phản ứng chọn lọc với nhóm halo (Hal^5) của hợp chất **12** dưới các điều kiện $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ thích hợp (được xúc tác bằng axit, ví dụ, với sự có mặt của HCl ; hoặc không được xúc tác hoặc các điều kiện phản ứng ghép cặp chuẩn (như amin hóa Buchwald–Hartwig, ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi (ví dụ, [(2-di-xyclohexylphosphino-3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)-2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat) và bazơ (ví dụ, cacbonat hoặc bazơ butoxit)) tạo ra hợp chất **13**. Hợp chất có công thức **14** có thể được tổng hợp bằng cách ghép cặp nhóm halo (Hal^6) của hợp chất **13** với chất phản ứng vinyl (ví dụ, pinacol este của axit vinyl boronic) dưới các điều kiện phản ứng ghép cặp chuẩn (như phản ứng ghép cặp Suzuki, ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi (ví dụ, 1,1'-bis(dixyclohexylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)) và bazơ (ví dụ, bazơ bicacbonat hoặc bazơ cacbonat)). Nhóm vinyl trong hợp chất **14** có thể được tách bằng phản ứng oxy hóa tạo ra aldehyt có công thức **15** với sự có mặt của các chất phản ứng thích hợp như, nhưng không giới hạn ở, OsO_4 và NaIO_4 . Sau đó các hợp chất có công thức **16** có thể nhận

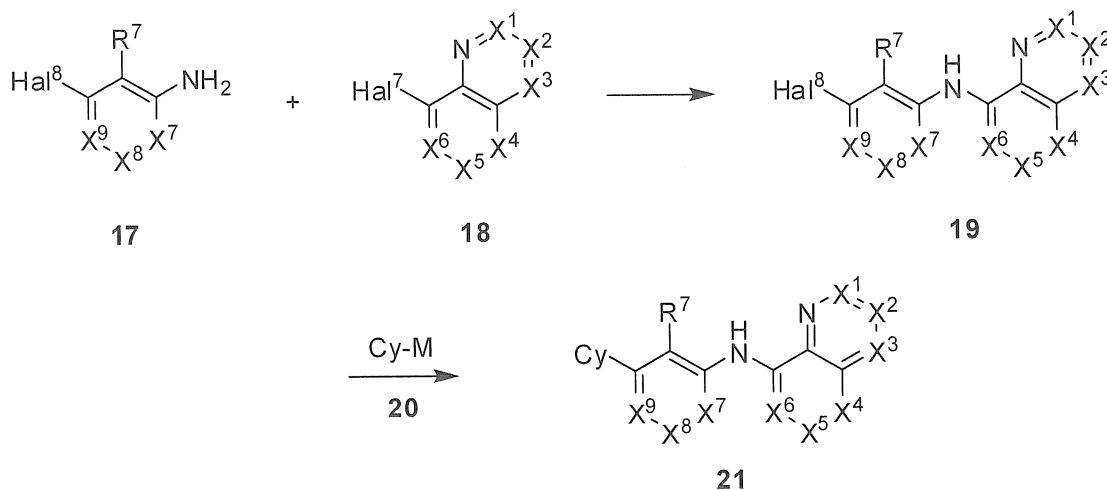
được bằng phản ứng amin hóa khử giữa hợp chất có công thức **15** và amin $\text{HN}(\text{R}^c)_2$ trong dung môi thích hợp như THF hoặc DCM bằng cách sử dụng chất khử thích hợp như, nhưng không giới hạn ở, natri triaxetoxymethylborohydrua, tùy ý với sự có mặt của bazơ như DIPEA.



Sơ đồ 3

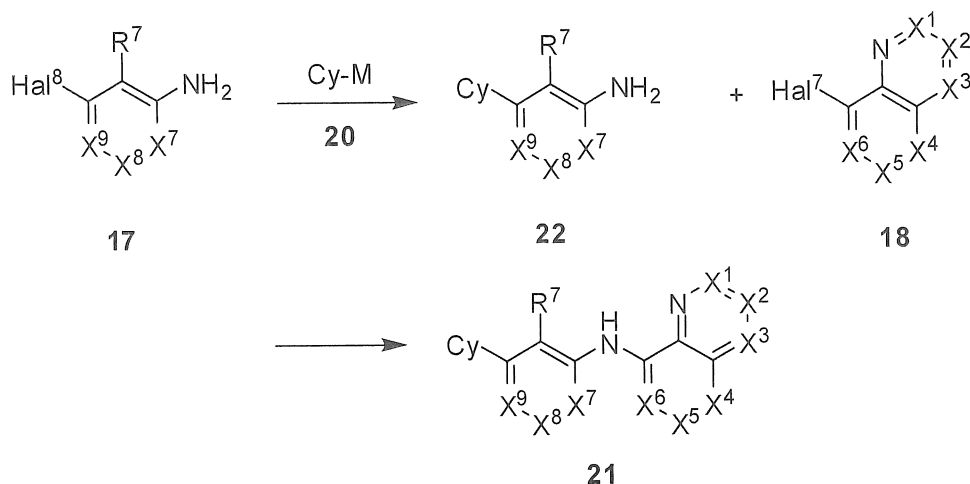
Các hợp chất có công thức **21** có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình như chỉ ra trong Sơ đồ 4. Các amin thơm có công thức **17** có thể phản ứng chọn lọc với nhóm halo (Hal^7) của hợp chất **18** dưới các điều kiện $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ thích hợp (được xúc tác bằng axit, ví dụ, với sự có mặt của HCl ; hoặc không được xúc tác hoặc các điều kiện phản ứng ghép cặp chọn lọc thích hợp (như amin hóa Buchwald-Hartwig, ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi (ví dụ, [(2-di-xyclohexylphosphino-3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)-2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat) và bazơ (ví dụ, cacbonat hoặc bazơ butoxit)) để tạo ra các hợp chất có công thức **19**. Halogenua (Hal^8) trong các hợp chất có công thức **19** có thể được ghép cặp với các hợp chất có công thức **20**, trong đó M là axit boronic, este boronic hoặc kim loại được thế một cách thích hợp [ví dụ, M là $\text{B}(\text{OR})_2$, $\text{Sn}(\text{Alkyl})_4$, hoặc Zn-Hal], dưới các điều kiện ghép cặp Suzuki (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi và bazơ thích hợp) hoặc các điều kiện ghép cặp Stille (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi), hoặc các điều kiện ghép cặp Negishi (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi) để tạo ra các dẫn xuất của hợp chất

có công thức **21**. Cách khác, hợp chất có công thức **20** có thể là amin vòng (trong đó M là H và được gắn với nitơ của amin trong vòng Cy) và phản ứng ghép cặp của aryl halogenua có Công thức **19** với amin vòng có Công thức **18** có thể được tiến hành dưới các điều kiện thích hợp các điều kiện amin hóa Buchwald-Hartwig (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi và bazơ như natri tert-butoxit).



Sơ đồ 4

Cách khác, các hợp chất có công thức **21** có thể được điều chế bằng cách sử dụng trình tự phản ứng được chỉ ra trong Sơ đồ 5. Phản ứng ghép cặp các halogenua thơm có công thức **17** với các hợp chất có công thức **20** có thể đạt được bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Sơ đồ 4 (ví dụ các điều kiện được sử dụng để ghép cặp các hợp chất có công thức **19** với các hợp chất có công thức **20**) để tạo ra các amin thơm có công thức **22**, các amin này có thể phản ứng với nhóm halo (Hal^7) của các hợp chất có công thức **18** dưới các điều kiện $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ thích hợp hoặc các điều kiện phản ứng ghép cặp chọn lọc thích hợp như được mô tả trong Sơ đồ 4 để tạo ra các hợp chất có công thức **21**.



Sơ đồ 5

III. Sử dụng các hợp chất

Các hợp chất theo sáng chế có thể ức chế hoạt tính tương tác protein/protein PD-1/PD-L1 và, vì vậy, là hữu ích trong việc điều trị các bệnh và các rối loạn liên quan đến hoạt tính của PD-1 và các bệnh và các rối loạn liên quan đến PD-L1 bao gồm mức độ tương tác của nó với các protein khác như PD-1 và B7-1 (CD80). Theo một số phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế, hoặc các muối được dụng hoặc các chất đồng phân lập thể của chúng, là hữu ích để sử dụng trong việc điều trị nhằm làm tăng cường khả năng miễn dịch ở bệnh ung thư và nhiễm trùng mạn tính, bao gồm sự tăng cường đáp ứng với tiêm chủng. Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp ức chế sự tương tác protein/protein PD-1/PD-L1. Phương pháp này bao gồm việc cho cá nhân hoặc bệnh nhân sử dụng hợp chất có công thức (I') hoặc (I) hoặc có công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc 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 được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng. Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một mình, kết hợp với các tác nhân hoặc các liệu pháp khác hoặc là chất phụ trợ hoặc tiền phụ trợ trị liệu để điều trị các bệnh và các rối loạn, bao gồm bệnh ung thư và các bệnh truyền nhiễm. Đối với các cách sử dụng được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế, bao gồm cả phương án bất kỳ trong số các phương án của sáng chế, có thể được sử dụng.

Các hợp chất theo sáng chế ức chế sự tương tác protein/protein PD-1/PD-L1, dẫn đến sự phong bế con đường PD-1. Sự phong bế PD-1 có thể làm tăng cường phản ứng miễn dịch với các tế bào ung thư và các bệnh truyền nhiễm ở các loài động vật có vú, bao

gồm cả con người. Theo một số phương án, sáng chế mô tả việc điều trị *in vivo* cho cá nhân hoặc bệnh nhân bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (I') hoặc (I) hoặc muối hoặc chất đồng phân lập thể của chúng sao cho sự phát triển các khối u ung thư bị ức chế. Hợp chất có công thức (I') hoặc (I) hoặc có công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc 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 hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, có thể được sử dụng để ức chế sự phát triển các khối u ung thư. Cách khác, hợp chất có công thức (I') hoặc (I) hoặc có công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc 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 hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, có thể được sử dụng kết hợp với các chất khác hoặc các liệu pháp điều trị ung thư chuẩn, như được mô tả dưới đây. Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp ức chế sự phát triển của các tế bào khối u *in vitro*. Phương pháp này bao gồm việc cho các tế bào khối u tiếp xúc *in vitro* với hợp chất có công thức (I') hoặc (I) hoặc có công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc 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 hoặc chất đồng phân lập thể của chúng. Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp ức chế sự phát triển của các tế bào khối u trong cá nhân hoặc bệnh nhân. Phương pháp này bao gồm việc cho cá nhân hoặc bệnh nhân cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I') hoặc (I) hoặc có công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc của 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 hoặc chất đồng phân lập thể của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư. Phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng, lượng hữu hiệu điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I') hoặc (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 của chúng. Các ví dụ về bệnh ung thư bao gồm các bệnh mà sự tiến triển của chúng có thể được ức chế bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế và bệnh ung thư này thường đáp ứng liệu pháp miễn dịch.

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 và 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 và 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 bề 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. Các hợp chất theo sáng chế cũng hữu ích để điều trị ung thư di căn, cụ thể là ung thư di căn biểu hiện PD-L1.

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 ruột già và ung thư phổi (ví dụ ung thư phổi không phải tế bào nhỏ). Ngoài ra, sáng chế bao gồm việc 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.

Việc phong bế con đường PD-1 bằng các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị các bệnh truyền nhiễm như nhiễm virus, vi khuẩn, nấm và ký sinh trùng. Sáng chế mô tả phương pháp điều trị các bệnh truyền nhiễm như nhiễm virus. Phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng, lượng hữu hiệu điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I') hoặc (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, muối của chúng. Các ví dụ về các bệnh truyền nhiễm virus có thể điều trị được bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, virus gây suy giảm miễn dịch ở người, papillomavirus người, các virus gây cúm, virus viêm gan A, B, C hoặc D, adenovirus, poxvirus, virus herpes đơn dạng, cytomegalovirus ở người, virus gây hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng, virus ebola, và virus sởi. Theo một số phương án, các bệnh truyền nhiễm virus có thể điều trị được bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, virus viêm gan (A, B, hoặc C), virus herpes (ví dụ, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, và CMV, virus Epstein Barr), adenovirus, virus cúm, flavivirus, echovirus, rhinovirus, virus coxsackie, coronavirus, virus đồng bộ hô hấp, mumpsvirus, rotavirus, virus sởi, virus rubella, parvovirus, virus bệnh đậu bò, virus HTLV, virus sốt xuất huyết, papillomavirus, virus molluscum, poliovirus, virus bệnh dại, virus JC và virus viêm não arbovirus.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị các bệnh nhiễm khuẩn. Phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng, lượng hữu hiệu điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I') hoặc (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 của chúng. Các ví dụ không giới hạn sáng chế về các bệnh nhiễm do vi khuẩn gây bệnh có thể được điều trị bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm vi khuẩn chlamydia, vi khuẩn rickettsial, mycobacteria, staphylococci (tụ cầu khuẩn), streptococci (liên cầu khuẩn), pneumococci (phế cầu khuẩn), meningococci và cầu khuẩn, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionella, vi khuẩn bạch hầu, salmonella, trực khuẩn, vi khuẩn tả, vi khuẩn uốn ván, botulism (vi khuẩn ngộ độc thịt), vi khuẩn than, vi khuẩn dịch hạch, vi khuẩn leptospira và vi khuẩn gây bệnh Lyme.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị các bệnh nhiễm nấm. Phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng, lượng hữu hiệu điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I') hoặc (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 của chúng. Các ví dụ không giới hạn sáng chế về các bệnh nhiễm do nấm gây bệnh có thể được điều trị bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm bệnh do *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis*, v.v.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger*, v.v.), Genus *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizophus*), *Sporothrix schenkii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* và *Histoplasma capsulatum*.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị các bệnh nhiễm ký sinh trùng. Phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng, lượng hữu hiệu điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I') hoặc (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 của chúng. Các ví dụ không giới hạn sáng chế về các bệnh nhiễm do ký sinh trùng gây bệnh có thể được điều trị bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm bệnh do *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondi*, và *Nippostrongylus brasiliensis*.

Các thuật ngữ "cá nhân" 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 và y học trong mô, toàn thân, động vật, cá nhân hoặc người mà được nhà nghiên cứu, bác sỹ thú y, 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 nhân 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 nhân 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.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế rất 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 nhân có khả năng mắc bệnh, tình trạng hoặc rối loạn nhưng bị hoặc có biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng bệnh.

Liệu pháp kết hợp

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. Việc nhắm đích nhiều hơn một con đường tín hiệu (hoặc nhiều hơn một phân tử sinh học tham gia vào một 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 các chất ức chế enzym/protein/thụ thể khác để điều trị các bệnh, như các bệnh ung thư hoặc các bệnh truyền nhiễm. Các ví dụ về bệnh ung thư bao gồm khối u rắn và khối u lỏng, như bệnh ung thư máu. Các ví dụ về các bệnh truyền nhiễm bao gồm bệnh truyền nhiễm virus, bệnh nhiễm khuẩn, bệnh nhiễm nấm hoặc bệnh nhiễm ký sinh trùng. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với một hoặc nhiều các chất ức chế của các kinaza dưới đây để điều trị ung thư: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-kinaza, phosphorylaza kinaza, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK và B-Raf. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế dưới đây để điều trị các bệnh ung thư hoặc các bệnh truyền nhiễm. Các ví dụ không giới hạn sáng chế về các chất ức chế mà có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế để điều trị ung thư và các bệnh truyền nhiễm bao gồm chất ức chế FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 hoặc FGFR4, ví dụ,

INCB54828, INCB62079 và INCB63904), chất ức chế JAK (JAK1 và/hoặc JAK2, ví dụ, ruxolitinib, barixitinib hoặc INCB39110), chất ức chế IDO (ví dụ, epacadostat và NLG919), chất ức chế LSD1 (ví dụ, INCB59872 và INCB60003), chất ức chế TDO, chất ức chế PI3K-delta, chất ức chế PI3K-gama như chất ức chế chọn lọc PI3K-gama (ví dụ, INCB50797), chất ức chế Pim, chất ức chế CSF1R, các kinaza tyrosin thụ thể TAM (Tyro-3, Axl, và Mer), chất ức chế tạo mạch, chất ức chế thụ thể interleukin, chất ức chế các thành viên thuộc họ có đầu cuối bromo và nhóm bổ sung (ví dụ, các chất ức chế vùng chức năng bromo hoặc các chất ức chế BET như INCB54329 và INCB57643) và chất đối kháng thụ thể adenosin hoặc các dạng kết hợp của các chất này.

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

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

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế PD-1, ví dụ, kháng thể đơn dòng kháng PD-1. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-1 là nivolumab, pembrolizumab (còn được gọi là MK-3475), pidilizumab, SHR-1210, PDR001, hoặc AMP-224. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-1 là nivolumab hoặc pembrolizumab. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD1 là pembrolizumab. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 là SHR-1210.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử 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 (còn 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 CTLA-4, ví dụ, kháng thể kháng CTLA-4. Theo một số phương án, kháng thể kháng CTLA-4 là ipilimumab.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử 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 hoặc LAG525.

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 hoặc MK-4166.

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

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều 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, corticosteroid, hoặc tác nhân điều hòa miễn dịch. Các ví dụ về tác nhân alkyl hóa bao gồm xyclophosphamid (CY), melphalan (MEL), và bendamustin. Theo một số phương án, chất ức chế proteasom là carfilzomib. Theo một số phương án, corticosteroid là dexametason (DEX). Theo một số phương án, chất 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 truyền tế bào T vay mượn, liệu pháp virus 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

dự về các thuốc hóa trị bao gồm thuốc bất kỳ trong số các thuốc sau: abarelix, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, allopurinol, altretamin, anastrozol, arsenic trioxit, asparaginaza, azaxitidin, bevaxizumab, bexaroten, barixitinib, bleomycin, bortezombi, bortezomib, busulfan để tiêm tĩnh mạch, busulfan dùng theo đường miệng, calusteron, capecitabin, carboplatin, carmustin, cetuximab, chlorambucil, cisplatin, cladribin, clofarabin, xyclophosphamit, xytarabin, dacarbazin, dactinomycin, dalteparin natri, dasatinib, daunorubixin, dexitabin, denileukin, denileukin diftitox, dexrazoxan, docetaxel, doxorubixin, dromostanolon propionat, eculizumab, epirubixin, erlotinib, estramustin, etopozit phosphat, etoposit, exemestan, fentanyl xitrat, filgrastim, floxuridin, fludarabin, flouraxil, fulvestrant, gefitinib, gemxitabin, gemtuzumab ozogamixin, goserelin axetat, histrelin axetat, ibritumomab tiuxetan, idarubixin, ifosfamid, imatinib mesylat, interferon alfa 2a, irinotecan, lapatinib ditosylat, lenalidomit, letrozol, leucovorin, leuprolit axetat, levamisol, lomustin, meclorothamin, megestrol axetat, melphalan, mercaptopurin, methotrexat, methoxsalen, mitomycin C, mitotan, mitoxantron, nandrolon phenpropionat, nelarabin, nofetumomab, oxaliplatin, paclitaxel, pamidronat, panitumumab, pegaspargaza, pegfilgrastim, dinatri được pemetrex hóa, pentostatin, pipobroman, plicamycin, procarbazin, quinacrin, rasburicaza, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, streptozoxin, sunitinib, sunitinib maleat, tamoxifen, temozolomit, teniposit, testolacton, thalidomit, thioguanin, thiotepa, topotecan, toremifen, tositumomab, trastuzumab, tretinoin, mù tạc uraxil, valrubixin, vinblastin, vincristin, vinorelbin, vorinostat và zoledronat.

(Các) chất tác nhân 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), 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 virus, vi khuẩn, nấm và ký sinh trùng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nivolumab, pembrolizumab, MPDL3280A, MEDI-4736 và SHR-1210.

Theo một số phương án, tác nhân chống ung thư là tác nhân alkyl hóa, chất ức chế proteasom, corticosteroid, hoặc chất điều hòa miễn dịch. Các ví dụ về tác nhân alkyl hóa bao gồm xyclophosphamit (CY), melphalan (MEL), và bendamustin. Theo một số phương án, chất ức chế proteasom là carfilzomib. Theo một số phương án, corticosteroid là

dexametason (DEX). Theo một số phương án, chất điều hòa miễn dịch là lenalidomit (LEN) hoặc pomalidomit (POM).

Các hợp chất có công thức (I') hoặc (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 các muối, các chất đồng phân lập thể của chúng có thể được sử dụng kết hợp với chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch để điều trị bệnh ung thư và nhiễm virus.

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

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

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế PD-1, ví dụ, kháng thể đơn dòng kháng PD-1. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-1 là nivolumab, pembrolizumab (còn được gọi là MK-3475), pidilizumab, SHR-1210, PDR001, hoặc AMP-224. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-1 là nivolumab hoặc pembrolizumab. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD1 là pembrolizumab.

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 (còn 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 CTLA-4, ví dụ, kháng thể kháng CTLA-4. Theo một số phương án, kháng thể kháng CTLA-4 là ipilimumab.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử 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 hoặc LAG525.

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 hoặc MK-4166.

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

Các hợp chất theo sáng chế có thể còn được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân kháng viêm, steroid, chất ức chế miễn dịch hoặc kháng thể trị liệu.

Các hợp chất có công thức (I') hoặc (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 các muối của chúng có thể được kết hợp với một chất sinh miễn dịch khác, như các tế bào ung thư, các kháng nguyên khối u 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 có công thức (I') hoặc (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 các muối của chúng 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 virus 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 có công thức (I') hoặc (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 các muối của chúng 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 hợp chất có công thức (I') hoặc (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 các muối của chúng có thể được sử dụng kết hợp với các vắc-xin, để kích thích sự đáp ứng miễn dịch với các mầm bệnh, độc tố hoặc chính các kháng nguyên. Các ví dụ về các mầm bệnh mà phương pháp trị liệu này có thể đặc biệt hữu ích, bao gồm các mầm bệnh mà hiện tại chưa có vắc-xin hiệu quả, hoặc các mầm bệnh mà các vắc-xin thông thường có hiệu quả một cách đầy đủ mức thấp hơn. Các mầm bệnh này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, HIV, viêm gan (A, B, & C), cúm, Herpes, Giardia, sốt rét, Leishmania, Staphylococcus aureus (tụ cầu vàng), Pseudomonas Aeruginosa (trực khuẩn mủ xanh).

Các virus gây ra các bệnh truyền nhiễm có thể điều trị được bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở virut papilloma ở người, virut cúm, virut viêm gan A, B, C hoặc D, adenovirut, poxvirut, virut herpes đơn dạng, virut xytomegalo ở người, virut hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng, virut ebola, virut sởi, virut herpes (ví dụ, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, và CMV, virut Epstein Barr), flavivirut, echovirut, rhinovirut, virut coxsackie, cornovirut, virut đồng bộ hô hấp, mumpsvirut, rotavirut, virut sởi, virut rubella, parvovirut, virut bệnh đậu bò, virut HTLV, virut sốt xuất huyết,

papillomavirut, virut molluscum, poliovirut, virut bệnh dại, virut JC và virut viêm não arbovirus.

Các vi khuẩn gây bệnh gây ra các bệnh truyền nhiễm có thể được điều trị bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, vi khuẩn chlamydia, vi khuẩn rickettsial, mycobacteria, staphylococci (tụ cầu khuẩn), streptococci (liên cầu khuẩn), pneumococci (phế cầu khuẩn), meningococci và conococci, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionella, vi khuẩn bạch hầu, salmonella, trực khuẩn (bacillus), vi khuẩn tả, vi khuẩn uốn ván, botulism (vi khuẩn gây ngộ độc thịt), vi khuẩn than, vi khuẩn dịch hạch (plague), vi khuẩn leptospira và vi khuẩn bệnh Lyme.

Các loài nấm gây ra các bệnh truyền nhiễm có thể được điều trị bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis, v.v.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger, v.v.), Genus Mucorales (mucor, absidia, rhizophus), Sporothrix schenkii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis và Histoplasma capsulatum.

Các ký sinh trùng gây ra các bệnh truyền nhiễm có thể được điều trị bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleriafowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lamblia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondi, và Nippostrongylus brasiliensis.

Khi cho bệnh nhân dùng 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 chất).

IV. 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 (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 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 qua đường 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 dược phẩm 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 dược phẩm 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, cốm 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, polyvinylpyrrolidon, 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, dược phẩm 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 được dùng 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 (w/w).

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 được dùng của chúng, và ít nhất một tá dược hoặc chất mang được dùng. 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 được dùng 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 được dùng 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 được dùng 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 methylxenuloza 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 được thích hợp.

Các thành phần được sử dụng để tạo công thức bào chế các dược phẩm 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 dược phẩm 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 khoảng 0,1 đến khoảng 10% khối lượng/thể tích hợp chất này để dùng ngoài đường tiêu hóa. Một số khoảng liều điển hình là từ khoảng 1 $\mu\text{g/kg}$ 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 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 tri 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 được 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 được dùng, hoặc hỗn hợp của chúng, và các loại bột được dùng. Các chế phẩm rắn và lỏng này có thể chứa các tá dược được dùng 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, vazolin trắng, và các chất tương tự. Các chế phẩm chất mang dạng thuốc kem có thể được tạo nên 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 vẩy 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 dùng 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

ng 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 dược phẩm 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 dược phẩm 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 $\mu\text{g/kg}$ 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.

V. 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. Vì vậy, một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến các hợp chất được đánh dấu theo sáng chế (được đánh dấu phóng xạ, được đánh dấu huỳnh quang, v.v...) 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 PD-1 hoặc PD-L1 trong các mẫu mô, bao gồm cả mô người, và để xác định các

phối tử PD-L1 bằng cách liên kết ức chế hợp được đánh dấu. Theo đó, sáng chế bao gồm các thử nghiệm liên kết PD-1/PD-L1 mà có chứa các hợp chất được đánh dấu như vậy.

Sáng chế còn bao gồm các hợp chất theo sáng chế được thế đồng vị. 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 một nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường thấy trong tự nhiên (tức là, xuất hiện trong tự nhiên). Điều này được hiểu rằng hợp chất "được đánh dấu phóng xạ" là một hợp chất đã kết hợp ít nhất một đồng vị mà là đồng vị phóng xạ (ví dụ, nucleit phóng xạ). 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 ^3H (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. Ví dụ, đối với các thử nghiệm cạnh tranh và đánh dấu protein PD-L1 *in vitro*, các hợp chất mà kết hợp ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S vào hoặc nói chung sẽ là hữu ích 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 nói chung sẽ là hữu ích nhất. Theo một số phương án nucleit phóng xạ được chọn từ được chọn từ nhóm bao gồm ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S và ^{82}Br . Các phương pháp tổng hợp để kết hợp các đồng vị phóng xạ vào các hợp chất hữu cơ là được biết trong lĩnh vực này.

Đặc biệt, 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 PD-L1 bằng cách theo dõi sự thay đổi nồng độ của nó khi tiếp xúc với protein PD-L1, 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 PD-L1 (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 PD-L1 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.

VI. 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 PD-L1 bao gồm mức độ tương tác của nó với các protein khác như PD-1 và B7-1 (CD80), như các bệnh ung thư hoặc các bệnh truyền nhiễm, mà bao gồm một hoặc nhiều vật chứa có chứa dược phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I') hoặc (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 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.

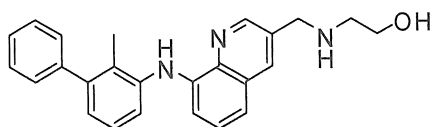
Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ cụ thể. Các ví dụ sau đây được cung cấp nhằm mục đích minh họa và không nhằm giới hạn phạm vi sáng chế theo bất kỳ hình thức nào. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ dễ dàng nhận ra một loạt các thông số không quan trọng có thể được thay 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 tương tác protein/protein PD-1/PD-L1 theo ít nhất một thử nghiệm được mô tả trong bản mô tả này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

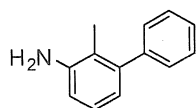
Các quy trình thử nghiệm cho các hợp chất theo sáng chế được đưa ra dưới đây. Việc tinh chế LCMS điều chế dùng phần mềm truy cập mở đối với một số hợp chất đã qua điều chế được thực hiện trên các hệ thống phân đoạn được điều khiển theo khối lượng của hãng Waters. Thông số cài đặt thiết bị cơ bản, các 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*, Blom, "Two-Pump At Column Dilution Configuration in Preparative LC-MS", K. Blom, J. Combi. Chem., 2002, 4, 295-301; Blom et al., "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods in Parallel Synthesis Purification", J. Combi. Chem., 2003, 5, 670-83; và Blom et al., "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", J. Combi. Chem., 2004, 6, 874-883.

Ví dụ 1

2-[(8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]quinolin-3-yl)methyl]amino]etanol

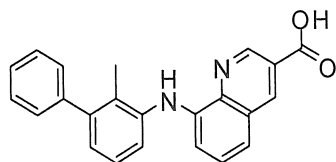


Bước 1: 2-methylbiphenyl-3-amin



Phun nitơ vào hỗn hợp gồm 3-brom-2-metylanilin (Aldrich, cat#530018: 0,39 mL, 3,2 mmol), axit phenylboronic (Aldrich, cat#P20009: 0,50 g, 4,1 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (Aldrich, cat#697230: 0,13 g, 0,16 mmol) và kali cacbonat (1,32 g, 9,57 mmol) trong 1,4-dioxan (20,0 mL) và nước (7 mL) trong 5 phút. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp này và khuấy ở 110 °C trong 1,5 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, làm lạnh đột ngột bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa trong nước, và chiết bằng etyl axetat (3 x 10 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh trên cột silica gel rửa giải bằng etyl axetat trong các hexan (0 → 15%) tạo ra sản phẩm mong muốn. LC-MS được tính cho C₁₃H₁₄N (M+H)⁺: m/z = 184,1; Phát hiện 184,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,40 (dd, *J* = 7,6, 6,8 Hz, 2H), 7,32 (dd, *J* = 7,6, 7,2 Hz, 1H), 7,29 – 7,14 (m, 2H), 6,92 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 1,92 (s, 3H).

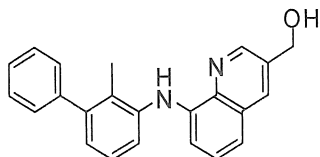
Bước 2: axit 8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]quinolin-3-carboxylic



Cho 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtalen (Aldrich, cat#481084: 30 mg, 0,05 mmol), 2-methylbiphenyl-3-amin (262 mg, 1,43 mmol) ở dạng raxemic, etyl 8-bromoquinolin-3-carboxylat (Ark Pharm, cat#AK-47201: 0,200 g, 0,714 mmol), bis(dibenzylidenaxeton)paladi(0) (Aldrich, cat#227994: 0,012 g, 0,021 mmol) và natri tert-butoxit (Aldrich, cat#359270: 96,7 mg, 1,01 mmol) vào lọ nhỏ. Thêm toluen (3,6 mL)

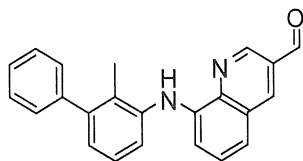
vào và phun nito vào hỗn hợp phản ứng trong 5 phút sau đó bịt kín và gia nhiệt ở 130 °C trong 18 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng, và cô trong chân không. Phần cặn tạo thành được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS được tính cho $C_{23}H_{19}N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 355,1; Phát hiện 355,4.

Bước 3: {8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]quinolin-3-yl}metanol



Cho lithi tetrahydroaluminat 1,0 M trong THF (2,14 mL, 2,14 mmol) ở -78°C vào dung dịch có chứa axit 8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]quinolin-3-carboxylic (253 mg, 0,714 mmol) trong THF (3,6 mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy trong 18 giờ. Làm nguội hỗn hợp này đến 0°C và làm lạnh đột ngột bằng cách thực hiện phương pháp tổng hợp Fieser: thêm nước (80 µL) vào hỗn hợp, tiếp đó thêm NaOH 1 N (240 µL), và sau đó là nước (80 µL) và sau đó khuấy hỗn hợp trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng huyền phù đặc thu được bằng ethyl axetat (10 mL), lọc qua Xelit, và rửa bằng nước. Sau đó rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, sau đó cô trong chân không. Tinh chế phần cặn tạo thành bằng sắc ký silica gel (ethyl axetat 0 → 40% /các hexan). LC-MS được tính cho $C_{23}H_{21}N_2O$ (M+H)⁺: m/z = 341,1; Phát hiện 341,2.

Bước 4: 8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]quinolin-3-carbaldehyt



Thêm Dess-Martin periodinan (Aldrich, cat#274623: 103 mg, 0,244 mmol) vào dung dịch có chứa {8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]quinolin-3-yl}metanol (83,0 mg, 0,244 mmol) trong metylen clorua (1,0 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút ở 0 °C sau đó làm lạnh đột ngột ở 0 °C bằng cách bổ sung dung dịch natri thiosulfat bão hòa trong nước. Chiết hỗn hợp này bằng metylen clorua (3 x 10 mL). Sau đó rửa dịch chiết hữu cơ bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước, nước, sau đó là nước muối. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên natri sulfat và cô trong chân không. Tinh chế aldehyt

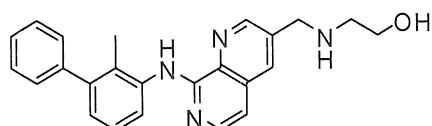
mong muốn bằng sắc ký cột (EtOAc 0 đến 20 %/các hexan). LC-MS được tính cho $C_{23}H_{19}N_2O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 339,1$; Phát hiện 339,3.

Bước 5: 2-[(8-[(2-metylbiphenyl-3-yl)amino]quinolin-3-yl)metyl]amino] ethanol

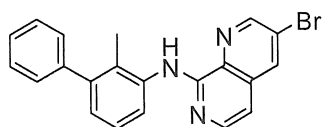
Khuấy hỗn hợp gồm 8-[(2-metylbiphenyl-3-yl)amino]quinolin-3-carbaldehyt (19 mg, 0,056 mmol) và etanolamin (Aldrich, cat#398136: 10 μ L, 0,167 mmol) trong metylen clorua (0,4 mL) và N,N-diisopropyletylamin (58,1 μ L, 0,333 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ sau đó thêm cẩn thận natri triaxetoxyborohydrua (0,0353 g, 0,167 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Cô hỗn hợp này, hòa tan trong metanol sau đó tinh chế bằng hệ HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho $C_{25}H_{26}N_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 384,2$; Phát hiện 384,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,06 (s, 2H), 8,94 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,54 – 7,22 (m, 8H), 7,06 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,18 (brs, 1H), 4,43 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,70 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,08 (brs, 2H), 2,14 (s, 3H).

Ví dụ 2

2-[(8-[(2-metylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-3-yl)metyl]amino]etanol

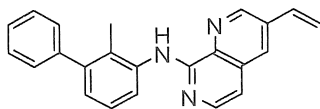


Bước 1: 3-brom-N-(2-metylbiphenyl-3-yl)-1,7-naphtyridin-8-amin



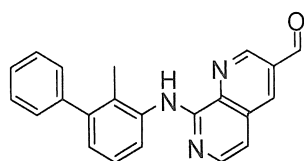
Cho 2-metylbiphenyl-3-amin (Ví dụ 1, Bước 1: 0,1 g, 0,546 mmol), 3-brom-8-clo-1,7-naphtyridin (PharmaBlock, cat#PBLJ2743: 140 mg, 0,55 mmol), rượu tert-butyl (2,5 mL) và hydro clorua trong dioxan 4,0 M (0,136 mL, 0,546 mmol) vào lọ nhỏ vi sóng. Chiếu xạ hỗn hợp phản ứng trong lò vi sóng đến 100 °C trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng, và sản phẩm mong muốn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS được tính cho $C_{21}H_{17}N_3Br$ ($M+H$)⁺: $m/z = 390,1$; Phát hiện 390,1.

Bước 2: N-(2-metylbiphenyl-3-yl)-3-vinyl-1,7-naphtyridin-8-amin



Phun nitơ vào hỗn hợp gồm 3-brom-N-(2-metylbiphenyl-3-yl)-1,7-naphtyridin-8-amin (213 mg, 0,546 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (Aldrich, cat#633348: 0,185 mL, 1,09 mmol), và [1,1'-bis(di-xyclohexylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (Aldrich, cat#701998: 4 mg, 0,005 mmol) trong rượu tert-butyl (3,93 mL) và nước (4 mL) sau đó bịt kín. Khuấy hỗn hợp này ở 110 °C trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng sau đó chiết bằng etyl axetat (3 x 10 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. LC-MS được tính cho C₂₃H₂₀N₃ (M+H)⁺: m/z = 338,2; Phát hiện 338,1.

Bước 3: 8-[(2-metylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-3-carbaldehyt



Cho dung dịch osmi tetraoxit 4 % theo khối lượng trong nước (0,52 mL, 0,082 mmol) vào dung dịch có chứa N-(2-metylbiphenyl-3-yl)-3-vinyl-1,7-naphtyridin-8-amin (184 mg, 0,55 mmol) trong 1,4-dioxan (11 mL) và nước (11 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút sau đó thêm natri periodat (467 mg, 2,18 mmol) vào và khuấy trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp này etyl axetat (10 mL), và tách các pha này. Chiết lớp nước bằng etyl axetat (10 mL) và rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước, sau đó là nước muối và làm khô trên natri sulfat. Lọc dịch lọc sau đó cô trong chân không. Tinh chế aldehyt mong muốn bằng sắc ký silica gel (EtOAc 0 → 40% /các hexan). LC-MS được tính cho C₂₂H₁₈N₃O (M+H)⁺: m/z = 340,1; Phát hiện 340,1.

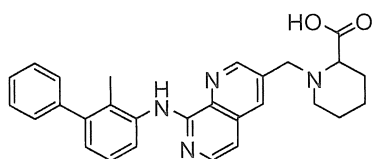
Bước 4: 2-[(8-[(2-metylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-3-yl)metyl]amino]etanol

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 1, Bước 5, với 8-[(2-metylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-3-carbaldehyt (Bước 3) thay thế cho 8-[(2-metylbiphenyl-3-yl)amino]quinolin-3-carbaldehyt. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng hệ HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho C₂₄H₂₅N₄O (M+H)⁺: m/z =

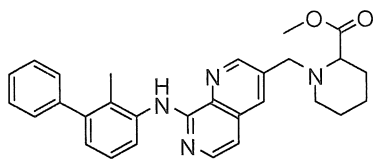
385,2; Phát hiện 385,2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,24 (s, 2H), 9,10 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 2,8$ Hz, 2H), 7,52 – 7,35 (m, 6H), 7,28 – 7,18 (m, 2H), 5,02 (brs, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,71 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,18 (s, 3H).

Ví dụ 3

Axit 1-({8-[(2-metylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-3-yl}metyl) piperidin-2-carboxylic



Bước 1: metyl 1-((8-(2-metylbiphenyl-3-ylamino)-1,7-naphtyridin-3-yl)metyl)piperidin-2-carboxylat



Khuấy hỗn hợp gồm 8-[(2-metylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-3-carbaldehyt (Ví dụ 2, Bước 3: 65 mg, 0,19 mmol) và metyl pipecolinat hydroclorua (Aldrich, cat#391204: 100 mg, 0,574 mmol) trong metylen clorua (2 mL) và N,N-diisopropyletylamin (200 μL , 1,15 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm cẩn thận natri triaxetoxymetanol (0,0353 g, 0,167 mmol) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Làm lạnh đột ngột bằng cách bổ sung dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa, và tách lớp hữu cơ. Chiết lớp nước tiếp bằng metylen clorua (2 x 10 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không. Sản phẩm mong muốn nhận được ở dạng dầu và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS được tính cho $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 467,2$; Phát hiện 467,2.

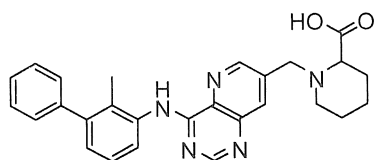
Bước 2: Axit 1-({8-[(2-metylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-3-yl}metyl) piperidin-2-carboxylic

Thêm lithi hydroxit (275 mg, 11,5 mmol) vào hỗn hợp gồm metyl 1-((8-(2-metylbiphenyl-3-ylamino)-1,7-naphtyridin-3-yl)metyl)piperidin-2-carboxylat (88 mg, 0,19 mmol), tetrahydrofuran (0,66 mL), metanol (0,66 mL), và nước (0,33 mL). Gia nhiệt

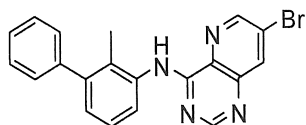
hỗn hợp phản ứng ở 65 °C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, sau đó điều chỉnh độ pH = 1-2 bằng HCl 1N và tinh chế bằng hệ HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho $C_{28}H_{29}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 453,2; Phát hiện 453,2. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,21 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,57 – 7,36 (m, 8H), 7,33 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,39 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,16 – 3,00 (m, 1H), 2,34 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,96 – 1,55 (m, 6H).

Ví dụ 4

Axit 1-({4-[(2-metylbiphenyl-3-yl)amino]pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl}metyl) piperidin-2-carboxylic

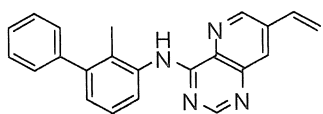


Bước 1: 7-brom-N-(2-metylbiphenyl-3-yl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin



Cho 2-metylbiphenyl-3-amin (Ví dụ 1, Bước 1: 0,4 g, 2,18 mmol), 7-brom-4-clopyrido[3,2-d]pyrimidin (Ark Pharm, cat#AK-27560: 540 mg, 2,2 mmol), và rượu isopropyl (10. mL) vào lọ nhỏ. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 110 °C trong 4 giờ. Làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, cô đặc, và sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS được tính cho $C_{20}H_{16}BrN_4$ (M+1)⁺: m/z = 391,1; Phát hiện 391,1.

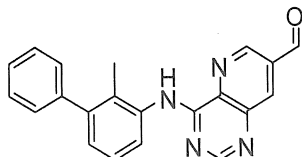
Bước 2: N-(2-metylbiphenyl-3-yl)-7-vinylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 2, Bước 2, với 7-brom-N-(2-metylbiphenyl-3-yl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin (Bước 1) thay thế cho 3-brom-N-(2-metylbiphenyl-3-yl)-1,7-naphtyridin-8-amin. Sản

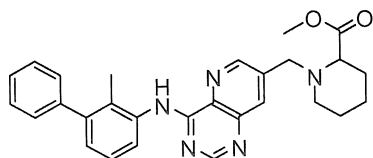
phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS được tính cho $C_{22}H_{19}N_4$ $(M+1)^+$: $m/z = 339,2$; Phát hiện 339,2.

Bước 3: 4-[(2-metylbiphenyl-3-yl)amino]pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carbaldehyt



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 2, Bước 3, với N-(2-metylbiphenyl-3-yl)-7-vinylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-amin thay thế cho N-(2-metylbiphenyl-3-yl)-3-vinyl-1,7-naphtyridin-8-amin. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, và sau đó pha loãng bằng ethyl axetat (10 mL). Tách lớp hữu cơ và chiết tiếp lớp nước bằng ethyl axetat (2 x 10 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS được tính cho $C_{21}H_{17}N_4O$ $(M+1)^+$: $m/z = 341,1$; Phát hiện 341,1.

Bước 4: metyl 1-((4-(2-metylbiphenyl-3-ylamino)pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)metyl)piperidin-2-carboxylat



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 3, Bước 1 với 4-[(2-metylbiphenyl-3-yl)amino]pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carbaldehyt (Bước 3) thay thế cho 8-[(2-metylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-3-carbaldehyt. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS được tính cho $C_{28}H_{30}N_5O_2$ $(M+1)^+$: $m/z = 468,2$; Phát hiện 468,2.

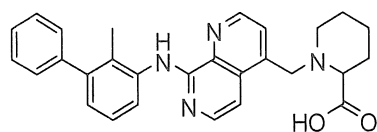
Bước 5: Axit 1-({4-[(2-metylbiphenyl-3-yl)amino]pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)metyl)piperidin-2-carboxylic

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 3, Bước 2, với metyl 1-((4-(2-metylbiphenyl-3-ylamino)pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)metyl)piperidin-2-carboxylat (Bước 4) thay thế cho metyl 1-((8-(2-metylbiphenyl-3-ylamino)-1,7-naphtyridin-3-yl)metyl)piperidin-2-carboxylat. Tinh chế

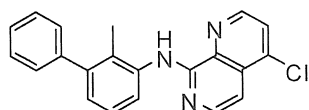
sản phẩm thô bằng hệ HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho $C_{27}H_{28}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 454,2; Phát hiện 454,3.

Ví dụ 5

Axit 1-({8-[(2-metylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-4-yl}metyl) piperidin-2-carboxylic

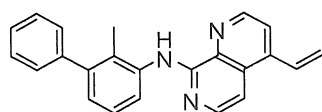


Bước 1: 4-clo-N-(2-metylbiphenyl-3-yl)-1,7-naphtyridin-8-amin



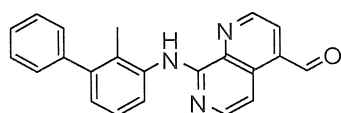
Cho 2-metylbiphenyl-3-amin (Ví dụ 1, Bước 1: 0,2 g, 1,09 mmol), 4,8-diclo-1,7-naphtyridin (Synthonix, cat#D7291: 180 mg, 0,91 mmol), và rượu isopropyl (4 mL) vào lọ nhỏ. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 100 °C trong 4 giờ. Cô hỗn hợp này, và sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS được tính cho $C_{21}H_{17}ClN_3$ (M+1)⁺: m/z = 346,1; Phát hiện 346,1.

Bước 2: N-(2-metylbiphenyl-3-yl)-4-vinyl-1,7-naphtyridin-8-amin



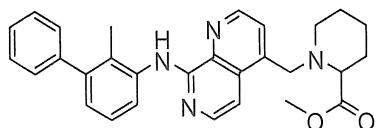
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 2, Bước 2, với 4-clo-N-(2-metylbiphenyl-3-yl)-1,7-naphtyridin-8-amin (Bước 1) thay thế cho 3-brom-N-(2-metylbiphenyl-3-yl)-1,7-naphtyridin-8-amin. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS được tính cho $C_{23}H_{20}N_3$ (M+1)⁺: m/z = 338,2; Phát hiện 338,2.

Bước 3: 8-[(2-metylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-4-carbaldehyt



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 2, Bước 3, với N-(2-methylbiphenyl-3-yl)-4-vinyl-1,7-naphtyridin-8-amin (Bước 2) thay thế cho N-(2-methylbiphenyl-3-yl)-3-vinyl-1,7-naphtyridin-8-amin. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, và sau đó pha loãng bằng ethyl axetat (10 mL). Tách lớp hữu cơ và chiết tiếp lớp nước bằng ethyl axetat (2 x 10 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký silica gel (EtOAc 0 → 50% /các hexan). LC-MS được tính cho $C_{22}H_{18}N_3O$ ($M+1$)⁺: m/z = 340,1; Phát hiện 340,2.

Bước 4: methyl 1-((8-(2-methylbiphenyl-3-ylamino)-1,7-naphtyridin-4-yl)methyl)piperidin-2-carboxylat



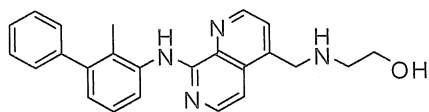
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 3, Bước 1, với 8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-4-carbaldehyt (Bước 3) thay thế cho 8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-3-carbaldehyt. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS được tính cho $C_{29}H_{31}N_4O_2$ ($M+1$)⁺: m/z = 467,2; Phát hiện 467,2.

Bước 5: Axit 1-({8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-4-yl}methyl)piperidin-2-carboxylic

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 3, Bước 2, với methyl 1-((8-(2-methylbiphenyl-3-ylamino)-1,7-naphtyridin-4-yl)methyl)piperidin-2-carboxylat thay thế cho methyl 1-((8-(2-methylbiphenyl-3-ylamino)-1,7-naphtyridin-3-yl)methyl)piperidin-2-carboxylat. Tinh chế sản phẩm thô bằng hệ HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho $C_{28}H_{29}N_4O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 453,2; Phát hiện 453,2. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,11 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,55 – 7,37 (m, 8H), 4,73 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,66 – 3,48 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (m, 1H) 1,94 – 1,52 (m, 6H).

Ví dụ 6

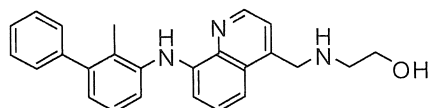
2-[(8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphthyridin-4-yl)methylamino]etanol



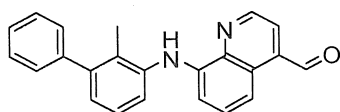
Khuấy hỗn hợp gồm 8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphthyridin-4-carbaldehyt (Ví dụ 5, Bước 3: 0,022 g, 0,065 mmol) và etanolamin trong metylen clorua (1,00 mL) và N,N-diisopropyletylamin (67,7 μ L, 0,389 mmol) ở 50 °C trong 1 giờ sau đó thêm cẩn thận natri triaxetoxymetasilicat (0,0412 g, 0,194 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 50 °C trong 12 giờ. Làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó cô trong chân không. Hòa tan phần cặn trong metanol và tinh chế bằng hệ HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho $C_{24}H_{25}N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 385,2; Phát hiện 385,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,19 (s, 2H), 9,05 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,20 – 8,02 (m, 2H), 7,97 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,44 – 7,32 (m, 4H), 7,09 (m, 1H), 5,32 (brs, 1H), 4,69 (m, 2H), 3,86 – 3,67 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,21 (s, 3H).

Ví dụ 7

2-[(8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]quinolin-4-yl)methylamino]etanol



Bước 1: 8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]quinolin-4-carbaldehyt



Sục nitơ vào hỗn hợp gồm 8-bromoquinolin-4-carbaldehyt (Oakwood Chemical, cat#042977: 100,0 mg, 0,4236 mmol), 2-methylbiphenyl-3-amin (Ví dụ 1, Bước 1: 77,6 mg, 0,424 mmol), [(2-di-xyclohexylphosphino-3,6-dimethoxy-2',4',6'- triisopropyl-1,1'-biphenyl)-2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat (Aldrich, cat#761605: 58 mg, 0,064 mmol) và xesi cacbonat (0,690 g, 2,12 mmol) trong rượu tert-butyl (10,0 mL), và sau đó khuấy ở 100 °C trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng etyl axetat và nước. Tách các lớp và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (EtOAc 0 $\rightarrow$ 50%/các hexan). LC-MS được tính cho $C_{23}H_{19}N_2O$ (M+H)⁺: m/z = 339,1;

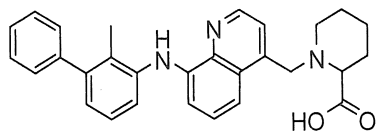
Phát hiện 339,2.

Bước 2: 2-[(8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]quinolin-4-yl)methyl]amino] ethanol

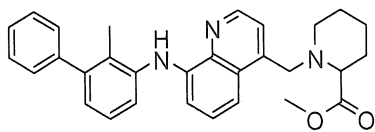
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 1, Bước 5, với 8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]quinolin-4-carbaldehyt (Bước 1) thay thế cho 8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]quinolin-3-carbaldehyt. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng hệ HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho $C_{25}H_{26}N_3O$ (M+H)⁺: m/z = 384,2; Phát hiện 384,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,13 (s, 2H), 8,94 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,73 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,60 – 7,43 (m, 4H), 7,44 – 7,23 (m, 4H), 7,10 – 6,99 (m, 2H), 5,32 (brs, 1H), 4,73 (m, 2H), 3,76 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,15 (s, 3H).

Ví dụ 8

Axit 1-({8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]quinolin-4-yl)methyl}piperidin-2-carboxylic



Bước 1: methyl 1-((8-(2-methylbiphenyl-3-ylamino)quinolin-4-yl)methyl) piperidin-2-carboxylat



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 3, Bước 1, với 8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]quinolin-4-carbaldehyt (Ví dụ 7, Bước 1) thay thế cho 8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-3-carbaldehyt. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS được tính cho $C_{30}H_{32}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 466,2; Phát hiện 466,2.

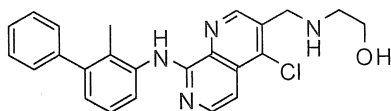
Bước 2: axit 1-({8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]quinolin-4-yl)methyl} piperidin-2-carboxylic

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 3, Bước 2, với methyl 1-((8-(2-methylbiphenyl-3-ylamino)quinolin-4-

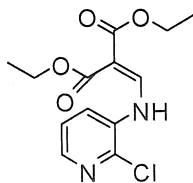
yl)methyl)piperidin-2-carboxylat (Bước 1) thay thế cho methyl 1-((8-(2-methylbiphenyl-3-ylamino)-1,7-naphtyridin-3-yl)methyl)piperidin-2-carboxylat. Tinh chế sản phẩm thô bằng hệ HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho $C_{29}H_{30}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 452,2; Phát hiện 452,3. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,93 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,0, 7,8 Hz, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 4H), 7,40 – 7,30 (m, 4H), 7,11 (dd, *J* = 15,2, 7,8 Hz, 2H), 5,14 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,16 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,25 – 3,13 (m, 1H), 2,42 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,02 – 1,62 (m, 6H).

Ví dụ 9

2-[(4-clo-8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-3-yl)methyl]amino]etanol

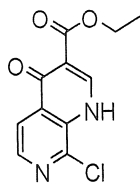


Bước 1: diethyl {[2-(clopyridin-3-yl)amino]metylen}malonat



Trộn 3-Amino-2-clopyridin (*Aldrich*, cat#A46900: 5,71 g, 44,4 mmol) và diethyl este của axit (etoxymetylen)propandioic, (*Alfa Aesar*, cat#A13776: 9,013 mL, 44,6 mmol) trong một lọ nhỏ có thanh khuấy và gia nhiệt ở 120 °C trong 5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và rửa bằng các hexan để tạo ra hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu be. LC-MS được tính cho $C_{13}H_{16}ClN_2O_4$ (M+H)⁺: m/z = 299,1; Phát hiện 299,1.

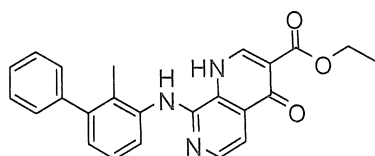
Bước 2: etyl 8-clo-4-oxo-1,4-dihydro-1,7-naphtyridin-3-carboxylat



Nạp diethyl {[2-(clopyridin-3-yl)amino]metylen}malonat (6,39 g, 21,4 mmol), và diphenyl ete (*Aldrich*, cat#240834: 102 mL) vào bình cầu ba cổ có thanh khuấy. Khử khí cho hỗn hợp này trong 10 phút bằng cách sục nitơ qua dung dịch này. Sau đó lắp bộ

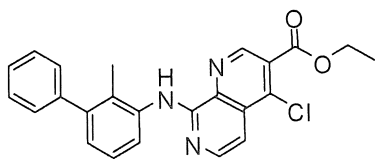
ngưng tụ hồi lưu Vigreux và đầu dò nhiệt độ và gia nhiệt nhiệt độ bên trong phản ứng đến 240-250 °C trong 1 giờ. Sau đó để phản ứng nguội, và thêm các hexan vào để kết tủa sản phẩm. Sau đó lọc hỗn hợp này và rửa kết tủa bằng các hexan. Làm khô hơn nữa chất rắn bằng cách sử dụng chân không cao và sản phẩm được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS được tính cho $C_{11}H_{10}ClN_2O_3$ (M+H)⁺: m/z = 253,0; Phát hiện 253,1.

Bước 3: ethyl 8-(2-methylbiphenyl-3-ylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-1,7-naphthyridin-3-carboxylat



Cho 2-methylbiphenyl-3-amin (Ví dụ 1, Bước 1: 0,457 g, 2,49 mmol), ethyl 8-clo-4-hydroxy-1,7-naphthyridin-3-carboxylat (630 mg, 2,5 mmol), xesi cacbonat (2,44 g, 7,48 mmol), chất tiền xúc tác Brettphos-Pd-G3 (Aldrich, cat#761605: 339 mg, 0,374 mmol), sau đó là rượu tert-butyl (21 mL) vào lọ nhỏ. Phun nitơ vào hỗn hợp này trong 2 phút, sau đó bịt kín và gia nhiệt ở 100 °C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp này và rửa chất rắn bằng ethyl axetat. Cô dịch lọc trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột (MeOH 0 → 20% /DCM). LC-MS được tính cho $C_{24}H_{22}N_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 400,2; Phát hiện 400,2.

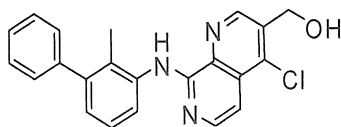
Bước 4: ethyl 4-clo-8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphthyridin-3-carboxylat



Nạp ethyl 8-(2-methylbiphenyl-3-ylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-1,7-naphthyridin-3-carboxylat (0,480 g, 1,20 mmol), và phosphoryl clorua (13 mL, 140 mmol) vào bình cầu được lắp thanh khuấy và bộ ngưng tụ hồi lưu Vigreux. Khuấy hỗn hợp này ở 110 °C trong 1 giờ. Cô hỗn hợp này trong chân không và phosphoryl clorua còn lại được làm lạnh đột ngột bằng đá và thêm từ từ dung dịch natri bicacbonat bão hòa vào. Thêm DCM vào hỗn hợp này, và tách các lớp. Chiết tiếp lớp nước bằng DCM, và làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên natri sulfate, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký

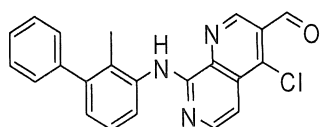
cột (EtOAc 0 → 40% /các hexan). LC-MS được tính cho $C_{24}H_{21}ClN_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 418,1; Phát hiện 418,2.

Bước 5: {4-clo-8-[(2-metylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-3-yl}metanol



Thêm từng giọt lithi tetrahydroaluminat 1,0 M trong THF (1,32 mL, 1,32 mmol) ở -78 °C vào dung dịch có chứa etyl 4-clo-8-[(2-metylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-3-carboxylat (0,550 g, 1,32 mmol) trong tetrahydrofuran (13,8 mL, 1,70E2 mmol). Sau khi thêm, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này trong 30 phút. Cần thận làm lạnh đột ngột bằng cách bổ sung dung dịch nước amoni clorua, sau đó thêm muối Rochelle bão hòa chứa nước vào và khuấy trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp này với EtOAc, và tách các lớp. Chiết tiếp lớp nước bằng EtOAc, và làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không. Chất rắn thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo ở dạng hỗn hợp của hợp chất nêu tại đề mục và aldehyt tương ứng. LC-MS được tính cho $C_{22}H_{19}ClN_3O$ (M+H)⁺: m/z = 376,1; Phát hiện 376,2.

Bước 6: 4-clo-8-[(2-metylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-3-carbaldehyt



Cho Dess-Martin periodinan (549,8 mg, 1,296 mmol) vào dung dịch có chứa {4-clo-8-[(2-metylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-3-yl}metanol (464,0 mg, 1,234 mmol) trong metylen clorua (11 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở 0 °C. Làm lạnh đột ngột ở nhiệt độ này bằng cách bổ sung dung dịch nước natri thiosulfat bão hòa, và tách các lớp. Chiết tiếp lớp nước bằng metylen clorua. Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng natri bicarbonat, nước, và nước muối và làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế căn thô bằng phương pháp sắc ký bằng cách sử dụng đệm silica gel (tỷ lệ EtOAc/các hexan là 0 → 1:1). LC-MS được tính cho $C_{22}H_{17}ClN_3O$ (M+H)⁺: m/z = 374,1; Phát hiện 374,2.

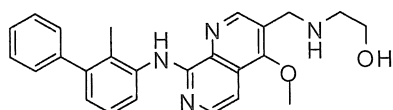
Bước 7: 2-[({4-clo-8-[(2-metylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-3-yl}metyl)amino]etanol

Khuấy hỗn hợp gồm 4-clo-8-[(2-metylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-3-

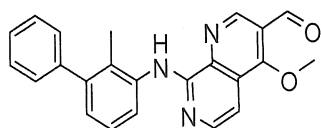
carbaldehyt (0,008 g, 0,02 mmol) và etanolamin (*Aldrich, cat#398136*: 3,87 μL , 0,0642 mmol) trong metylen clorua (0,2 mL) và N,N-diisopropyletylamin (22,4 μL , 0,128 mmol) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Thêm cẩn thận từng phần natri triaxetoxymorhydrua (0,0136 g, 0,0642 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Quan sát imin bằng cách sử dụng LC-MS (pH = 10, nước+ NH_4OH), và thêm natri borohydrua (4,05 mg, 0,107 mmol) và vài giọt metanol vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, sau đó pha loãng với metanol và tinh chế bằng hệ HPLC điều chế (pH = 2, nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_4\text{O}$ (M+H)⁺: m/z = 419,2; Phát hiện 419,1.

Ví dụ 10

2-[(4-metoxi-8-[(2-metylbihihenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-3-yl)metyl]amino]etanol



Bước 1: 4-metoxi-8-[(2-metylbihihenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-3-carbaldehyt



Trộn 4-clo-8-[(2-metylbihihenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-3-carbaldehyt (*Ví dụ 9, Bước 6*: 20,0 mg, 0,0535 mmol), metanol (1,0 mL), và kali cacbonat (8,87 mg, 0,0642 mmol) trong lọ nhỏ và gia nhiệt ở 60 °C trong khi khuấy trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp này etyl axetat, lọc, và cô trong chân không. Cặn màu vàng thu được được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS được tính cho $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$ (M+H)⁺: m/z = 370,1; Phát hiện 370,2.

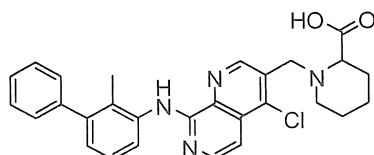
Bước 2: 2-[(4-metoxi-8-[(2-metylbihihenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-3-yl)metyl]amino]etanol

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 9, Bước 7* với 4-metoxi-8-[(2-metylbihihenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-3-carbaldehyt thay thế cho 4-clo-8-[(2-metylbihihenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-3-carbaldehyt. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng hệ HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được

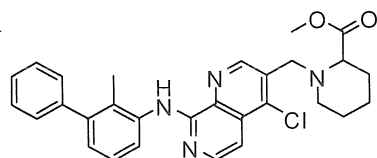
tính cho $C_{25}H_{27}N_4O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 415,2$; Phát hiện 415,2.

Ví dụ 11

Axit 1-({4-clo-8-[(2-metylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-3-yl}metyl)piperidin-2-carboxylic



Bước 1: metyl 1-({4-clo-8-[(2-metylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-3-yl}metyl)piperidin-2-carboxylat



Khuấy hỗn hợp gồm 4-clo-8-[(2-metylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-3-carbaldehyt (*Ví dụ 9, Bước 6*: 0,020 g, 0,053 mmol) và metyl piperidin-2-carboxylat hydroclorua (*Aldrich, cat#391204*: 28,8 mg, 0,160 mmol) trong metylen clorua (0,4 mL) và N,N-diisopropyletylamin (55,9 μ L, 0,321 mmol) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Thêm cẩn thận từng phần natri triaxetoxiborohydrua (0,0340 g, 0,160 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Quan sát imin tạo thành bằng hệ LC-MS (pH = 10, nước+ NH_4OH) và thêm vài giọt metanol và natri tetrahydroborat (10,1 mg, 0,267 mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ, sau đó làm lạnh đột ngột bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa vào. Tách lớp hữu cơ và chiết tiếp lớp nước bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại. Làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và cô trong chân không. Cặn thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS được tính cho $C_{29}H_{30}ClN_4O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 501,2$; Phát hiện 501,2.

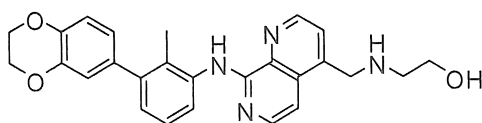
Bước 2: 1-({4-clo-8-[(2-metylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-3-yl}metyl)piperidin-2-carboxylic axit

Thêm lithi hydroxit (12,81 mg, 0,5350 mmol), metanol (0,5 mL), THF (0,5 mL), và nước (0,5 mL) vào lọ nhỏ được nạp metyl 1-({4-clo-8-[(2-metylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-3-yl}metyl)piperidin-2-carboxylat (26,8 mg, 0,0535 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 60 °C trong khi khuấy trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong

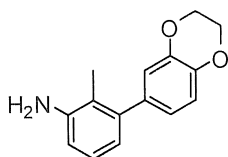
phòng, axit hóa hỗn hợp này bằng cách sử dụng dung dịch HCl 1N trong nước, pha loãng bằng metanol, và tinh chế bằng hệ HPLC điều chế (pH = 2, nước+TFA) để tạo ra hợp chất mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho $C_{28}H_{28}ClN_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 487,2; Phát hiện 487,2.

Ví dụ 12

2-{[(8-{[3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-methylphenyl]amino}-1,7-naphthyridin-4-yl)methyl]amino}ethanol

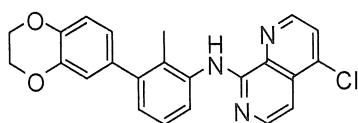


Bước 1: 3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-metylanilin



Khử khí cho hỗn hợp gồm 3-brom-2-metylanilin (*Aldrich*, cat#530018: 1,00 mL, 8,12 mmol), axit 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylboronic (*Combi-Blocks*, cat#BB-8311: 1,9 g, 10. mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) được tạo phức với diclometan (1:1) (*Aldrich*, cat#379670: 0,05 g, 0,06 mmol) và kali cacbonat (2,72 g, 19,7 mmol) trong 1,4-dioxan (41,2 mL) và nước (20 mL) và nạp lại nitơ ba lần. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp này và khuấy ở 110 °C trong 1,5 giờ. Làm lạnh đột ngột bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, và chiết bằng etyl axetat (3x10 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận tạo thành bằng bằng sắc ký cột (EtOAc 0 → 30%/các hexan). LC-MS được tính cho $C_{15}H_{16}NO_2$ (M+H)⁺: m/z = 242,1; Phát hiện 242,2.

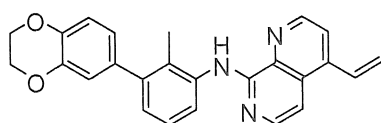
Bước 2: 4-clo-N-[3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-metylphenyl]-1,7-naphtyridin-8-amin



Thêm 3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-metylanilin (0,263 g, 1,09 mmol), 4,8-diclo-1,7-naphtyridin (*Synthonix*, cat#D7291: 180 mg, 0,91 mmol), và axetonitril

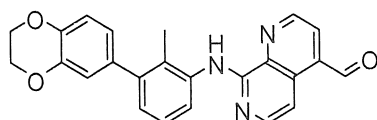
(10,0 mL) vào lọ nhỏ. Gia nhiệt phản ứng đến 100 °C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, thêm xesi cacbonat (0,296 g, 0,910 mmol) vào và sau đó làm hồi lưu hỗn hợp này trong 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp này etyl axetat, lọc, và cô trong chân không. LC-MS được tính cho $C_{23}H_{19}ClN_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 404,1; Phát hiện 404,1.

Bước 3: N-[3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-metylphenyl]-4-vinyl-1,7-naphtyridin-8-amin



Khử khí hỗn hợp gồm N-[3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-metylphenyl]-4-vinyl-1,7-naphtyridin-8-amin (0,370 g, 0,936 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (*Aldrich*, cat#633348: 1,59 mL, 9,36 mmol), natri cacbonat (0,198 g, 1,87 mmol) và [1,1'-bis(di-xyclohexylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (*Aldrich*, cat#701998: 7,1 mg, 0,0094 mmol) trong rượu tert-butyl (6,73 mL) và nước (6 mL) và bịt kín. Khuấy hỗn hợp này ở 110 °C trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng sau đó chiết bằng etyl axetat (3x 20 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS được tính cho $C_{25}H_{22}N_3O_2$ (M+1)⁺: m/z = 396,2; Phát hiện 396,2.

Bước 4: 8-{[3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-metylphenyl]amino}-1,7-naphtyridin-4-carbaldehyt



Nạp N-[3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-metylphenyl]-4-vinyl-1,7-naphtyridin-8-amin (370. mg, 0,936 mmol), 1,4-dioxan (20. mL), thanh khuấy và nước (20. mL) vào bình cầu. Thêm huyền phù này vào hỗn hợp 4% khối lượng/khối lượng chứa osmi tetraoxit trong nước (0,89 mL, 0,14 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5 phút sau đó thêm natri periodat (2001 mg, 9,356 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, làm lạnh đột ngột bằng dung dịch natri thiosulfat bão hòa trong nước. Sau đó chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (2 X 10 mL), và tách các lớp hữu cơ đã được gộp lại

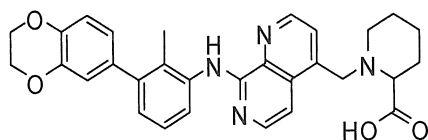
bằng, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và cô trong chân không. Tinh chế cận thô bằng sắc ký cột (EtOAc $0 \rightarrow 60\%$ /các hexan). LC-MS được tính cho $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 398,1$; Phát hiện 398,2.

Bước 5: 2-[(8-{[3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-methylphenyl]amino}-1,7-naphtyridin-4-yl)methyl]amino}etanol

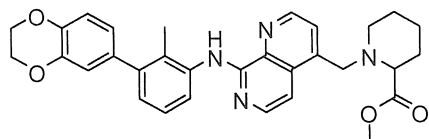
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 9, Bước 7 với 8-{[3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-methylphenyl]amino}-1,7-naphtyridin-4-carbaldehyt thay thế cho 4-clo-8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-3-carbaldehyt. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng hệ HPLC điều chế ($\text{pH} = 2$, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 443,2$; Phát hiện 443,3.

Ví dụ 13

Axit 1-[(8-{[3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-methylphenyl]amino}-1,7-naphtyridin-4-yl)methyl]piperidin-2-carboxylic



Bước 1: methyl 1-((8-(3-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-2-methylphenylamino)-1,7-naphtyridin-4-yl)methyl)piperidin-2-carboxylat



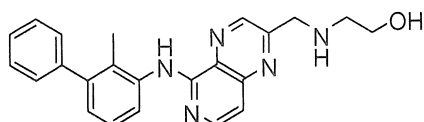
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 11, Bước 1 với 8-{[3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-methylphenyl]amino}-1,7-naphtyridin-4-carbaldehyt (Ví dụ 12, Bước 4) thay thế cho 4-clo-8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-3-carbaldehyt. Hợp chất thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS được tính cho $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 525,2$; Phát hiện 525,2.

Bước 2: Axit 1-[(8-{[3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-methylphenyl]amino}-1,7-naphtyridin-4-yl)methyl]piperidin-2-carboxylic

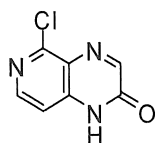
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 11, Bước 2* với methyl 1-((8-(3-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-2-methylphenylamino)-1,7-naphtyridin-4-yl)methyl)piperidin-2-carboxylat thay thế cho methyl 1-((4-clo-8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphtyridin-3-yl)methyl) piperidin-2-carboxylat. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng hệ HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho $C_{30}H_{31}N_4O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z = 511,2$; Phát hiện 511,3.

Ví dụ 14

2-[(5-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]pyrido[3,4-b]pyrazin-2-yl)methyl]amino]etanol

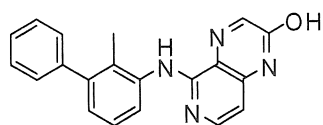


Bước 1: 5-clopyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-on



Gia nhiệt huyền phù chứa 2-clopyridin-3,4-diamin (*Aldrich, cat#736376*: 0,5 g, 3 mmol) và etyl glyoxylat (tỷ lệ khối lượng/thể tích là 1:1 trong toluen, *Alfa Aesar, cat#L19207*: 0,73 mL, 3,6 mmol) trong etanol (5,0 mL) ở 90 °C qua đêm. Sau đó làm nguội hỗn hợp này ở -20 °C trong 2 ngày. Lọc kết tủa, rửa bằng etanol lạnh, thu gom, và sản phẩm được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS được tính cho $C_7H_5ClN_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 182,0$; Phát hiện 182,1.

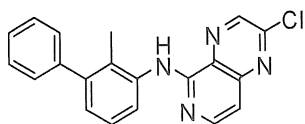
Bước 2: 5-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]pyrido[3,4-b]pyrazin-2-ol



Gia nhiệt hỗn hợp được khử khí chứa 2-methylbiphenyl-3-amin (*Ví dụ 1, Bước 1*: 0,020 g, 0,11 mmol), 5-clopyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-on (0,020 g, 0,11 mmol), xesi cacbonat (0,107 g, 0,327 mmol) và chất tiền xúc tác Brettphos Pd G3 (*Aldrich, cat#761605*: 7,9 mg, 0,0087 mmol) trong rượu tert-butyl (0,3 mL) ở 100 °C trong 2 giờ.

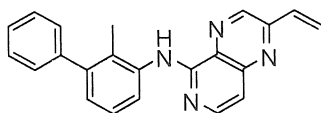
Thêm hydro clorua 1,0 M trong nước vào cho đến khi độ pH là ~ 5. Sau khi khuấy qua đêm, lọc kết tủa, và làm khô chất rắn và sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS được tính cho $C_{20}H_{17}N_4O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 329,1$; Phát hiện 329,2.

Bước 3: 2-clo-N-(2-metylbiphenyl-3-yl)pyrido[3,4-b]pyrazin-5-amin



Gia nhiệt hỗn hợp gồm 5-[(2-metylbiphenyl-3-yl)amino]pyrido[3,4-b]pyrazin-2-ol (0,25 g, 0,76 mmol) trong phosphoryl clorua (2,5 mL, 27 mmol) ở 120 °C trong lọ nhỏ được bịt kín trong 1,5 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng và cô trong chân không. Hòa tan cạn màu đen tạo thành trong 1,2-dicloetan và làm nguội đến 0 °C. Thêm dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa vào và khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Lọc kết tủa và rửa dịch lọc bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô. Sau đó nghiền chất rắn màu đen với tert-butyl methyl ete (3 mL), và lọc kết tủa tạo thành và rửa để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu nâu sẫm. Sau đó tinh chế dịch lọc bằng cách sử dụng sắc ký cột (EtOAc 0 → 30% /các hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu nâu sẫm. LC-MS được tính cho $C_{20}H_{16}ClN_4$ ($M+H$)⁺: $m/z = 347,1$; Phát hiện 347,1.

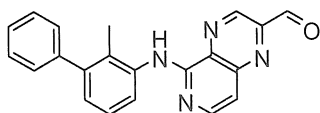
Bước 4: N-(2-metylbiphenyl-3-yl)-2-vinylpyrido[3,4-b]pyrazin-5-amin



Làm hồi lưu hỗn hợp được khử khí chứa 2-clo-N-(2-metylbiphenyl-3-yl)pyrido[3,4-b]pyrazin-5-amin (0,25 g, 0,72 mmol), dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin - (2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi (1:1) (*Aldrich*, cat#741825: 0,063 g, 0,080 mmol), kali phosphat (0,47 g, 2,2 mmol) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (*Aldrich*, cat#663348: 0,18 mL, 1,1 mmol) trong 1,4-dioxan (2,5 mL) và nước (0,8 mL) ở 120 °C trong 2,5 giờ. Làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, và thêm etyl axetat và nước vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ, và lọc kết tủa và rửa. Rửa dịch lọc hữu cơ này bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Tinh chế cạn thô bằng cách sử dụng hệ sắc ký

nhanh (EtOAc 0 → 30%/các hexan) để tạo ra hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu da cam. LC-MS được tính cho $C_{22}H_{19}N_4$ (M+H)⁺: m/z = 339,2; Phát hiện 339,2.

Bước 5: 5-[(2-metylbi-phenyl-3-yl)amino]pyrido[3,4-b]pyrazin-2-carbaldehyt



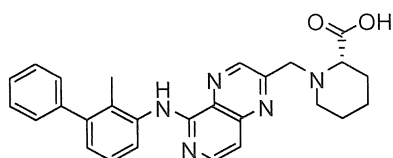
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 12, Bước 4 với N-(2-metylbi-phenyl-3-yl)-2-vinylpyrido[3,4-b]pyrazin-5-amin thay thế cho N-[3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-metylphenyl]-4-vinyl-1,7-naphthyridin-8-amin. Hợp chất thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS được tính cho $C_{21}H_{17}N_4O_2$ (M+H₂O)⁺: m/z = 359,1; Phát hiện 359,2.

Bước 6: 2-[(5-[(2-metylbi-phenyl-3-yl)amino]pyrido[3,4-b]pyrazin-2-yl)metyl]amino]etanol

Thêm etanolamin (*Aldrich, cat#398136*: 10,0 μ L, 0,166 mmol) và axit axetic (10,0 μ L, 0,176 mmol) vào dung dịch có chứa 5-[(2-metylbi-phenyl-3-yl)amino]pyrido[3,4-b]pyrazin-2-carbaldehyt (3,0 mg, 0,0088 mmol) trong metylen clorua (1 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, sau đó thêm natri triaxetoxiborohydrua (31 mg, 0,15 mmol) vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Thêm nước và dung dịch NaHCO₃ bão hòa vào. Tách các lớp và cô lớp hữu cơ và hòa tan trong THF/MeOH. Tinh chế sản phẩm mong muốn bằng hệ HPLC điều chế (pH = 10, nước+NH₄OH, sau đó tinh chế lần thứ hai bằng cách sử dụng pH = 2, nước+TFA) để tạo ra hợp chất này ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho $C_{23}H_{24}N_5O$ (M+H)⁺: m/z = 386,2; Phát hiện 386,2.

Ví dụ 15

axit (2S)-1-({5-[(2-metylbi-phenyl-3-yl)amino]pyrido[3,4-b]pyrazin-2-yl)metyl}piperidin-2-carboxylic

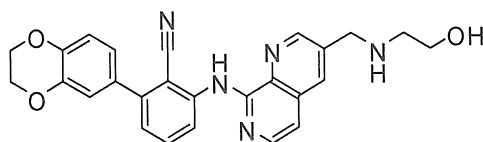


Khuấy huyền phù chứa 5-[(2-metylbi-phenyl-3-yl)amino]pyrido[3,4-b]pyrazin-2-carbaldehyt (Ví dụ 14, Bước 5: 0,022 g, 0,065 mmol), axit (2S)-piperidin-2-carboxylic

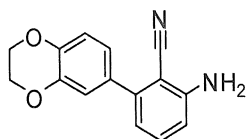
(*Alfa Aesar*, cat#L15373: 15 mg, 0,12 mmol) và axit axetic (10,0 μ L, 0,176 mmol) trong metanol (1 mL) và tetrahydrofuran (1 mL) trong 2 phút. Thêm natri xyanoborohydrua (9,0 mg, 0,14 mmol) vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp này metanol và tinh chế bằng hệ HPLC điều chế (pH = 10, nước+ NH_4OH , sau đó tinh chế lần thứ hai bằng cách sử dụng pH = 2, nước+TFA) để tạo ra hợp chất mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 454,2; Phát hiện 454,3.

Ví dụ 16

2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-6-[(3-[(2-hydroxyetyl)amino]metyl]-1,7-naphtyridin-8-yl)amino]benzonitril

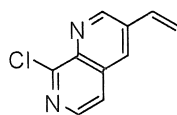


Bước 1: 2-amino-6-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)benzonitril



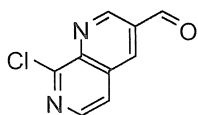
Khử khí hỗn hợp gồm 2-amino-6-bromobenzonitril (*Combi-blocks*, cat#SS-7081: 3,0 g, 15 mmol), axit 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylboronic (*Combi-Blocks*, cat#BB-8311: 3,6 g, 20. mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), phức với diclometan (1:1) (*Aldrich*, cat#379670: 0,1 g, 0,1 mmol) và kali cacbonat (5,11 g, 36,9 mmol) trong 1,4-dioxan (77 mL) và nước (30 mL) và nạp lại nitơ ba lần. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp này và khuấy ở 120 °C trong 1,5 giờ. Làm lạnh đột ngột bằng cách bổ sung dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, và chiết bằng etyl axetat (3x 10 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm. Chất rắn màu được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS được tính cho $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 253,1; Phát hiện 253,2.

Bước 2: 8-clo-3-vinyl-1,7-naphtyridin



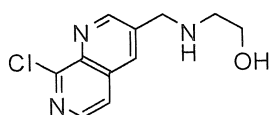
Khử khí hỗn hợp gồm 3-brom-8-clo-1,7-naphtyridin (*PharmaBlock*, cat#PBLJ2743: 0,200 g, 0,821 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (*Aldrich*, cat#663348: 153 μ L, 0,904 mmol), natri cacbonat (0,174 g, 1,64 mmol) và [1,1'-bis(di-xyclohexylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (*Aldrich*, cat#701998: 6,2 mg, 0,0082 mmol) trong rượu tert-butyl (5,91 mL) và nước (6 mL) và bịt kín. Khuấy hỗn hợp này ở 110°C trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng sau đó chiết bằng etyl axetat (3x 20 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS được tính cho $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 191,0; Phát hiện 191,0.

Bước 3: 8-clo-1,7-naphtyridin-3-carbaldehyt



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho Ví dụ 12, Bước 4 với 8-clo-3-vinyl-1,7-naphtyridin thay thế cho N-[3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-metylphenyl]-4-vinyl-1,7-naphtyridin-8-amin. Hợp chất thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS được tính cho $\text{C}_9\text{H}_6\text{ClN}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 193,0; Phát hiện 192,9.

Bước 4: 2-{[(8-clo-1,7-naphtyridin-3-yl)metyl]amino}etanol



Khuấy hỗn hợp gồm 8-clo-1,7-naphtyridin-3-carbaldehyt (0,160 g, 0,831 mmol) và etanolamin (*Aldrich*, cat#398136: 251 μ L, 4,15 mmol) trong metylen clorua (6 mL) và N,N-diisopropyletylamin (868 μ L, 4,98 mmol) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Thêm cẩn thận từng phần natri triaxetoxyborohydrua (0,528 g, 2,49 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó thêm cẩn thận natri tetrahydroborat (157 mg, 4,15 mmol) và metanol (1 mL) vào hỗn hợp này và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm trong môi trường khí nitơ. Làm lạnh đột ngột bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước. Sau đó chiết hỗn hợp này bằng hỗn hợp clorofom/rượu isopropyl tỷ lệ 3:1. Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, sau đó cô trong chân không. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột (metanol 0 $\rightarrow$ 50% /DCM) và nhận

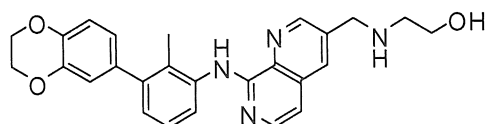
được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhợt. LC-MS được tính cho $C_{11}H_{13}ClN_3O$ $(M+H)^+$: $m/z = 238,1$; Phát hiện 238,1.

Bước 5: 2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-6-[(3-[(2-hydroxyethyl)amino]methyl)-1,7-naphtyridin-8-yl]amino]benzonitril

Thêm 2-amino-6-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)benzonitril (0,0106 g, 0,0421 mmol), 2-[(8-clo-1,7-naphtyridin-3-yl)methyl]amino}etanol (10,00 mg, 0,04207 mmol), xesi cacbonat (0,0274 g, 0,0841 mmol), 1,4-dioxan (1 mL), (9,9-dimetyl-9H-xanten-4,5-diyl)bis(diphenylphosphin) (*Aldrich*, cat#526460: 4,9 mg, 0,0084 mmol), và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (*Aldrich*, cat#328774: 4,4 mg, 0,0042 mmol) vào lọ nhỏ. Phun nitơ vào hỗn hợp này trong 20 giây, sau đó bịt kín lọ nhỏ này và gia nhiệt đến 110 °C trong 2 giờ trong khi khuấy. Làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng metanol, và tinh chế bằng hệ HPLC điều chế (pH = 2, nước+TFA) để tạo ra hợp chất này ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho $C_{26}H_{24}N_5O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 454,2$; Phát hiện 454,2.

Ví dụ 17

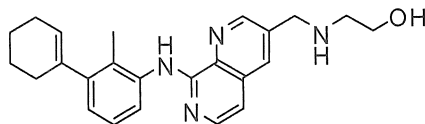
2-[(8-[(3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-metylphenyl]amino)-1,7-naphtyridin-3-yl)methyl]amino}etanol



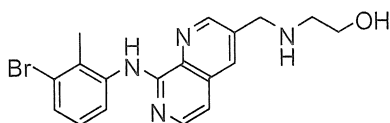
Thêm 3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-metylanilin (*Ví dụ 12*, *Bước 1*: 0,0102 g, 0,0421 mmol), 2-[(8-clo-1,7-naphtyridin-3-yl)methyl]amino}etanol (*Ví dụ 16*, *Bước 4*: 10,00 mg, 0,04207 mmol), xesi cacbonat (0,0274 g, 0,0841 mmol), 1,4-dioxan (1,00 mL), (9,9-dimetyl-9H-xanten-4,5-diyl)bis(diphenylphosphin) (*Aldrich*, cat#526460: 4,9 mg, 0,0084 mmol), và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (*Aldrich*, cat#328774: 4,4 mg, 0,0042 mmol) vào lọ nhỏ. Phun nitơ vào hỗn hợp này trong 20 giây và bịt kín lọ nhỏ này và gia nhiệt đến 110 °C trong khi khuấy trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng, pha loãng bằng metanol, sau đó tinh chế bằng hệ HPLC điều chế (pH = 2, nước+TFA) để tạo ra hợp chất này ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho $C_{26}H_{27}N_4O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 443,2$; Phát hiện 443,2.

Ví dụ 18

2-[(8-[(3-cyclohex-1-en-1-yl-2-methylphenyl)amino]-1,7-naphthyridin-3-yl)methyl]amino]etanol



Bước 1: 2-[(8-[(3-brom-2-metylphenyl)amino]-1,7-naphtyridin-3-yl)metyl]amino]etanol



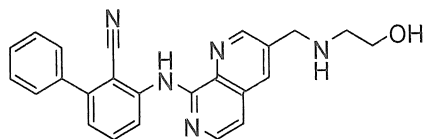
Thêm 3-brom-2-metylanilin (*Aldrich*, cat#530018: 29,5 μL , 0,240 mmol), 2-[(8-clo-1,7-naphtyridin-3-yl)metyl]amino]etanol (*Ví dụ 16*, *Bước 4*: 57,00 mg, 0,2398 mmol), rượu tert-butyl (1,1 mL) và hydro clorua 4,0 M trong dioxan (59,0 μL , 0,236 mmol) vào lọ nhỏ vi sóng. Chiếu xạ hỗn hợp phản ứng đến 100 °C trong 1 giờ trong lò vi sóng. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp này trong chân không, và tinh chế hợp chất mong muốn bằng sắc ký cột (metanol 0 $\rightarrow$ 50% /DCM). LC-MS được tính cho $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrN}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 387,1; Phát hiện 387,1.

Bước 2: 2-[(8-[(3-cyclohex-1-en-1-yl-2-metylphenyl)amino]-1,7-naphtyridin-3-yl)metyl]amino]etanol

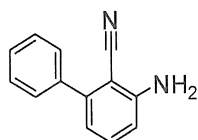
Khử khí hỗn hợp gồm 2-[(8-[(3-brom-2-metylphenyl)amino]-1,7-naphtyridin-3-yl)metyl]amino]etanol (0,0150 g, 0,0387 mmol), 2-cyclohex-1-en-1-yl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (*Aldrich*, cat#650277: 0,0242 g, 0,116 mmol), natri cacbonat (0,00821 g, 0,0775 mmol) và [1,1'-bis(di-cyclohexylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (*Aldrich*, cat#701998: 0,29 mg, 0,00039 mmol) trong rượu tert-butyl (0,279 mL) và nước (0,3 mL) và bịt kín. Khuấy hỗn hợp này ở 90°C trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng, pha loãng bằng metanol, sau đó tinh chế bằng hệ HPLC điều chế (pH = 10, nước+ NH_4OH). LC-MS được tính cho $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 389,2; Phát hiện 389,3.

Ví dụ 19

3-[(3-[(2-hydroxyetyl)amino]metyl]-1,7-naphtyridin-8-yl)amino]biphenyl-2-cacbonitril



Bước 1: 3-aminobiphenyl-2-cacbonitril



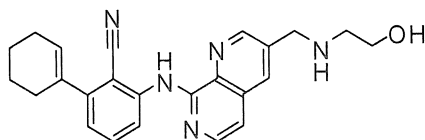
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 16, Bước 1* với axit phenylboronic (Aldrich, cat#P20009) thay thế cho axit 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylboronic. Tinh chế hợp chất thô bằng cách sử dụng sắc ký cột (EtOAc 0 → 50%/các hexan). LC-MS được tính cho $C_{13}H_{11}N_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 195,1; Phát hiện 195,2.

Bước 2: 3-[(3-{[(2-hydroxyetyl)amino]metyl}-1,7-naphtyridin-8-yl)amino]biphenyl-2-cacbonitril

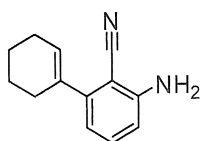
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 16, Bước 5* với 3-aminobiphenyl-2-cacbonitril thay thế cho 2-amino-6-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)benzonitril. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng cách sử dụng hệ HPLC điều chế (pH = 2, nước+TFA) để tạo ra hợp chất này ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho $C_{24}H_{22}N_5O$ ($M+H$)⁺: m/z = 396,2; Phát hiện 396,3.

Ví dụ 20

2-xyclohex-1-en-1-yl-6-[(3-{[(2-hydroxyetyl)amino]metyl}-1,7-naphtyridin-8-yl)amino]benzonitril



Bước 1: 2-amino-6-xyclohex-1-en-1-ylbenzonitril



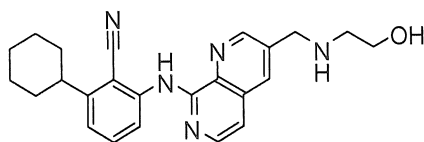
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 16, Bước 1* với 2-xyclohex-1-en-1-yl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (Aldrich, cat#650277) thay thế cho axit 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylboronic. Tinh chế hợp chất thô bằng cách sử dụng sắc ký cột (EtOAc 0 → 50% /các hexan). LC-MS được tính cho $C_{13}H_{15}N_2$ (M+H)⁺: m/z = 199,1; Phát hiện 199,1.

Bước 2: 2-xyclohex-1-en-1-yl-6-[(3-[(2-hydroxyetyl)amino]metyl]-1,7-naphtyridin-8-yl)amino]benzonitril

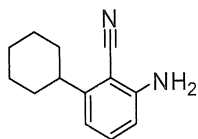
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 16, Bước 5* với 2-amino-6-xyclohex-1-en-1-ylbenzonitril thay thế cho 2-amino-6-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)benzonitril. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng cách sử dụng hệ HPLC điều chế (pH = 2, nước+TFA) để tạo ra hợp chất này ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho $C_{24}H_{26}N_5O$ (M+H)⁺: m/z = 400,2; Phát hiện 400,3.

Ví dụ 21

2-xyclohexyl-6-[(3-[(2-hydroxyetyl)amino]metyl]-1,7-naphtyridin-8-yl)amino]benzonitril



Bước 1: 2-amino-6-xyclohexylbenzonitril



Khuấy hỗn hợp gồm 2-amino-6-xyclohex-1-en-1-ylbenzonitril (*Ví dụ 20, Bước 1*: 100 mg, 0,5 mmol) và paladi 10% trên cacbon (53 mg, 0,050 mmol) trong metanol (5 mL) trong môi trường khí hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Xelit và cô dịch lọc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS được tính cho $C_{13}H_{17}N_2$ (M+H)⁺: m/z = 201,1; Phát hiện 201,2.

Bước 2: 2-xyclohexyl-6-[(3-[(2-hydroxyetyl)amino]metyl]-1,7-naphtyridin-8-yl)amino]benzonitril

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 16, Bước 5* với 2-amino-6-xyclohexylbenzonitril thay thế cho 2-amino-6-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)benzonitril. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng cách sử dụng hệ HPLC điều chế (pH = 2, nước+TFA) để tạo ra hợp chất này ở dạng muối TFA. LC-MS được tính cho $C_{24}H_{28}N_5O$ (M+H)⁺: m/z = 402,2; Phát hiện 402,3.

Ví dụ A. Thử nghiệm liên kết huỳnh quang phân giải theo thời gian đồng nhất của PD-1/PD-L1 (HTRF)

Các thử nghiệm được tiến hành trong đĩa polystyren 384 giếng màu đen tiêu chuẩn với thể tích cuối là 20 μ L. Đầu tiên, các chất ức chế được pha loãng theo dãy trong DMSO và sau đó được thêm vào các giếng của đĩa trước khi bổ sung các thành phần phản ứng khác. Nồng độ cuối cùng của DMSO trong thử nghiệm này là 1%. Các thử nghiệm được tiến hành ở 25 °C trong dung dịch đệm PBS (pH 7,4) với Tween-20 0,05% và BSA 0,1%. Protein PD-L1 tái tổ hợp của người (19-238) với thẻ His ở đầu cùng C được mua từ hãng AcroBiosystems (PD1-H5229). Protein PD-1 tái tổ hợp của người (25-167) với thẻ Fc tại đầu cuối C cũng được mua từ hãng AcroBiosystems (PD1-H5257). Các protein PD-L1 và PD-1 được pha loãng trong chất đệm thử nghiệm và 10 μ L dung dịch được thêm vào các giếng của đĩa. Các đĩa được ly tâm và các protein được ủ trước với các chất ức chế trong 40 phút. Sau khi ủ, thêm 10 μ L chất đệm phát hiện HTRF cùng với kháng thể kháng IgG của người được đánh dấu bằng Europi cryptat (PerkinElmer-AD0212), đặc hiệu đối với kháng thể Fc và kháng thể kháng His được liên hợp với SureLight®-Allophycocyanin (APC, PerkinElmer-AD0059H). Sau khi ly tâm, đĩa được ủ ở 25 °C trong 60 phút trước khi đọc trên đầu đọc đĩa PHERAstar FS (tỷ lệ 665nm/620nm). Nồng độ cuối trong thử nghiệm là PD1 - 3 nM, PD-L1 10 nM, europi kháng thể kháng IgG người 1 nM và kháng thể kháng His-Allophycocyanin 20 nM. Việc xác định IC₅₀ được thực hiện bằng cách chỉnh hợp đường cong của hoạt tính đối chứng theo phần trăm so với logarit của nồng độ chất ức chế bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism 5.0.

Các hợp chất theo sáng chế, như được minh họa trong phần Các ví dụ thực hiện sáng chế, cho thấy các giá trị IC₅₀ nằm trong các khoảng sau: + = IC₅₀ ≤ 10 nM; ++ = 10 nM < IC₅₀ ≤ 100 nM; +++ = 100 nM < IC₅₀ ≤ 1000 nM.

Dữ liệu thu được đối với các hợp chất ví dụ bằng cách sử dụng thử nghiệm liên kết huỳnh quang phân giải theo thời gian đồng nhất của PD 1/PD-L1 (HTRF) được mô tả trong Ví dụ A được đưa ra trong Bảng 1.

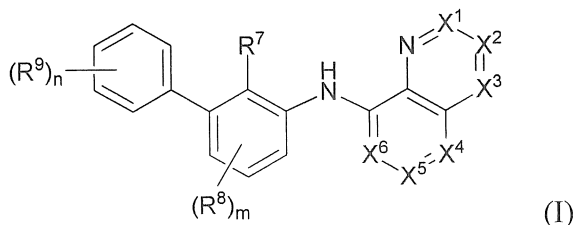
Bảng 1

Ví dụ	PD-1/PD-L1 HTRF IC ₅₀ (nM)
1	++
2	+
3	++
4	++
5	+
6	++
7	++
8	++
9	++
10	+
11	++
12	+
13	++
14	+
15	++
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
21	++

Các sửa đổi khác nhau của sáng chế, ngoài những sửa đổi được mô tả trong bản mô tả này, sẽ dễ được nhận biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này từ phần mô tả trên đây. Những sửa đổi như vậy cũng được dự định nằm trong phạm vi của yêu cầu bảo hộ dưới đây. Mỗi tài liệu tham khảo, bao gồm nhưng không giới hạn ở tất cả các bằng sáng chế, đơn đăng ký sáng chế và các ấn phẩm 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):



hoặc muối được dung hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó:

X^1 là CR^1 ;

X^2 là CR^2 ;

X^3 là CR^3 ;

X^4 là CR^4 ;

X^5 là CR^5 ;

X^6 là N;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , và R^9 mỗi nhóm này độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NHR^a , NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- của R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , và R^9 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b ;

R^7 là C_{1-4} alkyl, halo, CN, OH, xyclopropyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ alkyl, $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, OR^{11} , $NHOR^{11}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)NR^{11}R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $OC(O)R^{11}$, $OC(O)NR^{11}R^{11}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{11}$, $C(=NR^{11})R^{11}$, $C(=NR^{11})NR^{11}R^{11}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{11}$,

$\text{NR}^{11}\text{S(O)}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{11}\text{S(O)}_2\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{11}\text{S(O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $\text{S(O)}\text{R}^{11}$, $\text{S(O)}\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{11}$, và $\text{S(O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, trong đó mỗi nhóm R^{11} độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm halo, OH, CN hoặc OCH_3 ;

mỗi nhóm R^8 độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, halo, CN, OH, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, NH_2 , $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ alkyl, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$, OR^{10} , NHOR^{10} , $\text{C(O)}\text{R}^{10}$, $\text{C(O)}\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$, $\text{C(O)}\text{OR}^{10}$, $\text{OC(O)}\text{R}^{10}$, $\text{OC(O)}\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$, $\text{NR}^{10}\text{C(O)}\text{R}^{10}$, $\text{NR}^{10}\text{C(O)}\text{OR}^{10}$, $\text{NR}^{10}\text{C(O)}\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$, $\text{C(=NR}^{10})\text{R}^{10}$, $\text{C(=NR}^{10})\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$, $\text{NR}^{10}\text{C(=NR}^{10})\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$, $\text{NR}^{10}\text{S(O)}\text{R}^{10}$, $\text{NR}^{10}\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$, $\text{NR}^{10}\text{S(O)}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$, $\text{S(O)}\text{R}^{10}$, $\text{S(O)}\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$, và $\text{S(O)}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$, trong đó mỗi nhóm R^{10} độc lập là H hoặc C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ halo, OH, CN và C_{1-4} alkoxy và trong đó C_{1-4} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{2-4} alkenyl và C_{2-4} alkynyl của R^8 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, OH, CN, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} alkoxy;

hoặc hai nhóm thế R^9 kề nhau cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng phenyl ngưng tụ, vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có từ 5 đến 7 cạnh, vòng heteroaryl ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh hoặc vòng C_{3-10} xycloalkyl ngưng tụ, trong đó vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có từ 5 đến 7 cạnh và vòng heteroaryl ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh mỗi vòng này có từ 1-4 nguyên tử khác loại là thành phần trên vòng được chọn từ N, O và S và trong đó vòng phenyl ngưng tụ, vòng heteroxycloalkyl ngưng tụ có từ 5 đến 7 cạnh, vòng heteroaryl ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh và vòng C_{3-10} xycloalkyl ngưng tụ mỗi vòng này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^9 được chọn một cách độc lập;

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

mỗi nhóm R^d độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, phenyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, CN, NH_2 , NHOR^e , OR^e , SR^e , $\text{C(O)}\text{R}^e$, $\text{C(O)}\text{NR}^e\text{R}^e$, $\text{C(O)}\text{OR}^e$, $\text{OC(O)}\text{R}^e$, $\text{OC(O)}\text{NR}^e\text{R}^e$, NHR^e , NR^eR^e , $\text{NR}^e\text{C(O)}\text{R}^e$, $\text{NR}^e\text{C(O)}\text{NR}^e\text{R}^e$, $\text{NR}^e\text{C(O)}\text{OR}^e$, $\text{C(=NR}^e)\text{NR}^e\text{R}^e$, $\text{NR}^e\text{C(=NR}^e)\text{NR}^e\text{R}^e$,

$S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, và $S(O)_2NR^eR^e$, trong đó C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh của R^d mỗi nhóm này tùy ý được thế tiếp bằng 1-3 nhóm thế R^a được chọn một cách độc lập;

mỗi nhóm thế R^b độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, OH, NH_2 , NO_2 , $NHOR^e$, OR^e , SR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, $C(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$, NHR^e , NR^eR^e , $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $NR^eS(O)R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$ và $S(O)_2NR^eR^e$; trong đó C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- của R^b mỗi nhóm này tùy ý được thế tiếp bằng 1-3 nhóm thế R^d được chọn một cách độc lập;

mỗi nhóm R^c độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- của R^c mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế R^f độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, halo, CN, $NHOR^g$, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NHR^g , NR^gR^g , $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $C(=NR^g)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, và $S(O)_2NR^gR^g$; trong đó C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4}

alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- của R^f mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế Rⁿ độc lập được chọn từ C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, halo, CN, R^o, NHOR^o, OR^o, SR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NHR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)NR^oR^o, NR^oC(O)OR^o, C(=NR^o)NR^oR^o, NR^oC(=NR^o)NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, và S(O)₂NR^oR^o;

mỗi nhóm R^g độc lập được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- của R^g mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm thế R^p được chọn một cách độc lập;

hoặc hai nhóm thế R^a bất kỳ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^h độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, heteroaryl có 5-6 cạnh, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, halo, CN, ORⁱ, SRⁱ, NHORⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NHRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ, và S(O)₂NRⁱRⁱ, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, heteroaryl có 5-6 cạnh, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4-7 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- của R^h mỗi nhóm này tùy ý còn được thế tiếp bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^j độc lập được chọn từ C₃₋₆ xycloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, CN, NHOR^k, OR^k, SR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NHR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)NR^kR^k, NR^kC(O)OR^k, C(=NR^k)NR^kR^k, NR^kC(=NR^k)NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, và S(O)₂NR^kR^k; hoặc hai nhóm R^h được gắn với cùng một nguyên tử cacbon của heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo

thành C₃₋₆ xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh có 1-2 nguyên tử khác loại là thành phần trên vòng được chọn từ O, N và S;

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

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

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

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

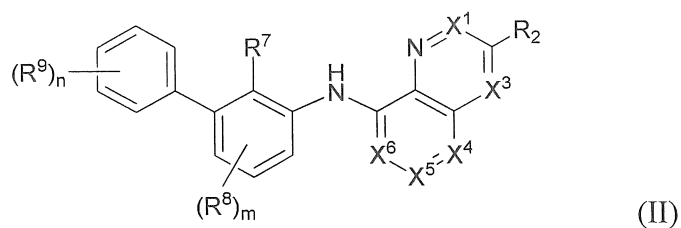
mỗi nhóm R^e, Rⁱ, R^k, R^o hoặc R^p độc lập được chọn từ H, C₁₋₄ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, C₁₋₄ haloalkyl, C₂₋₄ alkenyl, và C₂₋₄ alkynyl, trong đó C₁₋₄ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, C₂₋₄ alkenyl, và C₂₋₄ alkynyl của R^e, Rⁱ, R^k, R^o hoặc R^p mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^q;

mỗi nhóm R^q độc lập được chọn từ OH, CN, -COOH, NH₂, halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, phenyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C₃₋₆ xycloalkyl, NHR¹², NR¹²R¹², và C₁₋₄ haloalkoxy, trong đó C₁₋₄ alkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có từ 4-6 cạnh và heteroaryl có 5-6 cạnh của R^q mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, OH, CN, -COOH, NH₂, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₃₋₁₀ xycloalkyl và heteroxycloalkyl có 4, 5, hoặc 6 cạnh và mỗi nhóm R¹² độc lập là C₁₋₆ alkyl;

chỉ số dưới dòng n là số nguyên là 1, 2, 3, 4 hoặc 5; và

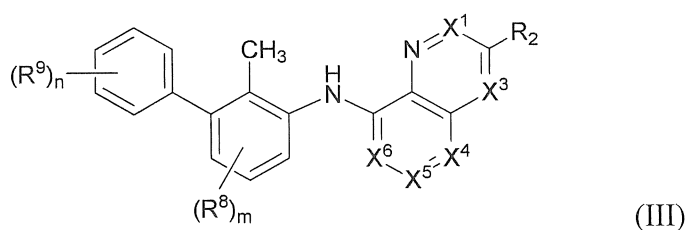
chỉ số dưới dòng m là số nguyên là 1, 2 hoặc 3.

2. Hợp chất theo điểm 1, có Công thức (II):



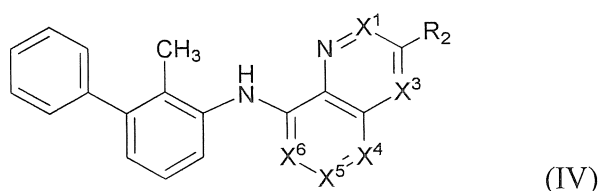
trong đó R^2 là halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NHR^a , NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- của R^2 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b , hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, có Công thức (III):



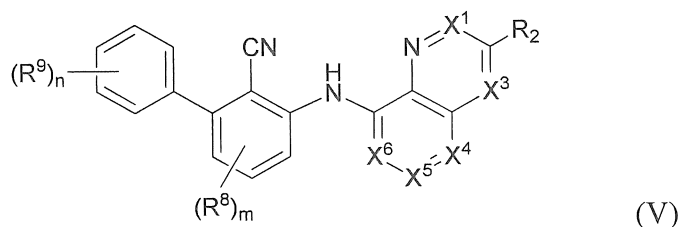
hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, có Công thức (IV):



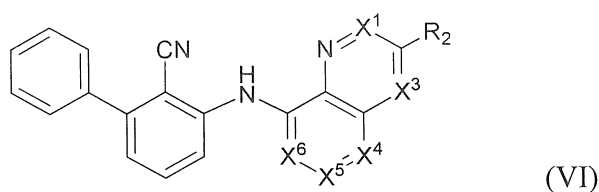
hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng.

5. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, có Công thức (V):



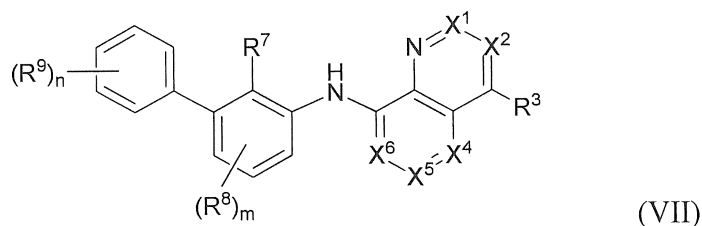
hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2 và 5, có Công thức (VI):



hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng.

7. Hợp chất theo điểm 1, có Công thức (VII):



trong đó R^3 là halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NHR^a , NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, và $S(O)_2NR^aR^a$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10}

aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- của R^3 mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^b , hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó R^1 , R^3 , R^4 , và R^5 mỗi nhóm này độc lập được chọn từ H, CN, C_{1-6} alkyl và halo.

9. Hợp chất theo điểm 7, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó R^1 , R^2 , R^4 , và R^5 mỗi nhóm này độc lập được chọn từ H, CN, C_{1-6} alkyl và halo.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó R^2 là $-CH_2-R^b$.

11. Hợp chất theo điểm 10, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó R^b là $-NR^cR^c$.

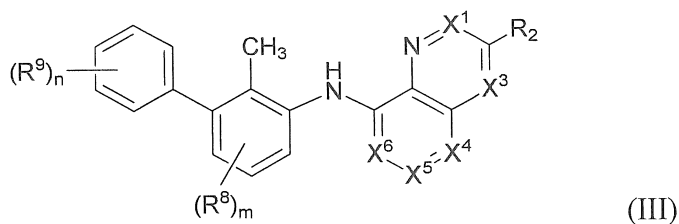
12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 và 9 đến 11, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó R^3 là $-CH_2-R^b$.

13. Hợp chất theo điểm 12, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó R^b là $-NR^cR^c$.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 và 10 đến 13 hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó R^2 là 2-hydroxyetylaminometyl, 2-carboxypiperidin-1-ylmetyl, (S)-2-carboxypiperidin-1-ylmetyl, (R)-2-carboxypiperidin-1-ylmetyl hoặc (3-xyanobenzyl)oxy.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 và 9 đến 14, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó R^3 là 2-hydroxyetylaminometyl, 2-carboxypiperidin-1-ylmetyl, (S)-2-carboxypiperidin-1-ylmetyl, (R)-2-carboxypiperidin-1-ylmetyl hoặc (3-xyanobenzyl)oxy.

16. Hợp chất theo điểm 1, có Công thức (III):



hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng; trong đó:

X^1 là CR^1 , X^3 là CR^3 , X^5 là CR^5 và X^6 là N;

Mỗi R^1 , R^3 , R^4 , và R^5 độc lập được chọn từ H, CN, C_{1-6} alkyl và halo;

R^2 là $-CH_2-R^b$; và

R^b là $-NR^cR^c$.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

2-[(8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphthyridin-3-yl)methyl]amino]etanol;

axit 1-[(8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphthyridin-3-yl)methyl]piperidin-2-carboxylic;

axit 1-[(8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphthyridin-4-yl)methyl]piperidin-2-carboxylic; và

2-[(8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphthyridin-4-yl)methyl]amino]etanol;

hoặc muối được dụng của chúng.

18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

2-[(4-clo-8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphthyridin-3-yl)methyl]amino]etanol;

2-[(4-metoxo-8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphthyridin-3-yl)methyl]amino]etanol;

axit 1-[(4-clo-8-[(2-methylbiphenyl-3-yl)amino]-1,7-naphthyridin-3-yl)methyl]piperidin-2-carboxylic;

2-[(8-[(3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-methylphenyl]amino)-1,7-naphthyridin-4-yl)methyl]amino]etanol;

axit 1-[(8-[(3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-methylphenyl]amino)-1,7-naphthyridin-4-yl)methyl]piperidin-2-carboxylic;

2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-6-[(3-{[(2-hydroxyetyl)amino]metyl}-1,7-naphtyridin-8-yl)amino]benzonitril;

2-{[(8-{[3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-metylphenyl]amino}-1,7-naphtyridin-3-yl)metyl]amino}etanol;

2-[(8-{[3-(xyclohex-1-en-1-yl-2-metylphenyl)amino]-1,7-naphtyridin-3-yl)metyl]amino]etanol;

3-[(3-{[(2-hydroxyetyl)amino]metyl}-1,7-naphtyridin-8-yl)amino]biphenyl-2-cacbonitril;

2-xyclohex-1-en-1-yl-6-[(3-{[(2-hydroxyetyl)amino]metyl}-1,7-naphtyridin-8-yl)amino]benzonitril; và

2-xyclohexyl-6-[(3-{[(2-hydroxyetyl)amino]metyl}-1,7-naphtyridin-8-yl)amino]benzonitril;

hoặc muối được dụng của chúng.

19. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc hợp chất theo điểm 17 hoặc 18, hoặc muối được dụng của chúng, và tá dược hoặc chất mang được dụng.