



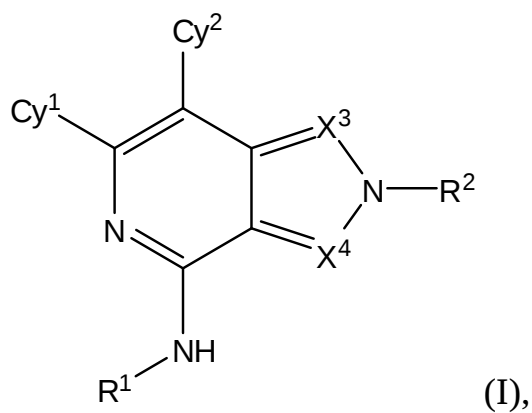
- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ 1-0047382
(51)^{2020.01} C07D 471/04; A61P 37/00; A61K (13) B
31/437; A61P 35/00
-

- (21) 1-2021-05248 (22) 28/01/2020
(86) PCT/US2020/015294 28/01/2020 (87) WO2020/159905 06/08/2020
(30) 62/798,180 29/01/2019 US
(45) 25/06/2025 447 (43) 25/02/2022 407A
(73) INCYTE CORPORATION (US)
1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, United States of America
(72) HUANG, Taisheng (CN); WANG, Xiaozhao (CN).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
-

- (54) HỢP CHẤT PYRAZOLOPYRIDIN VÀ TRIAZOLOPYRIDIN LÀM CHẤT ỨC
CHẾ A2A/A2B VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CÁC HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-05248

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



hoặc các muối dược dụng của chúng, các chất này điều biến hoạt tính của các thụ thể adenosin, như các kiểu phụ thụ thể A2A và A2B, và hữu ích trong việc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính của các thụ thể adenosin, bao gồm, ví dụ, bệnh ung thư, các bệnh viêm, bệnh tim mạch và bệnh thoái hóa thần kinh. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất các dị vòng ngưng tụ và các dẫn xuất của các dị vòng này điều biến hoạt tính của các thụ thể adenosin, như các kiểu phụ A2A và A2B, và hữu ích trong việc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính của các thụ thể adenosin bao gồm, ví dụ, ung thư, các bệnh viêm, bệnh tim mạch, và các bệnh thoái hóa thần kinh.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Adenosin là phân tử tín hiệu ngoại bào có thể điều biến các phản ứng miễn dịch thông qua nhiều loại tế bào miễn dịch. Adenosin lần đầu tiên được công nhận là chất điều hòa sinh lý của trương lực mạch vành bởi Drury và Szent-György (Sachdeva, S. và Gupta, M. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2013, 21, 245–253), tuy nhiên phải đến năm 1970 Sattin và Rall chứng minh rằng adenosin điều hòa chức năng tế bào thông qua sự chiếm giữ của các thụ thể cụ thể trên bề mặt tế bào (Sattin, A., và Rall, T.W., 1970. *Mol. Pharmacol.* 6, 13–23; Hasko, G., và đồng tác giả, 2007, *Pharmacol. Ther.* 113, 264–275).

Adenosin đóng vai trò quan trọng trong nhiều chức năng sinh lý khác nhau. Adenosin tham gia vào quá trình tổng hợp axit nucleic và khi liên kết với ba nhóm photphat, nó tạo thành ATP, thành phần không thể thiếu của hệ năng lượng tế bào. Adenosin có thể được tạo ra bởi sự phân hủy enzym của ATP ngoại bào, hoặc cũng có thể được giải phóng từ các tế bào thần kinh và tế bào thần kinh đệm bị tổn thương bằng cách đi qua màng sinh chất bị tổn thương (Tautenhahn, M. và đồng tác giả *Neuropharmacology*, 2012, 62, 1756–1766). Adenosin tạo ra các tác dụng dược lý khác nhau, cả ở ngoại vi và hệ thần kinh trung ương (CNS), thông qua tác động lên các thụ thể cụ thể nằm trên màng tế bào (Matsumoto, T. và đồng tác giả *Pharmacol. Res.*, 2012, 65, 81–90). Các con đường thay thế để tạo adenosin ngoại bào đã được mô tả. Những con đường này bao gồm việc sản xuất adenosin từ nicotinamid dinucleotit (NAD) thay vì ATP nhờ hoạt động phối hợp của CD38, CD203a và CD73. Việc sản xuất adenosin không phụ thuộc vào CD73 cũng có thể xảy ra bởi các phosphat khác như phosphatase kiềm hoặc phosphatase đặc hiệu đối với tuyến tiền liệt.

Có bốn kiểu phụ được biết đến của thụ thể adenosin ở người bao gồm thụ thể A1, A2A, A2B và A3. A1 và A2A là các thụ thể có ái lực cao, trong khi A2B và A3 là các thụ thể có ái lực thấp. Adenosin và các chất chủ vận của nó có thể hoạt động thông qua một

hoặc nhiều thụ thể này và có thể điều biến hoạt tính của adenylat cyclaza, enzym này chịu trách nhiệm làm tăng AMP vòng (cAMP). Các thụ thể khác nhau có tác dụng kích thích và ức chế khác nhau đối với enzym này. Nồng độ cAMP nội bào tăng lên có thể ức chế hoạt tính của các tế bào miễn dịch và viêm (Livingston, M. và đồng tác giả, *Inflamm. Res.*, 2004, 53, 171–178).

Thụ thể adenosin A2A có thể truyền tín hiệu ở ngoại vi và CNS, với các chất chủ vận được phát hiện là thuốc kháng viêm và chất đối kháng được phát hiện cho các bệnh thoái hóa thần kinh (Carlsson, J. và đồng tác giả, *J. Med. Chem.*, 2010, 53, 3748–3755). Ở hầu hết các loại tế bào, kiểu phụ A2A ức chế các mức canxi nội bào trong khi A2B lại tăng cường các mức này. Nói chung thụ thể A2A dường như ức chế phản ứng viêm từ các tế bào miễn dịch (Borrmann, T. và đồng tác giả, *J. Med. Chem.*, 2009, 52 (13), 3994–4006).

Các thụ thể A2B được biểu hiện nhiều trong đường tiêu hóa, bàng quang, phổi và trên các tế bào mast (Antonioli, L. và đồng tác giả, *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842–857). Thụ thể A2B, mặc dù có cấu trúc liên quan chặt chẽ đến thụ thể A2A và có thể hoạt hóa adenylat cyclaza nhưng về mặt chức năng lại khác nhau. Kiểu phụ này được cho rằng có thể sử dụng các hệ dẫn truyền tín hiệu khác ngoài adenylat cyclaza (Livingston, M. và đồng tác giả, *Inflamm. Res.*, 2004, 53, 171–178). Trong số tất cả các thụ thể adenosin, thụ thể adenosin A2B là thụ thể có ái lực thấp được cho là nằm dưới các điều kiện sinh lý và được hoạt hóa khi các mức adenosin ngoại bào tăng (Ryzhov, S. và đồng tác giả *Neoplasia*, 2008, 10, 987–995). Việc hoạt hóa thụ thể adenosin A2B có thể kích thích adenylat cyclaza và phospholipaza C thông qua việc hoạt hóa lần lượt các protein Gs và Gq. Sự ghép cặp với các protein kinaza được hoạt hóa bởi tác nhân phân bào cũng đã được mô tả (Borrmann, T. và đồng tác giả, *J. Med. Chem.*, 2009, 52 (13), 3994–4006).

Trong hệ miễn dịch, sự tham gia của tín hiệu adenosin có thể là cơ chế điều hòa quan trọng mà bảo vệ các mô chống lại các phản ứng miễn dịch quá mức. Adenosin có thể điều biến tiêu cực các phản ứng miễn dịch thông qua nhiều loại tế bào miễn dịch, bao gồm tế bào T, tế bào giết tự nhiên, đại thực bào, tế bào đuôi gai, tế bào mast và tế bào ức chế có nguồn gốc từ tủy (Allard, B. và đồng tác giả *Current Opinion in Pharmacology*, 2016, 29, 7–16).

Trong các khối u, con đường này bị xâm chiếm bởi môi trường vi mô của khối u và loại bỏ khả năng chống khối u của hệ miễn dịch, thúc đẩy sự tiến triển của ung thư. Trong

môi trường vi khối u, adenosin chủ yếu được tạo ra từ ATP ngoại bào bởi CD39 và CD73. Nhiều loại tế bào có thể tạo ra adenosin bằng cách biểu hiện CD39 và CD73. Đây là trường hợp của tế bào khối u, tế bào hiệu ứng T, tế bào điều hòa T, đại thực bào liên quan đến khối u, tế bào ức chế có nguồn gốc từ dòng tủy (MDSC), tế bào nội mô, nguyên bào sợi liên quan đến ung thư (CAF) và tế bào gốc/mô đệm (MSC). Tình trạng thiếu oxy, viêm và các tín hiệu ức chế miễn dịch khác trong môi trường vi mô khối u có thể gây ra sự biểu hiện của CD39, CD73 và sản xuất adenosin sau đó. Kết quả là mức adenosin trong khối u rắn cao bất thường so với điều kiện sinh lý bình thường.

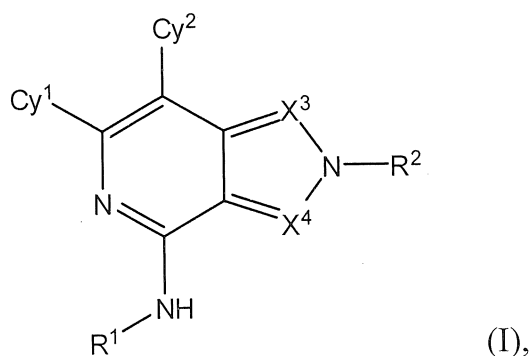
A2A hầu hết được biểu hiện trên các tế bào có nguồn gốc bạch huyết, bao gồm tế bào hiệu ứng T, tế bào điều hòa T và tế bào giết tự nhiên. Việc phong bế thụ thể A2A có thể ngăn chặn các tín hiệu ức chế miễn dịch dòng dưới làm bất hoạt tạm thời các tế bào T. Các thụ thể A2B chủ yếu được biểu hiện trên các tế bào có nguồn gốc bạch cầu đơn nhân bao gồm tế bào đuôi gai, đại thực bào liên kết với khối u, tế bào ức chế có nguồn gốc từ tủy (MDSC) và các tế bào gốc/mô đệm (MSC). Việc phong bế thụ thể A2B trong các mô hình tiền lâm sàng có thể ngăn chặn sự phát triển của khối u, phong bế sự di căn và làm tăng sự trình diện của các kháng nguyên khối u.

Về mặt profin an toàn của sự phong bế ADORA2A/ADORA2B (A2A/A2B), chuột làm bất hoạt (KO) thụ thể A2A và A2B đều sống sót, không có biểu hiện bất thường về tăng trưởng và có khả năng sinh sản (Allard, B. và đồng tác giả *Current Opinion in Pharmacology*, 2016, 29, 7–16). Chuột A2A KO có các mức các xytokin gây viêm tăng chỉ khi thử thách với LPS và không có bằng chứng về tình trạng viêm ở giá trị đường cơ sở (Antonioli, L. và đồng tác giả, *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857). Chuột A2B KO có số tiểu cầu, hồng cầu và bạch cầu bình thường nhưng tăng viêm ở giá trị đường cơ sở (TNF-alpha, IL-6) ở chuột A2B KO nguyên sơ (Antonioli, L. và đồng tác giả, *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857). Việc sản xuất quá mức TNF-alpha và IL-6 được phát hiện sau khi điều trị bằng LPS. Chuột A2B KO cũng cho thấy các phân tử kết dính mạch máu tăng lên mà làm trung gian phản ứng viêm cũng như kết dính/cuộn bạch cầu; tăng cường hoạt hóa tế bào mast; tăng nhạy cảm với phản vệ qua trung gian IgE và tăng rò rỉ mạch máu và dòng bạch cầu trung tính khi thiếu oxy (Antonioli, L. và đồng tác giả, *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857).

Tóm lại, vẫn cần phải phát triển các phối tử chọn lọc thụ thể adenosin mới, như cho các kiểu phụ A2A và A2B, để điều trị các bệnh như ung thư, bệnh viêm, bệnh tim mạch và bệnh thoái hóa thần kinh. Đơn sáng chế này hướng đến nhu cầu này và các nhu cầu khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến, ngoại trừ các đối tượng khác, các hợp chất có công thức (I):



hoặc các muối dược dụng của nó, trong đó các thành phần cấu thành được định nghĩa ở đây.

Sáng chế còn đề xuất các dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó và chất mang dược dụng.

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp ức chế hoạt động của thụ thể adenosin, bao gồm việc cho thụ thể này tiếp xúc với hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó.

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến biểu hiện bất thường của thụ thể adenosin, bao gồm việc sử dụng cho bệnh nhân này một lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có Công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó.

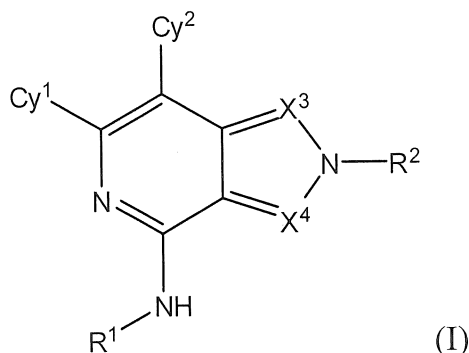
Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng trong phương pháp bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này.

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, để điều chế thuốc chữa bệnh để sử dụng theo phương pháp bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các hợp chất

Sáng chế đề cập đến, ngoại trừ các đối tượng khác, hợp chất có công thức (I):



hoặc muối được dùng của nó, trong đó:

X^3 là N hoặc CR^3 ;

X^4 là N hoặc CR^4 ;

Cy^1 được chọn từ C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, trong đó C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh của Cy^1 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 phần tử thể R^5 được chọn độc lập;

Cy^2 được chọn từ C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, trong đó C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh của Cy^2 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 phần tử thể R^6 được chọn độc lập;

R^1 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl của R^1 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thể R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl của R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , và R^{d1} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thể R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e1} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

mỗi nhóm R^{1A} độc lập được chọn từ OH, CN, halo, C_{1-3} alkyl, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-3} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, và di(C_{1-3} alkyl)amino;

R^2 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl- của R^2 mỗi nhóm tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 phần tử thể R^{2A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} 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 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl- của R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , và R^{d2} , mỗi nhóm tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 phần tử thể R^{2A} được chọn độc lập;

hoặc, nhóm bất kỳ trong số R^{c2} và R^{d2} , được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh này tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 phần tử thể R^{2A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e2} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl;

mỗi nhóm R^{2A} độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(=NR^{e21})R^{b21}$, $C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$,

$\text{NR}^{\text{c}21}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}21}\text{R}^{\text{d}21}$, $\text{NR}^{\text{c}21}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}21}$, $\text{NR}^{\text{c}21}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}21}$, $\text{NR}^{\text{c}21}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e}21})\text{R}^{\text{b}21}$, $\text{NR}^{\text{c}21}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}21}\text{R}^{\text{d}21}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}21}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}21}\text{R}^{\text{d}21}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}21}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}21}\text{R}^{\text{d}21}$, $\text{OS}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e}21})\text{R}^{\text{b}21}$, $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}21}$, SF_5 , $\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{f}21}\text{R}^{\text{g}21}$, $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{h}21})(\text{OR}^{\text{i}21})$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{h}21})(\text{OR}^{\text{i}21})$, và $\text{BR}^{\text{j}21}\text{R}^{\text{k}21}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl- của $\text{R}^{2\text{A}}$ mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 phần tử thế $\text{R}^{2\text{B}}$ được chọn độc lập;

mỗi nhóm $\text{R}^{\text{a}21}$, $\text{R}^{\text{b}21}$, $\text{R}^{\text{c}21}$ và $\text{R}^{\text{d}21}$ độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} 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 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl- của $\text{R}^{\text{a}21}$, $\text{R}^{\text{b}21}$, $\text{R}^{\text{c}21}$ và $\text{R}^{\text{d}21}$ mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 phần tử thế $\text{R}^{2\text{B}}$ được chọn độc lập;

hoặc, nhóm bất kỳ trong số $\text{R}^{\text{c}21}$ và $\text{R}^{\text{d}21}$, được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 phần tử thế $\text{R}^{2\text{B}}$ được chọn độc lập;

mỗi nhóm $\text{R}^{\text{e}21}$ độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl;

mỗi nhóm $\text{R}^{\text{f}21}$ và $\text{R}^{\text{g}21}$ độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-;

mỗi nhóm $\text{R}^{\text{h}21}$ và $\text{R}^{\text{i}21}$ độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-;

mỗi nhóm R^{j21} và R^{k21} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{j21} và R^{k21} được gắn vào cùng một nguyên tử B, cùng với nguyên tử B mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thể độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{2B} độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2 , OR^{a22} , SR^{a22} , $NHOR^{a22}$, $C(O)R^{b22}$, $C(O)NR^{c22}R^{d22}$, $C(O)NR^{c22}(OR^{a22})$, $C(O)OR^{a22}$, $OC(O)R^{b22}$, $OC(O)NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}C(O)R^{b22}$, $NR^{c22}C(O)OR^{a22}$, $NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}$, $C(=NR^{e22})R^{b22}$, $C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}C(=NR^{e22})R^{b22}$, $NR^{c22}S(O)NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}S(O)R^{b22}$, $NR^{c22}S(O)_2R^{b22}$, $NR^{c22}S(O)(=NR^{e22})R^{b22}$, $NR^{c22}S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$, $S(O)R^{b22}$, $S(O)NR^{c22}R^{d22}$, $S(O)_2R^{b22}$, $S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$, $OS(O)(=NR^{e22})R^{b22}$, $OS(O)_2R^{b22}$, SF_5 , $P(O)R^{f22}R^{g22}$, $OP(O)(OR^{h22})(OR^{i22})$, $P(O)(OR^{h22})(OR^{i22})$, và $BR^{j22}R^{k22}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl- của R^{2B} mỗi nhóm tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thể R^{2C} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a22} , R^{b22} , R^{c22} và R^{d22} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} 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 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl- của R^{a22} , R^{b22} , R^{c22} và R^{d22} mỗi nhóm tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thể R^{2C} được chọn độc lập;

hoặc, nhóm bất kỳ trong số R^{c22} và R^{d22} , được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh,

trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thể R^{2C} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e22} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl;

mỗi nhóm R^{f22} và R^{g22} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-;

mỗi nhóm R^{h22} và R^{i22} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-;

mỗi nhóm R^{j22} và R^{k22} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{j22} và R^{k22} được gắn vào cùng một nguyên tử B, cùng với nguyên tử B mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thể độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{2C} độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2 , OR^{a23} , SR^{a23} , $NHOR^{a23}$, $C(O)R^{b23}$, $C(O)NR^{c23}R^{d23}$, $C(O)NR^{c23}(OR^{a23})$, $C(O)OR^{a23}$, $OC(O)R^{b23}$, $OC(O)NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}C(O)R^{b23}$, $NR^{c23}C(O)OR^{a23}$, $NR^{c23}C(O)NR^{c23}R^{d23}$, $C(=NR^{e23})R^{b23}$, $C(=NR^{e23})NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}C(=NR^{e23})NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}C(=NR^{e23})R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}S(O)R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)_2R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)(=NR^{e23})R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$, $S(O)R^{b23}$, $S(O)NR^{c23}R^{d23}$, $S(O)_2R^{b23}$, $S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$, $OS(O)(=NR^{e23})R^{b23}$, $OS(O)_2R^{b23}$, SF_5 , $P(O)R^{f23}R^{g23}$, $OP(O)(OR^{h23})(OR^{i23})$, $P(O)(OR^{h23})(OR^{i23})$, và $BR^{j23}R^{k23}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và

(heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl- của R^{2C} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{2D} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a23}, R^{b23}, R^{c23} và R^{d23} 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 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl- của R^{a23}, R^{b23}, R^{c23} và R^{d23} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{2D} được chọn độc lập;

hoặc, nhóm bất kỳ trong số R^{c23} và R^{d23}, được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{2D} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e23} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkoxy, C₂₋₆ alkenyl, và C₂₋₆ alkynyl;

mỗi nhóm R^{f23} và R^{g23} độc lập được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkoxy, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-;

mỗi nhóm R^{h23} và Rⁱ²³ 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 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-;

mỗi nhóm R^{j23} và R^{k23} độc lập được chọn từ OH, C₁₋₆ alkoxy, và C₁₋₆ haloalkoxy;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{j23} và R^{k23} được gắn vào cùng một nguyên tử B, cùng với nguyên tử B mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl và C₁₋₆ haloalkyl;

mỗi nhóm R^{2D} độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2 , OR^{a24} , SR^{a24} , $NHOR^{a24}$, $C(O)R^{b24}$, $C(O)NR^{c24}R^{d24}$, $C(O)NR^{c24}(OR^{a24})$, $C(O)OR^{a24}$, $OC(O)R^{b24}$, $OC(O)NR^{c24}R^{d24}$, $NR^{c24}R^{d24}$, $NR^{c24}C(O)R^{b24}$, $NR^{c24}C(O)OR^{a24}$, $NR^{c24}C(O)NR^{c24}R^{d24}$, $C(=NR^{e24})R^{b24}$, $C(=NR^{e24})NR^{c24}R^{d24}$, $NR^{c24}C(=NR^{e24})NR^{c24}R^{d24}$, $NR^{c24}C(=NR^{e24})R^{b24}$, $NR^{c24}S(O)NR^{c24}R^{d24}$, $NR^{c24}S(O)R^{b24}$, $NR^{c24}S(O)_2R^{b24}$, $NR^{c24}S(O)(=NR^{e24})R^{b24}$, $NR^{c24}S(O)_2NR^{c24}R^{d24}$, $S(O)R^{b24}$, $S(O)NR^{c24}R^{d24}$, $S(O)_2R^{b24}$, $S(O)_2NR^{c24}R^{d24}$, $OS(O)(=NR^{e24})R^{b24}$, $OS(O)_2R^{b24}$, SF_5 , $P(O)R^{f24}R^{g24}$, $OP(O)(OR^{h24})(OR^{i24})$, $P(O)(OR^{h24})(OR^{i24})$, và $BR^{j24}R^{k24}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)- C_{1-6} alkyl- của R^{2D} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{2E} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a24} , R^{b24} , R^{c24} và R^{d24} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)- C_{1-6} alkyl- của R^{a24} , R^{b24} , R^{c24} và R^{d24} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{2E} được chọn độc lập;

hoặc, nhóm bất kỳ trong số R^{c24} và R^{d24} , được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{2E} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e24} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl;

mỗi nhóm R^{f24} và R^{g24} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh,

heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)- C_{1-6} alkyl-;

mỗi nhóm R^{h24} và R^{i24} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)- C_{1-6} alkyl-;

mỗi nhóm R^{j24} và R^{k24} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{j24} và R^{k24} được gắn vào cùng một nguyên tử B, cùng với nguyên tử B mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thể độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{2E} độc lập được chọn từ OH, NO_2 , CN, halo, C_{1-3} alkyl, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-3} haloalkyl, xyano- C_{1-3} alkyl, HO- C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy- C_{1-3} alkyl, C_{3-5} xycloalkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, di(C_{1-3} alkyl)amino, thio, C_{1-3} alkylthio, C_{1-3} alkylsulfinyl, C_{1-3} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-3} alkylcarbamyl, di(C_{1-3} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-3} alkylcarbonyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{1-3} alkylcarbonylamino, C_{1-3} alkoxycarbonylamino, C_{1-3} alkylcarbonyloxy, aminocarbonyloxy, C_{1-3} alkylaminocarbonyloxy, di(C_{1-3} alkyl)aminocarbonyloxy, C_{1-3} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-3} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-3} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-3} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-3} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-3} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-3} alkyl)aminocarbonylamino;

R^3 được chọn từ H, D, halo, OH, CN, NO_2 , C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, xyano- C_{1-3} alkyl, HO- C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy- C_{1-3} alkyl, C_{3-5} xycloalkyl, amino, C_{1-3} alkylamino, di(C_{1-3} alkyl)amino, thio, C_{1-3} alkylthio, C_{1-3} alkylsulfinyl, C_{1-3} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-3} alkylcarbamyl, di(C_{1-3} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-3} alkylcarbonyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{1-3} alkylcarbonylamino, C_{1-3} alkoxycarbonylamino, C_{1-3} alkylcarbonyloxy, aminocarbonyloxy, C_{1-3} alkylaminocarbonyloxy, di(C_{1-3} alkyl)aminocarbonyloxy, C_{1-3} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-3} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-3} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-3} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-3} alkyl)aminosulfonylamino,

aminocarbonylamino, C₁₋₃ alkylaminocarbonylamino, và di(C₁₋₃ alkyl)aminocarbonylamino;

R⁴ được chọn từ H, D, halo, OH, CN, NO₂, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, xyano-C₁₋₃ alkyl, HO-C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy-C₁₋₃ alkyl, C₃₋₅ xycloalkyl, amino, C₁₋₃ alkylamino, di(C₁₋₃ alkyl)amino, thio, C₁₋₃ alkylthio, C₁₋₃ alkylsulfinyl, C₁₋₃ alkylsulfonyl, carbamyl, C₁₋₃ alkylcarbamyl, di(C₁₋₃ alkyl)carbamyl, carboxy, C₁₋₃ alkylcarbonyl, C₁₋₄ alkoxycarbonyl, C₁₋₃ alkylcarbonylamino, C₁₋₃ alkoxycarbonylamino, C₁₋₃ alkylcarbonyloxy, aminocarbonyloxy, C₁₋₃ alkylaminocarbonyloxy, di(C₁₋₃ alkyl)aminocarbonyloxy, C₁₋₃ alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C₁₋₃ alkylaminosulfonyl, di(C₁₋₃ alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C₁₋₃ alkylaminosulfonylamino, di(C₁₋₃ alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C₁₋₃ alkylaminocarbonylamino, và di(C₁₋₃ alkyl)aminocarbonylamino;

mỗi nhóm R⁵ độc lập được chọn từ D, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, NHOR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)NR^{c5}(OR^{a5}), C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(=NR^{e5})R^{b5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}, NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}, OS(O)₂R^{b5}, SF₅, P(O)R^{f5}R^{g5}, OP(O)(OR^{h5})(ORⁱ⁵), P(O)(OR^{h5})(ORⁱ⁵), và BR^{j5}R^{k5}, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl- của R⁵ mỗi nhóm tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 phần tử thể R^{5A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} và R^{d5} 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 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, trong

đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl- của R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} và R^{d5} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập;

hoặc, nhóm bất kỳ trong số R^{c5} và R^{d5}, được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e5} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkoxy, C₂₋₆ alkenyl, và C₂₋₆ alkynyl;

mỗi nhóm R^{f5} và R^{g5} độc lập được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkoxy, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-;

mỗi nhóm R^{h5} và Rⁱ⁵ 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 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-;

mỗi nhóm R^{j5} và R^{k5} độc lập được chọn từ OH, C₁₋₆ alkoxy, và C₁₋₆ haloalkoxy;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{j5} và R^{k5} được gắn vào cùng một nguyên tử B, cùng với nguyên tử B mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl và C₁₋₆ haloalkyl;

mỗi nhóm R^{5A} độc lập được chọn từ OH, NO₂, CN, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, xyano-C₁₋₆ alkyl, HO-C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy-C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, amino, C₁₋₆ alkylamino, di(C₁₋₆ alkyl)amino, thio, C₁₋₆ alkylthio, C₁₋₆ alkylsulfinyl, C₁₋₆ alkylsulfonyl, carbamyl, C₁₋₆ alkylcarbamyl, di(C₁₋₆ alkyl)carbamyl, carboxy, C₁₋₆ alkylcarbonyl, C₁₋₆ alkoxycarbonyl, C₁₋₆ alkylcarbonylamino, C₁₋₆ alkoxycarbonylamino, C₁₋₆ alkylcarbonyloxy, aminocarbonyloxy, C₁₋₆ alkylaminocarbonyloxy, di(C₁₋₆ alkyl)aminocarbonyloxy, C₁₋₆

alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C₁₋₆ alkylaminosulfonyl, di(C₁₋₆ alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C₁₋₆ alkylaminosulfonylamino, di(C₁₋₆ alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C₁₋₆ alkylaminocarbonylamino, và di(C₁₋₆ alkyl)aminocarbonylamino;

mỗi nhóm R⁶ độc lập được chọn từ D, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, CN, NO₂, OR^{a6}, SR^{a6}, NHOR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)NR^{c6}(OR^{a6}), C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(=NR^{e6})R^{b6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}, NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}S(O)R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)(=NR^{e6})R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}, OS(O)₂R^{b6}, SF₆, P(O)R^{f6}R^{g6}, OP(O)(OR^{h6})(ORⁱ⁶), P(O)(OR^{h6})(ORⁱ⁶), và BR^{j6}R^{k6}, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl- của R⁶ mỗi nhóm tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 phần tử thể R^{6A} được chọn độc lập;

hoặc, hai nhóm R⁶ cùng nhau tạo thành nhóm oxo;

mỗi nhóm R^{a6}, R^{b6}, R^{c6} và R^{d6} 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 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl- của R^{a6}, R^{b6}, R^{c6} và R^{d6} mỗi nhóm tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 phần tử thể R^{6A} được chọn độc lập;

hoặc, nhóm bất kỳ trong số R^{c6} và R^{d6}, được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh,

trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 phần tử thế R^{6A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e6} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl;

mỗi nhóm R^{f6} và R^{g6} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-;

mỗi nhóm R^{h6} và R^{i6} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-;

mỗi nhóm R^{j6} và R^{k6} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{j6} và R^{k6} được gắn vào cùng một nguyên tử B, cùng với nguyên tử B mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl; và

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

Theo một số phương án, X^3 là N và X^4 là N.

Theo một số phương án, X^3 là CR^3 và X^4 là N.

Theo một số phương án, X^3 là N và X^4 là CR^4 .

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

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

Theo một số phương án, R^3 là H.

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

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

Theo một số phương án, R^4 là H.

Theo một số phương án, Cy^1 là C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl có 5-10 cạnh, trong đó C_{6-10} aryl và heteroaryl có 5-10 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^5 được chọn độc lập.

Theo một số phương án, Cy^1 là phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^5 được chọn độc lập; và

mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)NR^{c5}(OR^{a5})$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, và $OS(O)_2R^{b5}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl- của R^5 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập.

Theo một số phương án, Cy^1 là phenyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^5 được chọn độc lập; và

mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, và NO_2 .

Theo một số phương án, Cy^1 là xyanophenyl tùy ý được thế bằng flo.

Theo một số phương án, Cy^1 là xyanophenyl.

Theo một số phương án, Cy^1 là 3-benzonitril.

Theo một số phương án, Cy^1 là 3-(2-flobenzonitril).

Theo một số phương án, Cy^2 là heteroaryl có 5-10 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, trong đó heteroaryl có 5-10 cạnh và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^6 được chọn độc lập.

Theo một số phương án, Cy^2 là heteroaryl có 5-10 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, trong đó heteroaryl có 5-10 cạnh và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^6 được chọn độc lập; và

mỗi nhóm R^6 độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2 , OR^{a6} , SR^{a6} , $NHOR^{a6}$, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)NR^{c6}(OR^{a6})$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, và $OS(O)_2R^{b6}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl- của R^6 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{6A} được chọn độc lập,

hoặc, hai nhóm R^6 cùng nhau tạo thành nhóm oxo.

Theo một số phương án, Cy^2 là heteroaryl có 5-10 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, trong đó heteroaryl có 5-10 cạnh và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^6 được chọn độc lập; và

mỗi nhóm R^6 độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng OH,

hoặc, hai nhóm R^6 cùng nhau tạo thành nhóm oxo.

Theo một số phương án, Cy^2 được chọn từ pyrimidinyl, pyrazolyl, pyridinyl, dihydropyridinyl, oxazolyl, quinolinyl, và quionaxalinyl, trong đó pyrimidinyl, pyrazolyl, pyridinyl, dihydropyridinyl, oxazolyl, quinolinyl, và quionaxalinyl mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^6 được chọn độc lập; và

mỗi nhóm R^6 độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng OH,

hoặc, hai nhóm R^6 cùng nhau tạo thành nhóm oxo.

Theo một số phương án, Cy^2 được chọn từ pyrimidin-4-yl, 1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl, pyridin-4-yl, 1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-5-yl, 1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl, 3-metylpyridin-4-yl, 4-(hydroxymetyl)-2-metyloxazol-5-yl, 4-metyloxazol-5-yl, oxazol-5-yl, quinolin-6-yl, và quinoxalin-6-yl.

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

Theo một số phương án, R^1 là H.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl- mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{2A} được chọn độc lập.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl- mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{2A} được chọn độc lập; và

mỗi nhóm R^{2A} độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, và $S(O)_2R^{b21}$.

Theo một số phương án, R^2 là phenyl- C_{1-3} alkyl- hoặc (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-3} alkyl-, trong đó phenyl- C_{1-3} alkyl- và (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-3} alkyl- mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{2A} được chọn độc lập; và

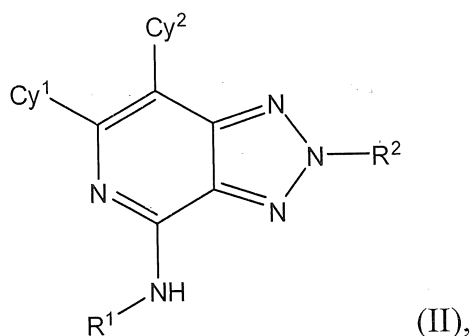
mỗi nhóm R^{2A} độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ benzyl, pyridinylmetyl, pyrazolylmetyl, và pyridinyletyl, trong đó benzyl, pyridinylmetyl, pyrazolylmetyl, và pyridinyletyl mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{2A} được chọn độc lập; và

mỗi nhóm R^{2A} độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl.

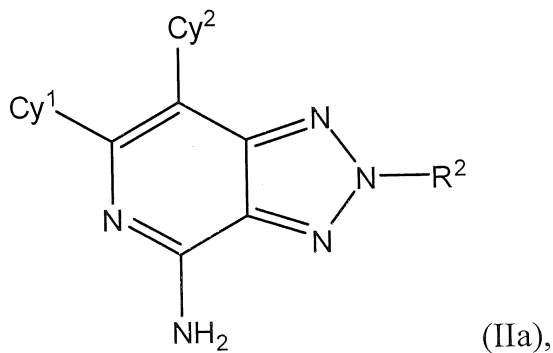
Theo một số phương án, R^2 được chọn từ pyridin-2-ylmetyl, (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl, (3-flopyridin-2-yl)metyl, (6-metylpyridin-2-yl)metyl, 1-(pyridin-2-yl)etyl, 2-(pyridin-2-yl)etyl, và 2-flobenzyl.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, là hợp chất có Công thức (II):



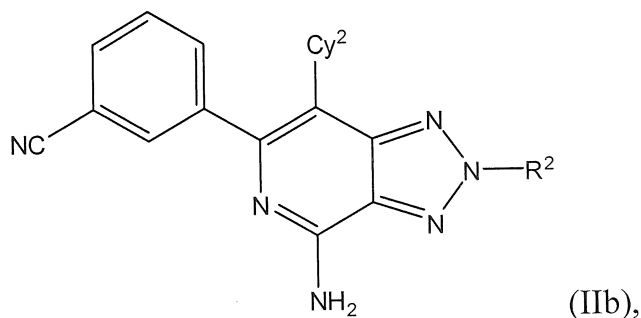
hoặc muối được dụng của nó, trong đó các nhóm biến R^1 , R^2 , Cy^1 và Cy^2 được xác định theo định nghĩa được đề xuất trong bản mô tả này, như đối với các hợp chất có Công thức (I).

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) hoặc Công thức (II), hoặc muối được dụng của nó, là hợp chất có Công thức (IIa):



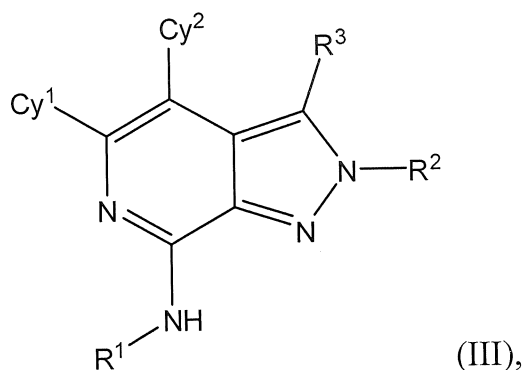
hoặc muối được dụng của nó, trong đó các nhóm biến R^2 , Cy^1 và Cy^2 được xác định theo định nghĩa được đề xuất trong bản mô tả này, như đối với các hợp chất có Công thức (I).

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) hoặc Công thức (II), hoặc muối được dụng của nó, là hợp chất có Công thức (IIb):



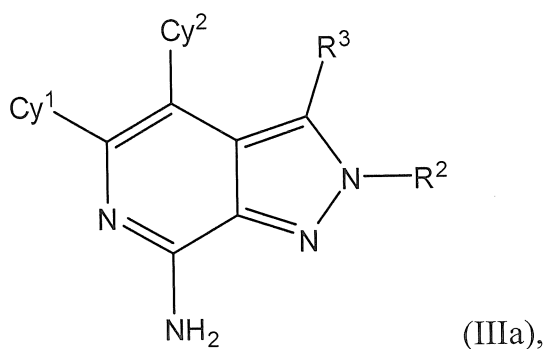
hoặc muối được dụng của nó, trong đó các nhóm biến R^2 và Cy^2 được xác định theo định nghĩa được đề xuất trong bản mô tả này, như đối với các hợp chất có Công thức (I).

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, là hợp chất có Công thức (III):



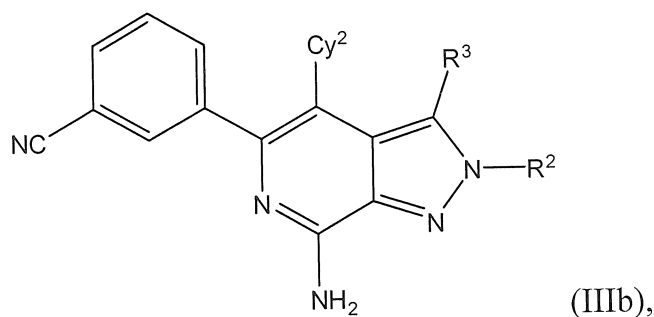
hoặc muối được dụng của nó, trong đó các nhóm biến R^1 , R^2 , R^3 , Cy^1 và Cy^2 được xác định theo định nghĩa được đề xuất trong bản mô tả này, như đối với các hợp chất có Công thức (I).

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) hoặc Công thức (III), hoặc muối được dụng của nó, là hợp chất có Công thức (IIIa):



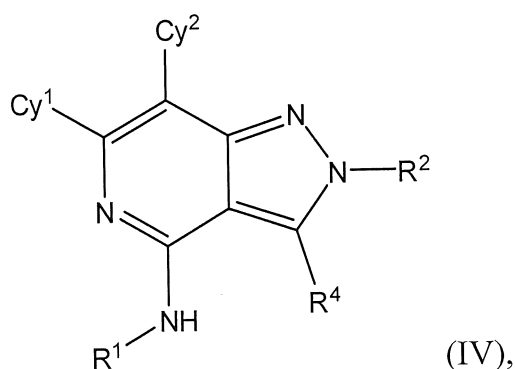
hoặc muối được dụng của nó, trong đó các nhóm biến R^2 , R^3 , Cy^1 và Cy^2 được xác định theo định nghĩa được đề xuất trong bản mô tả này, như đối với các hợp chất có Công thức (I).

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) hoặc Công thức (III), hoặc muối được dụng của nó, là hợp chất có Công thức (IIIb):



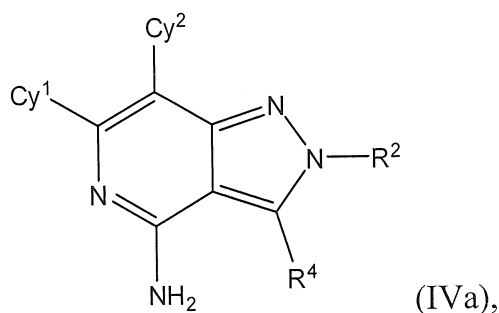
hoặc muối được dụng của nó, trong đó các nhóm biến R^2 , R^3 và Cy^2 được xác định theo định nghĩa được đề xuất trong bản mô tả này, như đối với các hợp chất có Công thức (I).

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, là hợp chất có Công thức (IV):



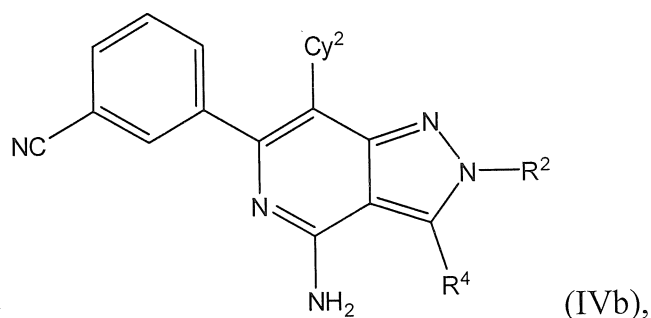
hoặc muối được dụng của nó, trong đó các nhóm biến R^1 , R^2 , R^4 , Cy^1 và Cy^2 được xác định theo định nghĩa được đề xuất trong bản mô tả này, như đối với các hợp chất có Công thức (I).

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) hoặc Công thức (IV), hoặc muối được dụng của nó, là hợp chất có Công thức (IVa):



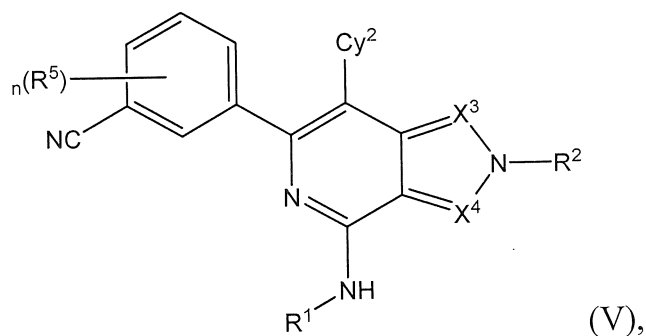
hoặc muối được dụng của nó, trong đó các nhóm biến R^2 , R^4 , Cy^1 và Cy^2 được xác định theo định nghĩa được đề xuất trong bản mô tả này, như đối với các hợp chất có Công thức (I).

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) hoặc Công thức (IV), hoặc muối được dụng của nó, là hợp chất có Công thức (IVb):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó các nhóm biến R^2 , R^4 , và Cy^2 được xác định theo định nghĩa được đề xuất trong bản mô tả này, như đối với các hợp chất có Công thức (I).

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, là hợp chất có Công thức (V):



hoặc muối được dụng của nó,
trong đó n là 0, 1, hoặc 2; và

các nhóm biến X^3 , X^4 , R^1 , R^2 , R^5 , và Cy^2 được xác định theo định nghĩa được đề xuất trong bản mô tả này, như đối với các hợp chất có Công thức (I).

Theo một số phương án về hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, X^3 là N hoặc CR^3 ;

X^4 là N hoặc CR^4 ;

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

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

R^1 được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

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

mỗi nhóm R^{2A} độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, và $S(O)_2R^{b21}$;

mỗi nhóm R^{a21} , R^{b21} , R^{c21} và R^{d21} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh,

heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-;

hoặc, nhóm bất kỳ trong số R^{c21} và R^{d21}, được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh;

R³ được chọn từ H, D, halo, OH, CN, NO₂, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, xyano-C₁₋₃ alkyl, HO-C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy-C₁₋₃ alkyl, C₃₋₅ xycloalkyl, amino, C₁₋₃ alkylamino, di(C₁₋₃ alkyl)amino, thio, C₁₋₃ alkylthio, C₁₋₃ alkylsulfinyl, C₁₋₃ alkylsulfonyl, carbamyl, C₁₋₃ alkylcarbamyl, di(C₁₋₃ alkyl)carbamyl, carboxy, C₁₋₃ alkylcarbonyl, C₁₋₄ alkoxycarbonyl, C₁₋₃ alkylcarbonylamino, C₁₋₃ alkoxycarbonylamino, C₁₋₃ alkylcarbonyloxy, aminocarbonyloxy, C₁₋₃ alkylaminocarbonyloxy, di(C₁₋₃ alkyl)aminocarbonyloxy, C₁₋₃ alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C₁₋₃ alkylaminosulfonyl, di(C₁₋₃ alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C₁₋₃ alkylaminosulfonylamino, di(C₁₋₃ alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C₁₋₃ alkylaminocarbonylamino, và di(C₁₋₃ alkyl)aminocarbonylamino;

R⁴ được chọn từ H, D, halo, OH, CN, NO₂, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, xyano-C₁₋₃ alkyl, HO-C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy-C₁₋₃ alkyl, C₃₋₅ xycloalkyl, amino, C₁₋₃ alkylamino, di(C₁₋₃ alkyl)amino, thio, C₁₋₃ alkylthio, C₁₋₃ alkylsulfinyl, C₁₋₃ alkylsulfonyl, carbamyl, C₁₋₃ alkylcarbamyl, di(C₁₋₃ alkyl)carbamyl, carboxy, C₁₋₃ alkylcarbonyl, C₁₋₄ alkoxycarbonyl, C₁₋₃ alkylcarbonylamino, C₁₋₃ alkoxycarbonylamino, C₁₋₃ alkylcarbonyloxy, aminocarbonyloxy, C₁₋₃ alkylaminocarbonyloxy, di(C₁₋₃ alkyl)aminocarbonyloxy, C₁₋₃ alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C₁₋₃ alkylaminosulfonyl, di(C₁₋₃ alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C₁₋₃ alkylaminosulfonylamino, di(C₁₋₃ alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C₁₋₃ alkylaminocarbonylamino, và di(C₁₋₃ alkyl)aminocarbonylamino;

mỗi nhóm R⁵ độc lập được chọn từ D, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, NHOR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)NR^{c5}(OR^{a5}), C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5},

$S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2R^{b5}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl- của R^5 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thể R^{5A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} 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 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl- của R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} và R^{d5} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thể R^{5A} được chọn độc lập;

hoặc, nhóm bất kỳ trong số R^{c5} và R^{d5} , được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thể R^{5A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{5A} độc lập được chọn từ OH, NO_2 , CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano- C_{1-6} alkyl, HO- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy- C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkoxycarbonylamino, C_{1-6} alkylcarbonyloxy, aminocarbonyloxy, C_{1-6} alkylaminocarbonyloxy, di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonyloxy, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino;

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

cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, CN, NO₂, OR^{a6}, SR^{a6}, NHOR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)NR^{c6}(OR^{a6}), C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, và S(O)₂R^{b6}, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl- của R⁶ mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thể R^{6A} được chọn độc lập,

hoặc, hai nhóm R⁶ cùng nhau tạo thành nhóm oxo;

mỗi nhóm R^{a6}, R^{b6}, R^{c6} và R^{d6} 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 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl- của R^{a6}, R^{b6}, R^{c6} và R^{d6} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thể R^{6A} được chọn độc lập;

hoặc, nhóm bất kỳ trong số R^{c6} và R^{d6}, được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thể R^{6A} được chọn độc lập; và

mỗi nhóm R^{6A} độc lập được chọn từ OH, NO₂, CN, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, xyano-C₁₋₆ alkyl, HO-C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy-C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, amino, C₁₋₆ alkylamino, di(C₁₋₆ alkyl)amino, thio, C₁₋₆ alkylthio, C₁₋₆ alkylsulfinyl, C₁₋₆ alkylsulfonyl, carbamyl, C₁₋₆ alkylcarbamyl, di(C₁₋₆ alkyl)carbamyl, carboxy, C₁₋₆ alkylcarbonyl, C₁₋₆ alkoxycarbonyl, C₁₋₆ alkylcarbonylamino, C₁₋₆ alkoxycarbonylamino, C₁₋₆ alkylcarbonyloxy, aminocarbonyloxy, C₁₋₆ alkylaminocarbonyloxy, di(C₁₋₆ alkyl)aminocarbonyloxy, C₁₋₆ alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C₁₋₆ alkylaminosulfonyl, di(C₁₋₆ alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C₁₋₆ alkylaminosulfonylamino, di(C₁₋₆ alkyl)aminosulfonylamino,

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

Theo một số phương án về hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dụng của nó,

X^3 là N hoặc CR^3 ;

X^4 là N hoặc CR^4 ;

trong đó ít nhất một trong các nhóm X^3 và X^4 là N;

Cy^1 là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^5 được chọn độc lập;

Cy^2 được chọn từ heteroaryl có 5-10 cạnh và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, trong đó heteroaryl có 5-10 cạnh và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh của Cy^2 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^6 được chọn độc lập;

R^1 được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

R^2 được chọn từ C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl- của R^2 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{2A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{2A} độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, CN, và OR^{a21} , trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl- của R^{2A} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{2B} được chọn độc lập;

R^{a21} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh;

mỗi nhóm R^{2B} độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, CN, và OR^{a22} , trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6}

alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl- của R^{2B} mỗi nhóm tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thể R^{2C} được chọn độc lập;

R^{a22} 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 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh;

mỗi nhóm R^{2C} độc lập được chọn từ D, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và OR^{a23}

R^{a23} 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 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh.

R³ được chọn từ H và C₁₋₆ alkyl;

R⁴ được chọn từ H và C₁₋₆ alkyl;

mỗi nhóm R⁵ độc lập được chọn từ D, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, CN, NO₂, OR^{a5}, và NR^{c5}R^{d5};

mỗi nhóm R^{a5}, R^{c5} và R^{d5} 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 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-;

hoặc, nhóm bất kỳ trong số R^{c5} và R^{d5}, được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh;

mỗi nhóm R⁶ độc lập được chọn từ D, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, CN, NO₂, OR^{a6}, và NR^{c6}R^{d6}, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-,

(heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl- của R⁶ mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{6A} được chọn độc lập,

hoặc, hai nhóm R⁶ cùng nhau tạo thành nhóm oxo;

mỗi nhóm R^{a6}, R^{c6} và R^{d6} 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 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-;

hoặc, nhóm bất kỳ trong số R^{c6} và R^{d6}, được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh; và

mỗi nhóm R^{6A} độc lập được chọn từ OH, NO₂, CN, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, xyano-C₁₋₆ alkyl, HO-C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy-C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, amino, và C₁₋₆ alkylamino.

Theo một số phương án về hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, X³ là N hoặc CH;

X⁴ là N hoặc CH;

trong đó ít nhất một trong các nhóm X³ và X⁴ là N;

Cy¹ là phenyl được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R⁵ được chọn độc lập;

Cy² được chọn từ pyrimidin-4-yl, 1-etyl-1H-pyrazol-5-yl, pyridin-4-yl, 1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-5-yl, 1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl, 3-metylpyridin-4-yl, 4-(hydroxymetyl)-2-metyloxazol-5-yl, 4-metyloxazol-5-yl, oxazol-5-yl, quinolin-6-yl, và quinoxalin-6-yl;

R¹ là H;

R² được chọn từ pyridin-2-ylmetyl, (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl, (3-flopyridin-2-yl)metyl, (6-metylpyridin-2-yl)metyl, 1-(pyridin-2-yl)etyl, 2-(pyridin-2-yl)etyl, và 2-flobenzyl; và

mỗi nhóm R⁵ độc lập được chọn từ F và CN.

Theo một số phương án, hợp chất này là chất đồng phân đối ảnh (*S*) của một trong số các hợp chất trên đây, hoặc muối được dụng của nó. Theo một số phương án, hợp chất này là chất đồng phân đối ảnh (*R*) của một trong số các hợp chất trên đây, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nguyên tử hydro, được gắn vào các nguyên tử cacbon của phần tử thế “alkyl”, “alkenyl”, “alkynyl”, “aryl”, “phenyl”, “xycloalkyl”, “heteroxycloalkyl”, hoặc “heteroaryl” bất kỳ hoặc các nhóm liên kết “-C₁₋₆ alkyl-”, “alkylen”, “alkenylen”, và “alkynylen”, mỗi nguyên tử tùy ý được thay thế bằng nguyên tử đơteri.

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

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

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

Như được sử dụng ở đây, cụm từ “tùy ý được thế” có nghĩa là không được thế hoặc được thế. Các phần tử thế được chọn một cách độc lập và sự thế có thể ở bất kỳ vị trí nào có thể tiếp cận được về mặt hóa học. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “được thế” có nghĩa là nguyên tử hydro được loại bỏ và thay thế bằng phần tử thế. Phần tử thế hóa trị hai duy nhất, ví dụ, oxo, có thể thay thế hai nguyên tử hydro. Cần phải hiểu rằng sự thế ở một nguyên tử nhất định bị giới hạn bởi hóa trị.

Như được sử dụng ở đây, cụm từ “mỗi ‘biến’ được chọn độc lập từ” có nghĩa gần như giống như trong đó “ở mỗi trường hợp ‘biến’ được chọn từ.”

Xuyên suốt phần định nghĩa, thuật ngữ “C_{n-m}” chỉ khoảng bao gồm các điểm đầu cuối, trong đó n và m là các số nguyên và chỉ số lượng nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₆, và các nhóm tương tự.

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

Như được sử dụng ở đây, “C_{n-m} alkenyl” dùng để chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon và có n đến m cacbon. Nhóm ankenyl ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etenyl, n-propenyl, isopropenyl, n-butenyl, sec-butenyl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, gốc alkenyl chứa từ 2 đến 6, 2 đến 4, hoặc 2 đến 3 nguyên tử cacbon.

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

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

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “amino” dùng để chỉ nhóm có công thức -NH₂.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “aryl”, được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ nhóm hydrocacbon thơm, có thể là nhóm đơn vòng hoặc đa vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ). Thuật ngữ “C_{n-m} aryl” dùng để chỉ nhóm aryl có từ n đến m nguyên tử cacbon trên vòng. Các nhóm aryl bao gồm, ví dụ, phenyl, naphthyl, anthracenyl, phenanthrenyl, indanyl, indenyl, và các nhóm tương tự. Theo

một số phương án, nhóm aryl có từ 5 đến 10 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm aryl là phenyl hoặc naphtyl. Theo một số phương án, nhóm aryl là phenyl.

Như được sử dụng ở đây, “halo” dùng để chỉ F, Cl, Br hoặc I. Theo một số phương án, halo là F, Cl, hoặc Br. Theo một số phương án, halo là F hoặc Cl. Theo một số phương án, halo là F. Theo một số phương án, halo là Cl.

Như được sử dụng ở đây, “C_{n-m} haloalkoxy” dùng để chỉ nhóm có công thức –O-haloalkyl có từ n đến m nguyên tử cacbon. Các nhóm haloalkoxy ví dụ bao gồm OCF₃ và OCHF₂. Theo một số phương án, nhóm haloalkoxy chỉ được flo hóa. Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C_{n-m} haloalkyl”, được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ nhóm alkyl có từ một nguyên tử halogen đến 2s+1 nguyên tử halogen có thể giống hoặc khác nhau, trong đó “s” là số nguyên tử cacbon trong nhóm alkyl, trong đó nhóm alkyl có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl chỉ được flo hóa. Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Ví dụ nhóm haloalkyl bao gồm CF₃, C₂F₅, CHF₂, CH₂F, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅ và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “thio” đề cập đến nhóm công thức -SH.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “carbamyl” chỉ nhóm có công thức –C(O)NH₂.

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

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C_{n-m} alkylamino” đề cập đến nhóm có công thức -NH(alkyl), trong đó nhóm alkyl này có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl này có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C_{n-m} alkoxy carbonyl” đề cập đến nhóm có công thức -C(O)O-alkyl, trong đó nhóm alkyl này có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl này có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C_{n-m} alkyl carbonyl” đề cập đến nhóm có công thức -C(O)-alkyl, trong đó nhóm alkyl này có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl này có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C_{n-m} alkylcarbonylamino” đề cập đến nhóm có công thức -NHC(O)-alkyl, trong đó nhóm alkyl này có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl này có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C_{n-m} alkylsulfonylamino” đề cập đến nhóm có công thức -NHS(O)₂-alkyl, trong đó nhóm alkyl này có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl này có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “aminosulfonyl” đề cập đến nhóm có công thức -S(O)₂NH₂.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C_{n-m} alkylaminosulfonyl” đề cập đến nhóm có công thức -S(O)₂NH(alkyl), trong đó nhóm alkyl này có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl này có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “di(C_{n-m} alkyl)aminosulfonyl” đề cập đến nhóm có công thức -S(O)₂N(alkyl)₂, trong đó mỗi nhóm alkyl độc lập có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, mỗi nhóm alkyl độc lập có, 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “aminosulfonylamino” đề cập đến nhóm có công thức -NHS(O)₂NH₂.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C_{n-m} alkylaminosulfonylamino” đề cập đến nhóm có công thức -NHS(O)₂NH(alkyl), trong đó nhóm alkyl này có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl này có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “di(C_{n-m} alkyl)aminosulfonylamino” đề cập đến nhóm có công thức -NHS(O)₂N(alkyl)₂, trong đó mỗi nhóm alkyl độc lập có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, mỗi nhóm alkyl độc lập có, 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “aminocarbonylamino”, được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, đề cập đến nhóm có công thức -NHC(O)NH₂.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C_{n-m} alkylaminocarbonylamino” đề cập đến nhóm có công thức -NHC(O)NH(alkyl), trong đó nhóm alkyl này có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl này có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “di(C_{n-m} alkyl)aminocarbonylamino” đề cập đến nhóm có công thức $-NHC(O)N(alkyl)_2$, trong đó mỗi nhóm alkyl độc lập có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, mỗi nhóm alkyl độc lập có, 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “ C_{n-m} alkylcarbonyl” đề cập đến nhóm có công thức $-C(O)-NH(alkyl)$, trong đó nhóm alkyl này có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl này có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “ C_{n-m} alkylthio” đề cập đến nhóm có công thức $-S-alkyl$, trong đó nhóm alkyl này có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl này có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “ C_{n-m} alkylsulfinyl” đề cập đến nhóm có công thức $-S(O)-alkyl$, trong đó nhóm alkyl này có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl này có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “ C_{n-m} alkylsulfonyl” đề cập đến nhóm có công thức $-S(O)_2-alkyl$, trong đó nhóm alkyl này có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl này có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “xyano- C_{1-n} alkyl” đề cập đến nhóm có công thức $-(C_{1-n} alkyl)-CN$, trong đó nhóm alkyl này có 1 đến n nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl này có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon, ví dụ, $-(C_{1-3} alkyl)-CN$.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “HO- C_{1-n} alkyl” đề cập đến nhóm có công thức $-(C_{1-n} alkyl)-OH$, trong đó nhóm alkyl này có 1 đến n nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl này có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon, ví dụ, $-(C_{1-3} alkyl)-OH$.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “ C_{1-n} alkoxy- C_{1-n} alkyl” đề cập đến nhóm có công thức $-(C_{1-n} alkyl)-O(C_{1-n} alkyl)$, trong đó nhóm alkyl này có 1 đến n nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl này có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon, ví dụ, $-(C_{1-6} alkyl)-O(C_{1-6} alkyl)$.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “carboxy” đề cập đến nhóm có công thức $-C(O)OH$.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “di(C_{n-m}-alkyl)amino” đề cập đến nhóm có công thức -N(alkyl)₂, trong đó hai nhóm alkyl này, mỗi nhóm độc lập có, n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, mỗi nhóm alkyl độc lập có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “di(C_{n-m}-alkyl)carbamyl” đề cập đến nhóm có công thức -C(O)N(alkyl)₂, trong đó hai nhóm alkyl này, mỗi nhóm độc lập có, n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, mỗi nhóm alkyl độc lập có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C_{n-m} alkylcarbonyloxy” là nhóm có công thức -OC(O)-alkyl, trong đó nhóm alkyl này có n đến m nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, “aminocarbonyloxy” là nhóm có công thức -OC(O)-NH₂.

Như được sử dụng ở đây, “C_{n-m} alkylaminocarbonyloxy” là nhóm có công thức -OC(O)-NH-alkyl, trong đó nhóm alkyl này có n đến m nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, “di(C_{n-m}alkyl)aminocarbonyloxy” là nhóm có công thức -OC(O)-N(alkyl)₂, trong đó mỗi nhóm alkyl độc lập có, n đến m nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây “C_{n-m} alkoxy-carbonylamino” đề cập đến nhóm có công thức -NHC(O)O(C_{n-m} alkyl), trong đó nhóm alkyl này có n đến m nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, “xycloalkyl” dùng để chỉ các hydrocacbon vòng không thơm bao gồm các nhóm alkyl và alkenyl mạch vòng. Các nhóm xycloalkyl có thể bao gồm các nhóm đơn vòng hoặc đa vòng (ví dụ, có 2 vòng ngưng tụ), vòng spiro (vòng xoắn) và vòng có cầu nối (ví dụ, nhóm bixycloalkyl có cầu nối). Các nguyên tử cacbon tạo vòng của nhóm xycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng oxo hoặc sulfido (ví dụ, C(O) hoặc C(S)). Cũng được bao gồm trong định nghĩa về xycloalkyl là các gốc có một hoặc nhiều vòng thơm được ngưng tụ (tức là có liên kết chung) với vòng xycloalkyl, ví dụ, các dẫn xuất benzo hoặc thienyl của xyclopentan, xyclohexan, và các gốc tương tự. Nhóm xycloalkyl có chứa vòng thơm ngưng tụ có thể được gắn qua nguyên tử tạo vòng bất kỳ bao gồm nguyên tử tạo vòng của vòng thơm ngưng tụ. Các nhóm xycloalkyl có thể có 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cacbon tạo vòng (tức là C₃₋₁₀). Theo một số phương án, xycloalkyl là C₃₋₁₀ xycloalkyl đơn vòng hoặc hai vòng. Theo một số phương án, xycloalkyl là C₃₋₇ xycloalkyl đơn vòng. Theo một số phương án, xycloalkyl là C₄₋₇ xycloalkyl đơn vòng. Theo một số phương án, xycloalkyl là C₄₋₁₀ xycloalkyl vòng spiro hoặc có cầu nối (ví dụ, nhóm

bixycloalkyl có cầu nối). Ví dụ các nhóm xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, xycloheptatrienyl, norbornyl, norpinyl, norcarnyl, cuban, adamantan, bixyclo[1.1.1]pentyl, bixyclo[2.1.1]hexyl, bixyclo[2.2.1]heptanyl, bixyclo[3.1.1]heptanyl, bixyclo[2.2.2]octanyl, spiro[3.3]heptanyl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl.

Như được sử dụng ở đây, “heteroaryl” đề cập đến dị vòng thơm đơn vòng hoặc đa vòng (ví dụ, có 2 vòng ngưng tụ) có ít nhất một thành phần vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và B. Theo một số phương án, vòng heteroaryl có 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần vòng là nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, S, và B. Theo một số phương án, N tạo vòng bất kỳ trong gốc heteroaryl có thể là N-oxit. Theo một số phương án, heteroaryl là heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có 5-10 cạnh có 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần vòng là nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, S, và B. Theo một số phương án, heteroaryl là heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng có 5-10 cạnh có 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần vòng là nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, và S. Theo một số phương án, heteroaryl là heteroaryl đơn vòng có 5-6 cạnh có 1 hoặc 2 thành phần vòng là nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, S và B. Theo một số phương án, heteroaryl là heteroaryl đơn vòng có 5-6 cạnh có 1 hoặc 2 thành phần vòng là nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, và S. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl chứa 3 đến 10, 4 đến 10, 5 đến 10, 5 đến 7, 3 đến 7 hoặc 5 đến 6 nguyên tử tạo vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl có 1 đến 4 nguyên tử khác loại tạo vòng, 1 đến 3 nguyên tử khác loại tạo vòng, 1 đến 2 nguyên tử khác loại tạo vòng hoặc 1 nguyên tử khác loại tạo vòng. Khi nhóm heteroaryl chứa nhiều hơn một thành phần vòng là nguyên tử khác loại, các nguyên tử khác loại này có thể là giống nhau hoặc khác nhau. Các nhóm heteroaryl ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, azolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, furyl, thienyl, triazolyl (ví dụ, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,3,4-triazolyl), tetrazolyl, thiadiazolyl (ví dụ, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl), quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, benzothienyl, benzofuran, benzisoxazol, imidazo[1, 2-b]thiazolyl, purinyl, triazinyl, thieno[3,2-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, 1,5-naphthyridinyl, 1*H*-pyrazolo[4,3-

b]pyridinyl, và oxadiazolyl (ví dụ, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl).

Như được sử dụng ở đây, “heteroxycloalkyl” dùng để chỉ các dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có ít nhất một vòng không thơm (vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần), trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl này được thế bằng nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và B, và trong đó các nguyên tử cacbon và nguyên tử khác loại tạo vòng của nhóm heteroxycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo hoặc sulfido (ví dụ, C(O), S(O), C(S), hoặc S(O)₂, v.v.). Nhóm heteroxycloalkyl bao gồm hệ đơn vòng và đa vòng (ví dụ, có 2 vòng ngưng tụ). Heteroxycloalkyl bao gồm các nhóm heteroxycloalkyl đơn vòng và đa vòng có 3 đến 10, 4 đến 10, 5 đến 10, 4 đến 7, 5 đến 7, hoặc 5 đến 6 cạnh. Nhóm heteroxycloalkyl cũng có thể bao gồm các vòng spiro và các vòng có cầu nối (ví dụ, vòng biheteroxycloalkyl có cầu nối từ có 5 đến 10 cạnh có một hoặc nhiều nguyên tử cacbon tạo vòng được thế bằng nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, S và B). Nhóm heteroxycloalkyl có thể được gắn qua nguyên tử cacbon tạo vòng hoặc nguyên tử khác loại tạo vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl chứa từ 0 đến 3 liên kết đôi. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl chứa từ 0 đến 2 liên kết đôi.

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

Theo một số phương án, heteroxycloalkyl là heteroxycloalkyl đơn vòng hoặc hai vòng có 5-10 cạnh có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, S, và B và có một hoặc nhiều thành phần vòng được oxy hóa. Theo một số phương án,

heteroxycloalkyl là heteroxycloalkyl đơn vòng hoặc hai vòng có 5-10 cạnh có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, và S và có một hoặc nhiều thành phần vòng được oxy hóa. Theo một số phương án, heteroxycloalkyl này là heteroxycloalkyl đơn vòng có 5 đến 6 cạnh có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, và S và có một hoặc nhiều thành phần vòng được oxy hóa.

Các ví dụ không giới hạn về các nhóm heteroxycloalkyl bao gồm pyrrolidin-2-on, 1,3-isoxazolidin-2-on, pyranyl, tetrahydropyran, oxetanyl, azetidiny, morpholino, thiomorpholino, piperazinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, isoxazolidinyl, isothiazolidinyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, imidazolidinyl, azepanyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, benzazapene, azabixyclo[3.1.0]hexanyl, diazabixyclo[3.1.0]hexanyl, oxabixyclo[2.1.1]hexanyl, azabixyclo[2.2.1]heptanyl, diazabixyclo[2.2.1]heptanyl, azabixyclo[3.1.1]heptanyl, diazabixyclo[3.1.1]heptanyl, azabixyclo[3.2.1]octanyl, diazabixyclo[3.2.1]octanyl, oxabixyclo[2.2.2]octanyl, azabixyclo[2.2.2]octanyl, azaadamantanyl, diazaadamantanyl, oxa-adamantanyl, azaspiro[3.3]heptanyl, diazaspiro[3.3]heptanyl, oxa-azaspiro[3.3]heptanyl, azaspiro[3.4]octanyl, diazaspiro[3.4]octanyl, oxa-azaspiro[3.4]octanyl, azaspiro[2.5]octanyl, diazaspiro[2.5]octanyl, azaspiro[4.4]nonanyl, diazaspiro[4.4]nonanyl, oxa-azaspiro[4.4]nonanyl, azaspiro[4.5]decanyl, diazaspiro[4.5]decanyl, diazaspiro[4.4]nonanyl, oxa-diazaspiro[4.4]nonanyl và các nhóm tương tự. Các ví dụ khác về các nhóm heteroxycloalkyl bao gồm 1,6-dihydropyridinyl (ví dụ, 6-oxo-1,6-dihydropyridinyl).

Như được sử dụng ở đây, “C_{o-p} xycloalkyl-C_{n-m} alkyl-” đề cập đến nhóm có công thức xycloalkyl-alkylen-, trong đó xycloalkyl có o đến p nguyên tử cacbon và nhóm liên kết alkylen có n đến m nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây “C_{o-p} aryl-C_{n-m} alkyl-” đề cập đến nhóm có công thức aryl-alkylen-, trong đó aryl có o đến p nguyên tử cacbon và nhóm liên kết alkylen có n đến m nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, “heteroaryl-C_{n-m} alkyl-” đề cập đến nhóm có công thức heteroaryl-alkylen-, trong đó nhóm liên kết alkylen có n đến m nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây “heteroxycloalkyl- C_{n-m} alkyl-” đề cập đến nhóm có công thức heteroxycloalkyl-alkylen-, trong đó nhóm liên kết alkylen có n đến m nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, “nhóm liên kết alkyl” là nhóm liên kết alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hóa trị hai (“nhóm alkylen”). Ví dụ, “ C_{o-p} xycloalkyl- C_{n-m} alkyl-”, “ C_{o-p} aryl- C_{n-m} alkyl-”, “phenyl- C_{n-m} alkyl-”, “heteroaryl- C_{n-m} alkyl-”, và “heteroxycloalkyl- C_{n-m} alkyl-” chứa các nhóm liên kết alkyl. Ví dụ về “nhóm liên kết alkyl” hoặc “nhóm alkylen” bao gồm metylen, etan-1,1-diyl, etan-1,2-diyl, propan-1,3-diyyl, propan-1,2-diyl, propan-1, 1-diyl và các nhóm tương tự.

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

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “oxo” dùng để chỉ nguyên tử oxy (tức là, =O) là phần tử thế hóa trị hai, tạo thành nhóm carbonyl khi gắn vào cacbon (ví dụ, C=O hoặc C(O)), hoặc gắn với nguyên tử khác loại nitơ hoặc lưu huỳnh tạo thành nhóm nitroso, sulfinyl hoặc sulfonyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “được chọn độc lập từ” có nghĩa là mỗi lần xuất hiện của một biến hoặc phần tử thế, ví dụ, R^{2A} , được chọn một cách độc lập tại mỗi lần xuất hiện từ danh sách áp dụng.

Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể bất đối xứng (ví dụ, có một hoặc nhiều trung tâm lập thể). Tất cả các đồng phân lập thể, như đồng phân đối ảnh và đồng phân không đối quang, đều được dự định trừ khi có chỉ dẫn khác. Các hợp chất theo sáng chế có chứa các nguyên tử cacbon được thế bất đối xứng có thể được tách ở các dạng có hoạt tính quang học hoặc raxemic. Phương pháp điều chế các dạng có hoạt tính quang học từ vật liệu ban đầu không có hoạt tính quang học đã được biết đến trong lĩnh vực này, chẳng hạn như bằng cách phân giải hỗn hợp raxemic hoặc bằng cách tổng hợp chọn lọc lập thể. Nhiều đồng phân hình học của olefin, các liên kết đôi C=N, và những chất tương tự cũng có thể có trong các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, và tất cả các đồng phân bền như vậy được bao hàm trong sáng chế. Các đồng phân hình học cis và trans của các

hợp chất theo sáng chế được mô tả và có thể được tách dưới dạng hỗn hợp của các đồng phân hoặc dưới dạng các dạng đồng phân tách biệt. Theo một số phương án, hợp chất này có cấu hình (R). Theo một số phương án, hợp chất này có cấu hình (S). Các công thức (ví dụ, Công thức (I), (II), v.v.) được đề cập trong bản mô tả này bao gồm các đồng phân lập thể của các hợp chất này.

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

Quá trình phân giải hỗn hợp triệt quang cũng có thể được thực hiện bằng cách rửa giải trên cột có chứa chất phân giải có hoạt tính quang học (ví dụ, dinitrobenzoylphenylglyxin). Thành phần dung môi rửa giải thích hợp có thể được xác định bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này.

Các hợp chất được đề cập trong bản mô tả này cũng bao gồm các dạng hổ biến. Các dạng hổ biến là kết quả của sự hoán đổi giữa liên kết đơn với liên kết đôi liên kề cùng với sự di chuyển đồng thời của proton. Các dạng hổ biến bao gồm các chất đồng phân proton mà là các trạng thái proton hóa có cùng công thức thực nghiệm và tổng điện tích. Ví dụ, các chất đồng phân proton bao gồm các cặp keton-enol, các cặp amit-axit imidic, các cặp lactam-lactim, các cặp enamin-imin và các dạng hình vòng trong đó proton có thể chiếm hai hoặc hơn hai vị trí của hệ dị vòng, ví dụ, 1H- và 3H-imidazol, 1H-, 2H- và 4H-1,2,4-triazol, 1H- và 2H-isoindol, 2-hydroxypyridin và 2-pyridon và 1H- và 2H-pyrazol. Các dạng hổ biến có thể ở trạng thái cân bằng hoặc bị khóa về mặt không gian thành một dạng bằng sự thể thích hợp.

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

Theo một số phương án, việc điều chế hợp chất có thể bao gồm việc bổ sung axit hoặc bazơ để tác động, ví dụ, xúc tác phản ứng mong muốn hoặc tạo thành dạng muối như muối cộng axit.

Theo một số phương án, hợp chất được đề cập đến trong bản mô tả này, hoặc muối của chúng, gần như là được tách. “Gần như là được tách” có nghĩa là hợp chất được tách ít nhất là một phần hoặc đáng kể khỏi môi trường mà nó được hình thành hoặc được phát hiện trong đó. Việc tách một phần có thể bao gồm, ví dụ, chế phẩm được làm giàu về các hợp chất đề cập đến trong bản mô tả này. Sự tách đáng kể có thể bao gồm các chế phẩm chứa ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 97%, hoặc ít nhất khoảng 99% trọng lượng của các hợp chất được đề cập trong bản mô tả này, hoặc muối của chúng. Các phương pháp tách các hợp chất và muối của chúng là các phương pháp thông thường trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ “hợp chất” như được sử dụng ở đây có nghĩa là bao gồm tất cả các đồng phân lập thể, đồng phân hình học, các chất đồng phân và các đồng vị của các cấu trúc được mô tả. Các hợp chất được xác định ở đây theo tên hoặc cấu trúc dưới dạng một dạng đồng phân cụ thể được dự định bao gồm các dạng đồng phân khác trừ khi có quy định khác.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ “muối được dụng” dùng để chỉ các hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm, và/hoặc dạng liều lượng mà, trong phạm vi đánh giá y tế hợp lý, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô của người và động vật mà không gây ra độc tính quá mức, sự kích thích, phản ứng dị ứng, hoặc vấn đề khác hoặc biến chứng, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

Sáng chế cũng bao gồm các muối được dụng của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Như được sử dụng ở đây, “muối được dụng” dùng để chỉ các dẫn xuất của hợp chất được bộc lộ, trong đó hợp chất gốc được biến đổi bằng cách chuyển hóa gốc axit hoặc bazơ hiện có thành dạng muối của nó. Ví dụ về muối được dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối khoáng hoặc axit hữu cơ của các gốc bazơ như amin; muối kiềm hoặc hữu cơ của gốc axit như axit cacboxylic; và các muối tương tự. Các muối được dụng theo sáng chế bao gồm các muối không độc thông thường 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 như vậy có thể được điều chế bằng cách cho các dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng tỷ lượng của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp của cả hai; nói chung, môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, rượu (ví dụ, metanol, etanol, iso-propanol, hoặc butanol) hoặc axetonitril (ACN) được ưu tiên. Danh sách các loại muối thích hợp được tìm thấy trong Remington's Pharmaceutical Sciences, tái bản lần thứ 17, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, trang 1418 và Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), mỗi tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của chúng.

Quá trình tổng hợp

Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này, bao gồm các muối và các chất đồng phân lập thể của chúng, có thể được điều chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật tổng hợp hữu cơ đã biết và có thể được tổng hợp theo con đường bất kỳ trong số nhiều con đường tổng hợp có thể có, như các con đường tổng hợp được đưa ra trong các sơ đồ dưới đây.

Các phản ứng để điều chế các hợp chất được đề cập đến trong bản mô tả này có thể được tiến hành trong các dung môi thích hợp mà có thể được chọn dễ dàng bởi người có trình độ 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 trình độ trung bình trong lĩnh vực này.

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.

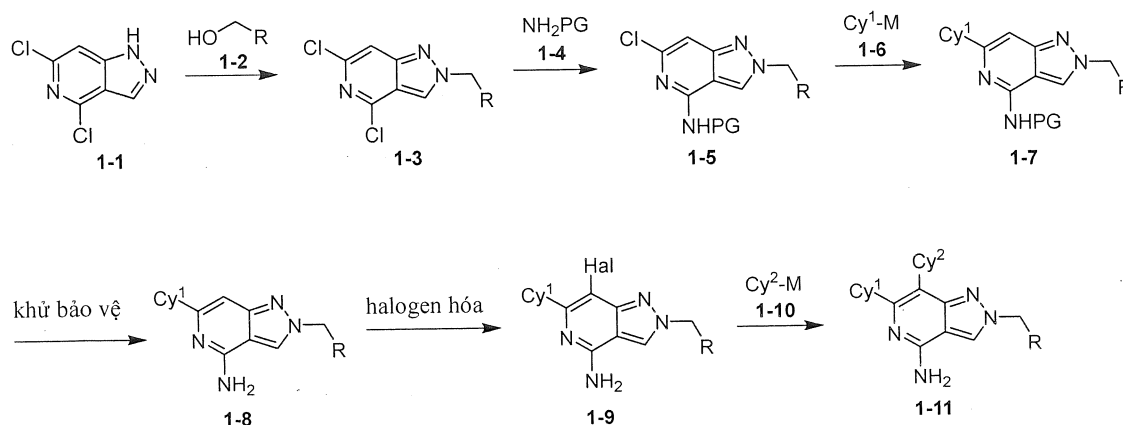
Việc điều chế các hợp chất được đề cập đến trong bản mô tả này có thể bao gồm việc bảo vệ và khử bảo vệ các nhóm hóa học khác nhau. Sự cần thiết của việc bảo vệ và

khử bảo vệ, và việc lựa chọn các nhóm bảo vệ thích hợp, có thể được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này xác định một cách dễ dàng. Hóa học về các nhóm bảo vệ có thể tìm được, ví dụ trong tài liệu của T.W. Greene và P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, xuất bản lần thứ 3, Wiley & Sons, Inc., New York (1999).

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, quang phổ tia tử ngoại (UV) khả kiến), khối phổ hoặc bằng các sắc ký như sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC), sắc ký lỏng-khối phổ (LCMS), hoặc sắc ký lớp mỏng (TLC). Các hợp chất có thể được điều chế bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này theo nhiều phương pháp khác nhau, bao gồm sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và sắc ký silic dioxit pha thường.

Các hợp chất có Công thức (I) có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách sử dụng quy trình như được minh họa trong các sơ đồ bên dưới:

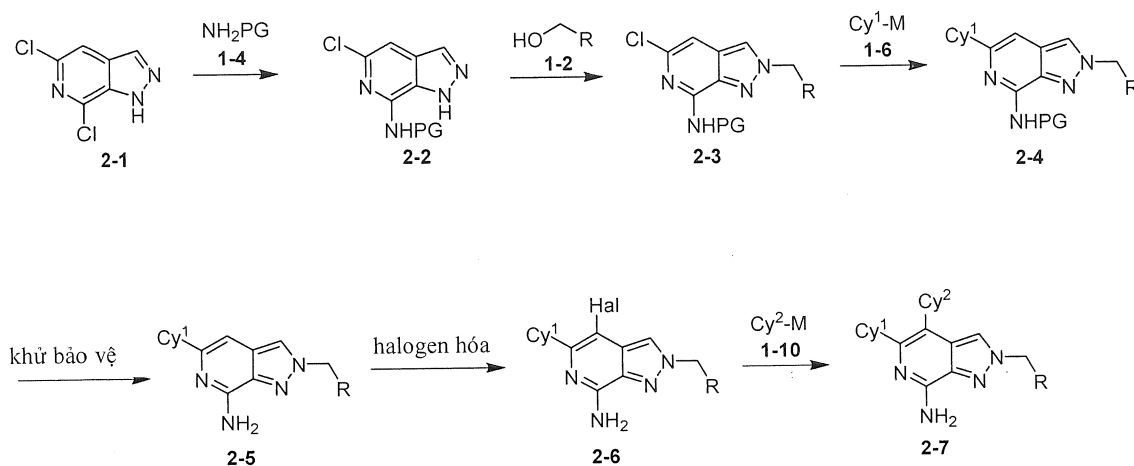
Sơ đồ 1



Các hợp chất có công thức 1-11 có thể được điều chế theo con đường tổng hợp được nêu trong Sơ đồ 1. Phản ứng thích hợp, như phản ứng Mitsunobu, giữa các vật liệu ban đầu 1-1 và 1-2 có thể được tiến hành dưới các điều kiện thích hợp (như bằng cách sử dụng DEAD và Ph₃P) để tạo ra chất trung gian 1-3. Phản ứng thế ái nhân thơm (S_NAr) của chất trung gian 1-3 với amin 1-4 (PG là nhóm bảo vệ thích hợp, như 2,4-dimethoxybenzyl) tạo ra hợp chất 1-5. Sau đó hợp chất 1-5 có thể liên hợp chéo với sản phẩm cộng có công thức 1-6, trong đó M là axit boronic, boronic este hoặc kim loại được thể thích hợp (ví dụ, M là B(OR)₂, Sn(Alkyl)₃, hoặc Zn-Hal), dưới các điều kiện liên hợp chéo Suzuki chuẩn (ví dụ,

khi có mặt chất xúc tác paladi và bazơ thích hợp), hoặc các điều kiện liên hợp chéo Stille chuẩn (ví dụ, khi có mặt chất xúc tác paladi), hoặc các điều kiện liên hợp chéo Negishi chuẩn (ví dụ, khi có mặt chất xúc tác paladi) thu được sản phẩm liên hợp chéo, mà trải qua quá trình loại bỏ nhóm bảo vệ để tạo ra chất trung gian **1-8**. Halogen hóa hợp chất **1-8** với chất phản ứng thích hợp, như *N*-bromosuccinimide (NBS), tạo ra chất trung gian **1-9**. Sau đó sản phẩm cuối cùng **1-11** có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất **1-9** phản ứng với sản phẩm cộng có công thức **1-10** sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự với các điều kiện được mô tả trong quá trình điều chế hợp chất **1-7** từ hợp chất **1-5**. Trình tự của các bước tổng hợp được đề cập trên đây có thể được sắp xếp lại, khi được cho là phù hợp, để phù hợp với từng quá trình tổng hợp tương tự.

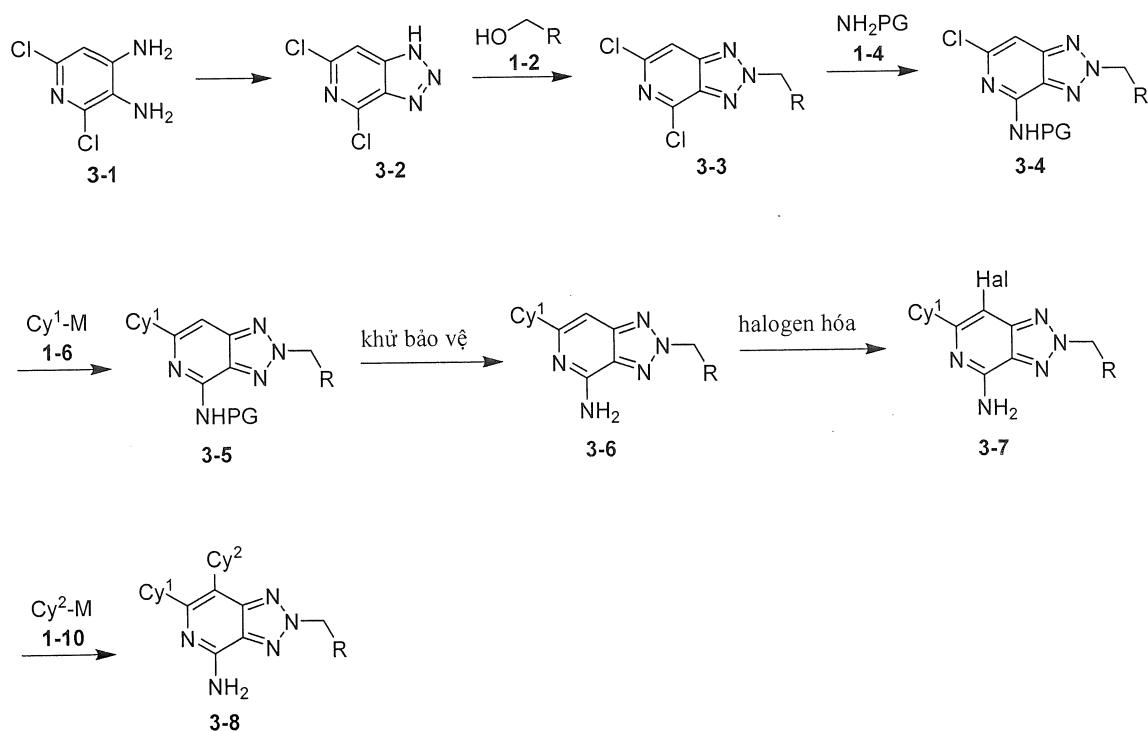
Sơ đồ 2



Các hợp chất có công thức **2-7** có thể được điều chế theo con đường tổng hợp được nêu trong Sơ đồ 2. Phản ứng thế ái nhân thơm (S_NAr) vật liệu ban đầu **2-1** với amin **1-4** (trong đó PG là nhóm bảo vệ thích hợp, như 2,4-dimethoxybenzyl) tạo ra hợp chất **2-2**. Sau đó phản ứng thích hợp, như phản ứng Mitsunobu, giữa **2-2** và rượu **1-2** có thể được tiến hành dưới các điều kiện thích hợp (như bằng cách sử dụng DEAD và Ph_3P) để tạo ra chất trung gian **2-3**. Hợp chất **2-3** có thể được liên hợp chéo với sản phẩm cộng có công thức **1-6**, trong đó M là axit boronic, boronic este hoặc kim loại được thế thích hợp (ví dụ, M là $B(OR)_2$, $Sn(Alkyl)_3$, hoặc $Zn-Hal$), dưới các điều kiện liên hợp chéo Suzuki chuẩn (ví dụ, khi có mặt chất xúc tác paladi và bazơ thích hợp), hoặc các điều kiện liên hợp chéo Stille chuẩn (ví dụ, khi có mặt chất xúc tác paladi), hoặc các điều kiện liên hợp chéo Negishi chuẩn (ví dụ, khi có mặt chất xúc tác paladi) thu được sản phẩm liên hợp chéo, mà trải qua quá trình loại bỏ nhóm bảo vệ để tạo ra chất trung gian **2-5**. Halogen hóa hợp chất **2-5** với

chất phản ứng thích hợp, như *N*-bromosuccinimide (NBS), tạo ra chất trung gian **2-6**. Sau đó sản phẩm cuối cùng **2-7** có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất **2-6** phản ứng với sản phẩm cộng có công thức **1-10** sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự với các điều kiện được mô tả trong quá trình điều chế hợp chất **2-4** từ hợp chất **2-3**. Trình tự của các bước tổng hợp được đề cập trên đây có thể được sắp xếp lại, khi được cho là phù hợp, để phù hợp với từng quá trình tổng hợp tương tự.

Sơ đồ 3



Các hợp chất có công thức **3-8** có thể được điều chế theo con đường tổng hợp được nêu trong Sơ đồ 3. Phản ứng đóng vòng vật liệu ban đầu **3-1** sử dụng các chất phản ứng thích hợp, như NaNO_2 và HCl , tạo ra hợp chất hai vòng **3-2**. Sau đó phản ứng liên hợp, như phản ứng Mitsunobu, giữa **3-2** và rượu **1-2** có thể được tiến hành dưới các điều kiện thích hợp (như bằng cách sử dụng DEAD và Ph_3P) để tạo ra chất trung gian **3-3**. Phản ứng thế ái nhân thơm ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) hợp chất **3-3** với amin **1-4** (PG là nhóm bảo vệ thích hợp, như 2,4-dimethoxybenzyl) tạo ra hợp chất **3-4**. Sau đó chất trung gian **3-4** có thể liên hợp chéo với sản phẩm cộng có công thức **1-6**, trong đó M là axit boronic, boronic este hoặc kim loại được thế thích hợp [ví dụ, M là $\text{B}(\text{OR})_2$, $\text{Sn}(\text{Alkyl})_3$, hoặc Zn-Hal], dưới các điều kiện liên hợp chéo Suzuki chuẩn (ví dụ, khi có mặt chất xúc tác paladi và bazơ thích hợp), hoặc các điều kiện liên hợp chéo Stille chuẩn (ví dụ, khi có mặt chất xúc tác paladi), hoặc các điều kiện liên hợp chéo Negishi chuẩn (ví dụ, khi có mặt chất xúc tác paladi) thu được sản phẩm

liên hợp chéo 3-5, mà trải qua quá trình loại bỏ nhóm bảo vệ để tạo ra hợp chất 3-6. Halogen hóa hợp chất 3-6 với chất phản ứng thích hợp, như *N*-bromosuccinimide (NBS), tạo ra hợp chất 3-7. Sau đó các sản phẩm cuối cùng 3-8 có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất 3-7 phản ứng với sản phẩm cộng có công thức 1-10 sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự với các điều kiện được mô tả trong quá trình điều chế hợp chất 3-5 từ 3-4. Trình tự của các bước tổng hợp được đề cập trên đây có thể được sắp xếp lại, khi được cho là phù hợp, để phù hợp với từng quá trình tổng hợp tương tự.

Phương pháp sử dụng

Các hợp chất theo sáng chế có thể điều biến hoạt tính của thụ thể adenosin, như các kiểu phụ A2A và thụ thể A2B. Do đó, các hợp chất, muối hoặc các chất đồng phân lập thể được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong các phương pháp ức chế thụ thể adenosin (ví dụ, thụ thể A2A và/hoặc A2B) bằng cách cho thụ thể này tiếp xúc với một hoặc nhiều hợp chất, muối hoặc chế phẩm bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối có thể được sử dụng trong các phương pháp ức chế hoạt tính của thụ thể adenosin trong cá thể/bệnh nhân cần sự ức chế bằng cách sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc muối được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, việc điều biến là ức chế. Theo một số phương án, tiếp xúc là *in vivo*. Theo một số phương án, tiếp xúc là *ex vivo* hoặc *in vitro*.

Các hợp chất hoặc muối được mô tả trong bản mô tả này có thể có tính chọn lọc. Thuật ngữ “chọn lọc”, có nghĩa là hợp chất này liên kết hoặc ức chế thụ thể adenosin với ái lực hoặc độ công hiệu tương ứng lớn hơn so với ít nhất một thụ thể khác, kinaza, v.v. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể là chất đối kháng kép (tức là chất ức chế) của thụ thể adenosin, ví dụ, các thụ thể adenosin A2A và A2B.

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

Các hợp chất theo sáng chế hữu ích trong việc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính của các thụ thể adenosin, bao gồm, ví dụ, ung thư, các bệnh viêm, bệnh tim mạch, bệnh thoái hóa thần kinh, rối loạn điều hòa miễn dịch, bệnh hệ thần kinh trung ương và bệnh tiểu đường.

Dựa trên vai trò thuyết phục của adenosin, ví dụ, các thụ thể A2A, A2B, trong nhiều cơ chế ức chế miễn dịch, các chất ức chế đang phát triển có thể tăng cường hệ thống miễn dịch để ngăn chặn sự tiến triển của khối u. Chất ức chế thụ thể adenosin có thể được sử dụng, một mình hoặc kết hợp với các liệu pháp khác, để điều trị ung thư bàng quang, ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC), di căn phổi), u hắc sắc tố (ví dụ, u hắc sắc tố di căn), ung thư vú, ung thư cổ tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư kết trực tràng, ung thư tuyến tụy, ung thư thực quản, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư thận, ung thư da, ung thư tuyến giáp, ung thư gan, ung thư tử cung, ung thư đầu và cổ, và ung thư biểu mô tế bào thận (Antonioli, L. và đồng tác giả, *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857). Cũng xem, <https://globenewswire.com/news-release/2017/04/04/954192/0/en/Corvus-Pharmaceuticals-Announces-Interim-Results-from-Ongoing-Phase-1-1b-Study-Demonstrating-Safety-and-Clinical-Activity-of-Lead-Checkpoint-Inhibitor-CPI-444-in-Patients-with-Adva.html>; Cekic C. và đồng tác giả, *J Immunol*, 2012, 188:198-205; Iannone, R. và đồng tác giả, *Am. J. Cancer Res.* 2014, 4:172-181 (nghiên cứu cho thấy rằng sự phong bế của cả A2A và CD73 giúp làm tăng hoạt tính chống khối u của liệu pháp kháng CTLA-4 mAb trong mô hình u hắc tố chuột B16F10); Iannone, R. và đồng tác giả, *Neoplasia*, 2013, 15:1400-1410 và Beavis PA., và đồng tác giả, *Proc Natl Acad Sci. USA*, 2013, 110:14711-14716 (nghiên cứu cho sự phong bế A2A và CD73 làm giảm mức độ di căn trong mô hình khối u vú 4T1 có biểu hiện CD73 cao). Theo một số phương án, ung thư tuyến tiền liệt là ung thư biểu mô tuyến tiền liệt di căn kháng phẫu thuật (mCRPC). Theo một số phương án, ung thư kết trực tràng là ung thư biểu mô kết trực tràng (CRC).

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn là ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ), u hắc sắc tố, ung thư tuyến tụy, ung thư vú, ung thư biểu mô tế bào vảy ở đầu và cổ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư gan, ung thư ruột kết, ung thư nội mạc tử cung, ung thư bàng quang, ung thư da, ung thư tử cung, ung thư thận, ung thư dạ dày, hoặc sacôm. Theo một số phương án, sacôm là khối u Askin, sacôm hình bồ đào, sacôm sụn,

sacôm Ewing, u nội mô mạch máu ác tính, u tế bào Schwann ác tính, sacôm xương, sacôm phần mềm phế nang, sacôm mạch, sacôm nang tế bào hình lá, sacôm bì xơ lồi, u xơ cứng, u tế bào tròn nhỏ xơ hóa, sacôm dạng biểu mô, sacôm sụn ngoài xương, sacôm xương ngoài xương, sacôm xơ, u mô đệm dạ dày ruột (GIST), u tế bào quanh mao mạch, sacôm mạch, sacôm Kaposi, sacôm cơ trơn, sacôm mô mỡ, sacôm bạch huyết, sacôm lymphô, u vỏ bao thần kinh ngoại biên ác tính (MPNST), sacôm sợi-thần kinh; sacôm cơ vân, sacôm bao hoạt dịch, hoặc sacôm không biệt hóa đa dạng.

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

MDSC (tế bào ức chế có nguồn gốc từ tủy bào) là một nhóm tế bào miễn dịch dị nguyên từ dòng tủy (họ tế bào có nguồn gốc từ tế bào gốc tủy xương). MDSC nhân rộng mạnh mẽ trong các tình trạng bệnh lý như nhiễm trùng mãn tính và ung thư, do hệ tạo huyết bị thay đổi. MDSC được phân biệt với các loại tế bào dòng tủy khác, trong đó chúng có các hoạt tính ức chế miễn dịch mạnh hơn là các đặc tính kích thích miễn dịch. Tương tự như các tế bào dòng tủy khác, MDSC tương tác với các loại tế bào miễn dịch khác bao gồm tế bào T, tế bào đuôi gai, đại thực bào và tế bào giết tự nhiên để điều hòa chức năng của các tế bào này. Theo một số phương án, các hợp chất, v.v. được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong các phương pháp liên quan đến mô ung thư (ví dụ, khối u) với sự xâm nhiễm cao của MDSC, bao gồm các khối u rắn có mức cơ bản cao của đại thực bào và/hoặc sự thâm nhập MDSC.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị viêm phổi, bao gồm xơ phổi do bleomycin gây ra và tổn thương liên quan đến sự thiếu hụt deaminaza adenosin (Baraldi, và đồng tác giả, *Chem. Rev.*, 2008, 108, 238–263).

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm liệu pháp điều trị bệnh viêm như phản ứng dị ứng (ví dụ, các phản ứng dị ứng phụ thuộc thụ thể adenosin A2B) và các phản ứng miễn dịch phụ thuộc thụ thể adenosin khác. Các bệnh viêm khác có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm rối loạn hô hấp, nhiễm trùng huyết, chấn thương tái tưới máu và huyết khối.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm liệu pháp điều trị bệnh tim mạch như bệnh động mạch vành (nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, suy

tim), bệnh mạch máu não (đột quỵ, con thiếu máu cục bộ thoáng qua), bệnh động mạch ngoại vi và xơ vữa động mạch động mạch chủ và chứng phình động mạch chủ. Xơ vữa động mạch là yếu tố căn nguyên tiềm ẩn trong nhiều loại bệnh tim mạch. Xơ vữa động mạch bắt đầu ở tuổi thanh thiếu niên với các vết mỡ, tiến triển thành mảng ở tuổi trưởng thành và cuối cùng dẫn đến các biến cố huyết khối gây tắc mạch dẫn đến bệnh tật và tử vong đáng kể về mặt lâm sàng. Các chất đối kháng với thụ thể A2B adenosin và A2A adenosin có thể có lợi trong việc ngăn ngừa sự hình thành mảng xơ vữa động mạch (Eisenstein, A. và đồng tác giả, *J. Cell Physiol.*, 2015, 230 (12), 2891-2897).

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm liệu pháp điều trị các rối loạn trong hoạt động vận động; thiếu hụt do thoái hóa hệ dopamin thể vân; và bệnh Parkinson; một số hội chứng thúc đẩy của bệnh trầm cảm (Collins, L.E. và đồng tác giả *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2012, 100, 498–505.).

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm liệu pháp điều trị bệnh tiểu đường và các rối loạn liên quan, như kháng insulin. Bệnh tiểu đường ảnh hưởng đến việc sản xuất adenosin và sự biểu hiện của các thụ thể A2B adenosin (A2BR) kích thích sản xuất IL-6 và CRP, kháng insulin và mối liên quan giữa các dạng đa hình nucleotit đơn gen A₂BR (ADORA2B SNP) và các dấu hiệu viêm. Tăng tín hiệu A2BR trong bệnh tiểu đường có thể làm tăng kháng insulin một phần do làm tăng chất trung gian tiền viêm. Các chất phong bế A2BR chọn lọc có thể hữu ích để điều trị kháng insulin (Figler, R.A. và đồng tác giả *Diabetes*, 2011, 60 (2), 669-679).

Cần phải hiểu rằng các hợp chất được đề cập ở đây, ví dụ, các hợp chất có Công thức (I), hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng, có thể có profin được lý thỏa đáng và các đặc tính được sinh học đầy hứa hẹn, như profin độc tính, cơ chế chuyển hóa và các tính chất dược động học, tính hòa tan và tính thấm. Cần phải hiểu rằng việc xác định các đặc tính sinh dược thích hợp nằm trong phạm vi hiểu biết của người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này, ví dụ, phương pháp xác định độc tính tế bào trong tế bào hoặc ức chế các đích hoặc kênh nhất định để xác định độc tính tiềm ẩn.

Thuật ngữ “cá thể” hoặc “bệnh nhân”, được sử dụng thay thế cho nhau, dùng để chỉ động vật bất kỳ, bao gồm động vật có vú, tốt nhất là chuột, chuột cống, các loài gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, lợn, gia súc, cừu, ngựa hoặc linh trưởng và tốt nhất là con người.

Cụm từ “lượng hữu hiệu điều trị” đề cập đến lượng hợp chất hoạt tính hoặc được chất tạo ra phản ứng sinh học hoặc dược học trong mô, hệ thống, động vật, cá thể hoặc con người đang được nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sĩ y khoa hoặc bác sĩ lâm sàng khác tìm kiếm.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “điều trị” hoặc “việc điều trị” đề cập đến một hoặc nhiều trong số (1) ức chế bệnh; *ví dụ*, ức chế bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá thể đang trải qua hoặc biểu hiện bệnh lý hoặc hội chứng của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn (*tức là*, làm ngừng sự phát triển thêm của bệnh lý và/hoặc hội chứng bệnh lý); và (2) cải thiện bệnh; *ví dụ*, cải thiện bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá thể đang trải qua hoặc biểu hiện bệnh lý hoặc hội chứng của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn (*tức là*, đảo ngược bệnh lý và/hoặc hội chứng) như giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế hữu ích trong việc ngăn ngừa hoặc giảm nguy cơ phát triển bệnh bất kỳ được đề cập ở đây; *ví dụ*, ngăn ngừa hoặc giảm nguy cơ phát triển bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá thể có thể dễ mắc bệnh, tình trạng hoặc rối loạn nhưng chưa trải qua hoặc có biểu hiện bệnh lý hoặc hội chứng của bệnh.

Liệu pháp kết hợp

I. Các liệu pháp điểm kiểm soát miễn dịch

Theo một số phương án, chất ức chế kép A2A và A2B được đề cập đến trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch để điều trị ung thư như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án, sự kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch như được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để điều trị u hắc sắc tố. Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch. Các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch lấy làm ví dụ bao gồm các chất ức chế chống lại các phân tử điểm kiểm soát miễn dịch như CD20, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gama, TAM, arginaza, HPK1, CD137 (còn được gọi là 4-1BB), ICOS, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, TIGIT, PD-1, PD-L1 và PD-L2. Theo một số phương án, phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là phân tử điểm kiểm soát kích thích được chọn từ CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR và CD137. Theo một số phương án, phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là phân tử điểm kiểm soát ức chế được chọn từ A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-

1, TIM3, TIGIT và VISTA. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế được đề cập đến trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân được chọn từ chất ức chế KIR, chất ức chế TIGIT, chất ức chế LAIR1, chất ức chế CD160, chất ức chế 2B4 và chất ức chế beta TGFR.

Theo một số phương án, chất ức chế kép A2A và A2B được đề cập đến trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất chủ vận của phân tử điểm kiểm soát miễn dịch, ví dụ, OX40, CD27, OX40, GITR, và CD137 (còn được gọi là 4-1BB).

Theo một số phương án, chất ức chế của 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 của 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), durvalumab (Imfinzi®), pidilizumab, SHR-1210, PDR001, MGA012, PDR001, AB122 hoặc AMP-224. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-1 là nivolumab hoặc pembrolizumab. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD1 là pembrolizumab. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-1 là MGA012. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD1 là SHR-1210. (Các) tác nhân chống ung thư khác bao gồm liệu pháp kháng thể như 4-1BB (ví dụ, urelumab, utomilumab).

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

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

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

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

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

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

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

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

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các kháng thể đặc hiệu kép. Theo một số phương án, một trong các miền của kháng thể đặc hiệu kép nhắm đích PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3, kháng nguyên đặc hiệu của khối u (ví dụ, CD70), hoặc thụ thể TGF β .

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

Như đã đề cập ở trên, các hợp chất, chất ức chế, tác nhân bổ sung, v.v. có thể được kết hợp với hợp chất theo sáng chế ở dạng liều lượng duy nhất hoặc liên tục, hoặc chúng có thể được sử dụng đồng thời hoặc tuần tự dưới các dạng liều lượng riêng biệt.

II. Liệu pháp điều trị ung thư

Sự phát triển và tồn tại của tế bào ung thư có thể bị tác động bởi nhiều con đường truyền tín hiệu. Do đó, rất hữu ích khi kết hợp các chất ức chế enzym/protein/thụ thể, có các đặc tính ưu tiên khác nhau ở các đích mà chúng điều biến các hoạt tính, để điều trị các tình trạng đó. Nhắm đích nhiều hơn một con đường tín hiệu (hoặc nhiều hơn một phân tử sinh học liên quan đến một con đường tín hiệu nhất định) có thể làm giảm khả năng kháng thuốc trong quần thể tế bào, và/hoặc giảm độc tính của việc điều trị.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế enzym/protein/thụ thể khác hoặc một hoặc nhiều liệu pháp để điều trị bệnh, như ung thư. Ví dụ về các bệnh và chỉ định có thể điều trị bằng liệu pháp kết hợp bao gồm những bệnh như được mô tả trong bản mô tả này.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều dược chất bổ sung như, ví dụ, thuốc điều trị hóa học, chất điều trị ung thư miễn dịch, chất ức chế enzym chuyển hóa, chất ức chế thụ thể chemokin và chất ức chế phosphatase, cũng như các liệu pháp nhắm đích như các chất ức chế kinaza Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, c-Kit, IGF-1R, RAF và FAK. Một hoặc nhiều dược chất bổ sung có thể được sử dụng cho bệnh nhân một cách đồng thời hoặc tuần tự.

Ví dụ, các hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế các kinaza sau đây để điều trị ung thư và các bệnh hoặc rối loạn khác được mô tả trong bản mô tả này: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-kinaza, phosphorylase kinaza, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, CSF1R, 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. Ví dụ không giới hạn phạm vi sáng chế về chất ức chế có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế để điều trị ung thư và các bệnh và rối loạn khác được mô tả trong bản mô tả này bao gồm chất ức chế FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 hoặc FGFR4, ví dụ, INCB54828, INCB62079 và INCB63904), chất ức chế JAK (JAK1 và/hoặc JAK2, ví dụ, ruxolitinib, baricitinib hoặc INCB39110), chất ức chế IDO (ví dụ, epacadostat, NLG919 hoặc BMS-986205), chất ức chế LSD1 (ví dụ, INCB59872 và INCB60003), chất ức chế TDO, chất ức chế PI3K-delta (ví dụ, INCB50797 và INCB50465), chất ức chế Pim, chất ức chế CSF1R, tyrosin kinaza thụ thể

TAM (Tyro-3, Axl và Mer), chất ức chế histon deacetylaza (HDAC) như chất ức chế HDAC8, chất ức chế tạo mạch, chất ức chế thụ thể interleukin, các chất ức chế thành viên họ đầu cuối bổ sung brom (ví dụ, chất ức chế miền brom hoặc chất ức chế BET như INCB54329 và INCB57643) và chất đối kháng thụ thể adenosin hoặc các dạng kết hợp của chúng.

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

Một hoặc nhiều tác nhân dưới đây có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế và được trình bày dưới dạng danh sách không giới hạn phạm vi của sáng chế: chất kìm tế bào, cisplatin, doxorubixin, taxotere, taxol, etoposit, irinotecan, camptostar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, epothilones, tamoxifen, 5-flouraxil, methoxtrexat, temozolomit, xyclophosphamit, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, IRESSA™ (gefitinib), TARCEVA™ (erlotinib), các kháng thể cho EGFR, intron, ara-C, adriamycin, cytoxan, gemcitabin, mù tạc uraxil, chlormethin, ifosfamid, melphalan, chlorambucil, pipobroman, trietylenmelamin, triethylthiophosphoramin, busulfan, carmustin, lomustin, streptozocin, dacarbazin, floxuridin, cytarabin, 6-mercaptopurin, 6-thioguanin, fludarabin phosphat, oxaliplatin, leucovirin, ELOXATIN™ (oxaliplatin), pentostatin, vinblastin, vincristin, vindesin, bleomycin, dactinomycin, daunorubixin, doxorubixin, epirubixin, idarubixin, mithramycin, deoxycoformycin, mitomycin-C, L-asparaginaza, teniposit 17.alpha.-ethinylestradiol, diethylstilbestrol, testosterone, Prednison, Fluoxymesteron, Dromostanolon propionat, testolacton, megestrolaxetat, methylprednisolon, methyltestosteron, prednisolon, triamcinolon, clorotrianisen, hydroxyprogesteron, aminoglutethimit, estramustin, medroxyprogesteroneaxetat, leuprolide, flutamid, toremifen, goserelin, carboplatin, hydroxyure, amsacrin, procarbazin, mitotane, mitoxantron, levamisol, navelben, anastrozol, letrazol, capecitabin, reloxafin, droloxafin, hexametylmelamin, avastin, HERCEPTIN™ (trastuzumab), BEXXAR™ (tositumomab), VELCADE™ (bortezomib), ZEVALIN™ (ibritumomab tiuxetan), TRISENOX™ (arsenic trioxit), XELODA™ (capecitabin), vinorelbin, porfimer,

ERBITUX™ (cetuximab), thiotepa, altretamin, melphalan, trastuzumab, lerozol, fulvestrant, exemestan, ifosfomit, rituximab, C225 (cetuximab), Campath (alemtuzumab), clofarabin, cladribin, aphidicolon, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezacitabin, Sml1, fludarabin, pentostatin, triapin, didox, trimidox, amidox, 3-AP, và MDL-101,731.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng kết hợp với các phương pháp điều trị bệnh ung thư khác, ví dụ như bằng hóa trị liệu, liệu pháp chiếu xạ, liệu pháp nhắm đích khối u, liệu pháp hỗ trợ, liệu pháp miễn dịch hoặc phẫu thuật. Ví dụ về liệu pháp miễn dịch bao gồm điều trị xytokin (ví dụ, interferon, GM-CSF, G-CSF, IL-2), liệu pháp miễn dịch CRS-207, vắc-xin ung thư, kháng thể đơn dòng, chuyển tế bào T nuôi, chất chủ vận thụ thể Toll, chất chủ vận STING, liệu pháp virus tiêu khối u và các phân tử nhỏ điều hòa miễn dịch, bao gồm chất ức chế thalidomit hoặc JAK1/2 và các chất tương tự. Các hợp chất này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều loại thuốc chống ung thư, như các chất hóa trị liệu. Các chất hóa trị liệu ví dụ bao gồm hóa chất bất kỳ trong số các hóa chất sau: abarelix, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, allopurinol, altretamin, anastrozol, arsenic trioxit, asparaginaza, azacitidin, bevacizumab, bexaroten, baricitinib, bleomycin, bortezomib, bortezomib, busulfan tiêm tĩnh mạch, busulfan truyền qua đường miệng, calusteron, capecitabin, carboplatin, carmustin, cetuximab, chlorambucil, cisplatin, cladribin, clofarabin, cyclophosphamid, cytarabin, dacarbazin, dactinomycin, dalteparin natri, daunorubicin, decitabin, denileukin, denileukin diftitox, dexrazoxan, docetaxel, doxorubicin, dromostanolon propionat, eculizumab, epirubicin, erlotinib, estramustin, etoposid phosphat, etoposid, exemestan, fentanyl xitrat, filgrastim, floxuridin, fludarabin, fluoracil, fulvestrant, gefitinib, gemcitabin, gemtuzumab ozogamixin, goserelin axetat, histrelin axetat, ibritumomab tiuxetan, idarubicin, ifosfamid, imatinib mesylat, interferon alfa 2a, irinotecan, lapatinib ditosylat, lenalidomit, letrozol, leucovorin, leuprolide axetat, levamisol, lomustin, meclorethamin, megestrol axetat, melphalan, mercaptopurin, methotrexat, methoxsalen, mitomycin C, mitotan, mitoxantron, nandrolon phenpropionat, nelarabin, nofetumomab, olaparib, oxaliplatin, paclitaxel, pamidronate, panitumumab, pegaspargaza, pegfilgrastim, pemetrexed dinatri, pentostatin, pipobroman, plicamycin, procarbazine, quinacrin, rasburicaza, rituximab, ruxolitinib, rucaparib, streptozoxin, tamoxifen, temozolomit, teniposid, testolacton, thalidomit, thioguanin, thiotepa, topotecan,

toremifen, tositumomab, trastuzumab, tretinoin, uracil mustard, valrubicin, vinblastin, vincristin, vinorelbin, vorinostat, niraparib, veliparib, talazoparib, và zoledronat.

Các ví dụ bổ sung về các chất hóa trị liệu bao gồm các chất ức chế proteosom (ví dụ, bortezomib), thalidomit, revlimid và các tác nhân gây hại ADN như melphalan, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, etoposid, carmustin, và các chất tương tự.

Ví dụ chất ức chế Bcr-Abl bao gồm imatinib mesylat (GLEEVECTM), nilotinib, dasatinib, bosutinib và ponatinib, và các muối được dụng. Các chất ức chế Bcr-Abl thích hợp ví dụ khác bao gồm các hợp chất và muối được dụng của chúng, của các phân nhóm và nhóm được bộc lộ trong Bằng sáng chế Mỹ số 5,521,184, Công bố đơn quốc tế số WO 04/005281, và đơn sáng chế Mỹ số Ser. 60/578,491.

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

Các chất ức chế RAF thích hợp ví dụ bao gồm dabrafenib, sorafenib và vemurafenib, và các muối được dụng của chúng. Các chất ức chế RAF thích hợp ví dụ khác bao gồm các hợp chất, và muối được dụng của chúng, như được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 00/09495 và WO 05/028444.

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

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

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với chất hóa trị liệu trong điều trị ung thư và có thể cải thiện đáp ứng điều trị so với phản ứng đối với chỉ chất hóa trị liệu đơn lẻ mà không làm trầm trọng thêm tác dụng độc hại của nó. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với chất hóa

trị liệu được đề cập đến trong bản mô tả này. Ví dụ, các dược chất bổ sung được sử dụng trong điều trị đa u tủy, có thể bao gồm nhưng không giới hạn, melphalan, melphalan cộng với prednison[MP], doxorubixin, dexametason và Velcade (bortezomib). Các tác nhân bổ sung khác được sử dụng trong điều trị đa u tủy bao gồm các chất ức chế Bcr-Abl, Flt-3, RAF và FAK kinaza. Theo một số phương án, hợp chất này là tác nhân alkyl hóa, chất ức chế proteasom, corticosteroid hoặc tác nhân điều biến miễn dịch. Ví dụ về tác nhân alkyl hóa bao gồm xyclophosphamit (CY), melphalan (MEL), và bentamustin. 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, tác nhân điều biến miễn dịch là lenalidomit (LEN) hoặc pomalidomit (POM). Tác dụng cộng hợp hoặc hiệp đồng là kết quả mong muốn của việc kết hợp chất ức chế PI3K theo sáng chế với tác nhân bổ sung.

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

Các tác nhân có thể được kết hợp với hợp chất theo sáng chế ở dạng liều lượng duy nhất hoặc liên tục, hoặc các tác nhân có thể được sử dụng đồng thời hoặc tuần tự dưới dạng các dạng liều lượng riêng biệt.

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

Theo một số phương án, corticosteroid như dexametason được sử dụng cho bệnh nhân kết hợp với các hợp chất theo sáng chế trong đó dexametason được sử dụng gián đoạn chứ không phải liên tục.

Các hợp chất có công thức (I) hoặc công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối của chúng có thể được kết hợp với một tác nhân sinh miễn dịch khác, như tế bào ung thư, kháng nguyên khối u đã tinh sạch (bao gồm protein tái tổ hợp, peptit và phân tử carbohydrat), tế bào và tế bào được chuyển nhiễm gen mã hóa các xytokin kích thích miễn dịch. Các ví dụ không giới hạn phạm vi sáng chế về vắc-xin khối u có thể được sử dụng bao gồm các peptit của kháng nguyên u hắc sắc tố, như peptit của gp100, kháng nguyên MAGE, Trp-2, MARTI và/hoặc tyrosinaza, hoặc các tế bào khối u được chuyển nhiễm để biểu hiện xytokin GM-CSF.

Các hợp chất có công thức (I) hoặc công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối của chúng có thể được sử dụng kết hợp với phác đồ tiêm chủng để điều trị ung thư. Theo một số phương án, các tế bào khối u được chuyển nạp để biểu hiện GM-CSF. Theo một số phương án, vắc-xin khối u bao gồm các protein từ virus có liên quan đến bệnh ung thư ở người như virus u nhú ở người (HPV), virus viêm gan (HBV và HCV) và virus Herpes Sacôm Kaposi (KHSV). Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với các kháng nguyên đặc hiệu khối u như các protein sốc nhiệt được phân lập từ chính mô khối u. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối của chúng có thể được kết hợp với phản ứng gây miễn dịch tế bào đuôi gai để hoạt hóa các phản ứng chống khối u công hiệu.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các peptit vòng lớn đặc hiệu kép nhắm đích các tế bào hiệu ứng 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 hoạt hóa phản ứng miễn dịch của thể chủ.

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

Các hợp chất có Công thức (I) hoặc công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối của chúng có thể được sử dụng kết hợp với vắc-xin, để kích thích phản ứng miễn dịch đối với mầm bệnh, chất độc, và tự kháng nguyên. Ví dụ về tác nhân gây bệnh mà phương pháp trị liệu này có thể đặc biệt hữu ích, bao gồm mầm bệnh mà hiện tại không có vắc-xin hiệu quả, hoặc mầm bệnh mà vắc-xin thông thường có hiệu quả kém hơn. Các mầm bệnh bao gồm, nhưng không giới hạn ở, HIV, viêm gan (A, B, & C), cúm, Herpes, Giardia, sốt rét, Leishmania, Staphylococcus aureus, Pseudomonas Aeruginosa.

Các virus gây nhiễm trùng có thể điều trị được bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở virus gây u nhú ở người, virus cúm, virus viêm gan A, B, C hoặc D, adenovirus, poxvirus, virus herpes simplex, virus cytomegalovirus ở người, virus gây hội chứng hô hấp cấp tính nặng, virus ebola, virus sởi, virus herpes (ví dụ, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II và CMV, virus Epstein Barr), flavivirus, echovirus, rhinovirus, coxsackievirus, coronavirus, virus hợp bào hô hấp, virus quai bị, rotavirus, virus sởi, virus rubella, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus sốt xuất huyết, virus u nhú, virus u mềm lây, virus bại liệt, virus dại, virus JC và arbovirus gây viêm não.

Các vi khuẩn mầm bệnh gây nhiễm trùng có thể điều trị được bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chlamydia, vi khuẩn rickettsial, mycobacteria, tụ cầu khuẩn, liên cầu khuẩn, phế cầu khuẩn, não mô cầu và conococci, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionella, vi khuẩn gây bệnh bạch hầu, salmonella, trực khuẩn bacillus, vi khuẩn gây bệnh dịch tả, bệnh uốn ván, bệnh ngộ độc clostridium botulinum, bệnh than, bệnh dịch hạch, xoắn khuẩn, bệnh *Leptospira* và vi khuẩn gây bệnh Lyme.

Nấm mầm bệnh gây nhiễm trùng có thể điều trị được 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*, *rhizopus*), *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* và *Histoplasma capsulatum*. Ký sinh trùng mầm bệnh gây nhiễm trùng có thể điều trị được bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, *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 gondii*, và *Nippostrongylus brasiliensis*.

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

Công thức dược phẩm và dạng liều lượng

Khi được sử dụng làm dược phẩm, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng các chế phẩm dược. Các chế phẩm này có thể được sử dụng theo phương thức đã biết rõ trong lĩnh vực dược, và có thể được dùng bằng các đường dùng khác nhau, tùy thuộc vào mong muốn điều trị khu trú hay toàn thân và vào vùng cần điều trị. Việc dùng có thể là khu trú (bao gồm qua da, qua biểu bì, qua mắt và niêm mạc bao gồm việc phân phối trong mũi, qua âm đạo và trực tràng), qua 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 dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm tiêm hoặc truyền trong tĩnh mạch, trong động mạch, dưới da, trong phúc mạc hoặc trong cơ; hoặc dùng nội sọ, ví dụ, nội tủy mạc hoặc trong não thất. Việc dùng ngoài đường tiêu hóa có thể ở dạng liều bolus duy nhất, hoặc có thể là, ví dụ, bằng bơm truyền dịch liên tục. Các dược phẩm và chế phẩm để sử dụng khu trú có thể bao gồm cao dán thuốc thấm qua da, thuốc mỡ, thuốc nước, thuốc kem, gel, thuốc nhỏ, thuốc đạn, thuốc xịt, dịch lỏng và bột thấm thấu qua da. Chất mang dược phẩm thông thường, bazơ gốc nước, bột hoặc dầu, chất làm đặc và các chất tương tự có thể cần thiết hoặc mong muốn.

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

Trong việc bào chế chế phẩm, hợp chất hoạt tính có thể được nghiền để tạo ra kích thước hạt thích hợp trước khi kết hợp với các thành phần khác. Nếu hợp chất hoạt tính gần

như là không hòa tan, nó có thể được nghiền thành kích thước hạt nhỏ hơn 200 mesh. Nếu hợp chất hoạt tính gần như là tan trong nước, thì kích thước hạt có thể được điều chỉnh bằng cách nghiền để tạo ra sự phân bố gần như là đồng đều trong chế phẩm, ví dụ khoảng 40 mesh.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được nghiền bằng cách sử dụng các quy trình nghiền đã biết như nghiền ướt thu được cỡ hạt thích hợp cho việc tạo viên và cho các dạng chế phẩm khác. Các chế phẩm phân chia mịn (hạt nano) của các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, xem Công bố đơn quốc tế số WO 2002/000196.

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

Các dược phẩm có thể được bào chế dưới dạng liều đơn vị, mỗi liều lượng chứa từ khoảng 5 đến khoảng 1000 mg (1 g), thường là từ khoảng 100 đến khoảng 500 mg, thành phần hoạt tính. Thuật ngữ “dạng liều đơn vị” dùng để chỉ các đơn vị vật lý rời rạc thích hợp dùng làm liều lượng đơn vị cho đối tượng người và động vật có vú khác, mỗi đơn vị chứa lượng hoạt chất xác định trước được tính toán để tạo ra hiệu quả điều trị mong muốn, khi kết hợp với tá dược thích hợp.

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

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

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

Các liều lượng tương tự có thể được sử dụng của các hợp chất được mô tả ở đây trong các phương pháp và cách sử dụng theo sáng chế.

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

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

Viên nén hoặc viên tròn theo sáng chế có thể được bao hoặc được trộn theo cách khác để tạo ra dạng liều lượng có ưu điểm là tác dụng kéo dài. Ví dụ, viên nén hoặc viên

tròn có thể có chứa thành phần liều lượng bên trong và thành phần liều lượng bên ngoài, thành phần bên ngoài ở dạng vỏ bọc của thành phần bên trong. Hai thành phần có thể được ngăn cách bởi một lớp ruột có nhiệm vụ chống lại sự phân hủy trong dạ dày và cho phép thành phần bên trong đi nguyên vẹn vào tá tràng hoặc được làm chậm tốc độ giải phóng. Nhiều loại nguyên liệu có thể được sử dụng cho các lớp hoặc lớp phủ tan trong ruột như vậy, các nguyên liệu đó bao gồm một số axit polyme và hỗn hợp của axit polyme với các nguyên liệu như sen lắc, rượu xetyl và xenluloza axetat.

Các dạng chất lỏng trong đó các hợp chất và 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 nước, xi-rô có hương vị thích hợp, huyền phù nước hoặc dầu, và nhũ tương có hương vị với dầu ăn như dầu hạt bông, dầu vừng, dầu dừa, hoặc dầu đậu phộng, cũng như cồn ngọt và các tá dược lỏng dùng cho dược phẩm tương tự.

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

Các công thức chế phẩm dùng khu trú có thể chứa một hoặc nhiều chất mang thông thường. Theo một số phương án, thuốc mỡ có thể chứa nước và một hoặc nhiều chất mang kỵ nước được chọn từ, ví dụ, parafin lỏng, polyoxyetylen alkyl ete, propylen glycol, vaselin trắng, và các chất tương tự. Các hợp phần chất mang của kem có thể dựa trên nước kết hợp với glyxerol và một hoặc nhiều thành phần khác, ví dụ như glyxerinmonostearat, PEG-glyxerinmonostearat và rượu xetylstearyl. Gel có thể được tạo chế phẩm bằng cách sử dụng rượu isopropyl và nước, kết hợp một cách thích hợp với các thành phần khác như, ví dụ, glyxerol, hydroxyetyl xenluloza, và các chất tương tự. Theo một số phương án, hợp phần 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 % khối lượng của hợp chất theo sáng chế. Các chế phẩm tại chỗ có thể được đóng gói phù hợp trong các ống, ví dụ, 100 g, được kết hợp tùy ý với các hướng dẫn sử dụng đối với việc điều trị của chỉ định được chọn, ví dụ, bệnh vẩy nến hoặc tình trạng bệnh ở da khác.

Lượng hợp chất hoặc chế phẩm được sử dụng cho bệnh nhân sẽ khác nhau tùy thuộc vào loại chất nào đang được sử dụng, mục đích của việc sử dụng, như dự phòng hoặc liệu pháp, tình trạng của bệnh nhân, cách sử dụng, và các nhóm tương tự. Trong các ứng dụng điều trị, chế phẩm có thể được sử dụng cho bệnh nhân đã mắc bệnh với một lượng đủ để chữa khỏi hoặc làm ngừng ít nhất là một phần các hội chứng của bệnh và các biến chứng của nó. Liều hữu hiệu sẽ phụ thuộc vào tình trạng bệnh đang được điều trị cũng như theo nhận định của bác sĩ lâm sàng tùy thuộc vào các yếu tố như mức độ nghiêm trọng của bệnh, tuổi, 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 dược phẩm được mô tả ở trên. Các chế phẩm này có thể được khử trùng bằng các kỹ thuật khử trùng thông thường, hoặc có thể được lọc vô trùng. Dung dịch nước có thể được đóng gói để sử dụng như vậy, hoặc được đông khô, chế phẩm đông khô được kết hợp với chất mang nước vô trùng trước khi sử dụng. Độ pH của các chế phẩm hợp chất 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 hiểu rằng việc sử dụng một số tá dược, chất mang hoặc chất ổn định nhất định đã nói ở trên sẽ dẫn đến sự tạo thành muối dược phẩm.

Liều lượng điều trị của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi theo, ví dụ, việc sử dụng cụ thể mà việc điều trị được thực hiện cho nó, cách thức sử dụng hợp chất, sức khỏe và tình trạng của bệnh nhân, và đánh giá của bác sĩ kê đơn. Tỷ lệ hoặc nồng độ của hợp chất được mô tả ở đây 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, hợp chất được mô tả ở đây có thể được cung cấp trong dung dịch sinh lý trong nước chứa từ khoảng 0,1 đến khoảng 10% khối lượng/thể tích của hợp chất để dùng ngoài đường tiêu hóa. Một số phạm vi liều điển hình là từ khoảng 1 $\mu\text{g/kg}$ đến khoảng 1 g/kg trọng lượng cơ thể mỗi ngày. Theo một số phương án, khoảng liều là từ khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 100 mg/kg khối lượng cơ thể mỗi ngày. Liều lượng 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 chọn, chế phẩm của tá dược và đường dùng của nó. Liều hữu hiệu có thể được ngoại suy từ các đường cong đáp ứng liều từ hệ thống thử nghiệm *in vitro* hoặc mô hình động vật.

Các chế phẩm theo sáng chế có thể bao gồm thêm một hoặc nhiều dược chất bổ sung như hợp chất hóa trị liệu, steroid, chất chống viêm hoặc chất kìm hãm miễn dịch, các ví dụ được liệt kê ở đây.

Các hợp chất được đánh dấu và phương pháp thử nghiệm

Một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến các hợp chất được đánh dấu theo sáng chế (được đánh dấu phóng xạ, được đánh dấu huỳnh quang, v.v.) mà sẽ hữu ích không chỉ trong các kỹ thuật hình ảnh mà còn trong các thử nghiệm, cả *in vitro* và *in vivo*, để định vị và định lượng các thụ thể A2A và/hoặc A2B trong các mẫu mô, bao gồm mô người và để nhận dạng các chất đối kháng A2A và/hoặc A2B bằng cách liên kết ức chế hợp chất được đánh dấu. Việc thể một hoặc nhiều nguyên tử của các hợp chất theo sáng chế cũng có thể hữu ích trong việc tạo ADME được biệt hóa (Hấp phụ, Phân phối, Chuyển hóa và Bài tiết). Theo đó, sáng chế bao gồm các thử nghiệm thụ thể adenosin (ví dụ, A2A và/hoặc A2B) chứa các hợp chất được đánh dấu hoặc được thể như vậy.

Sáng chế còn bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế. Hợp chất “được đánh dấu đồng vị” hoặc “được đánh dấu phóng xạ” là hợp chất theo sáng chế trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thể hoặc thay thế bởi nguyên tử có nguyên tử khối hoặc số khối khác với nguyên tử khối hoặc số khối thường thấy trong tự nhiên (tức là, có trong tự nhiên). Nuclit phóng xạ thích hợp mà có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở ^2H (cũng viết là D cho đơteri), ^3H (cũng viết là T cho tritium), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I và ^{131}I . Ví dụ, một hoặc nhiều nguyên tử hydro trong hợp chất theo sáng chế có thể được thay thế hoặc được thể bằng đơteri (ví dụ, một hoặc nhiều nguyên tử hydro của nhóm C_{1-6} alkyl có Công thức (I) tùy ý có thể được thể bằng nguyên tử đơteri, như $-\text{CD}_3$ được thể cho $-\text{CH}_3$). Theo một số phương án, các nhóm alkyl trong Công thức bất kỳ trong số các Công thức theo sáng chế, ví dụ, Công thức (I), có thể được đơteri hóa.

Một hoặc nhiều nguyên tử cấu thành của các hợp chất được trình bày trong bản mô tả này có thể được thể hoặc thay thế bằng các đồng vị của các nguyên tử phong phú tự nhiên hoặc không tự nhiên. Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm ít nhất một

nguyên tử đơteri. Ví dụ, một hoặc nhiều nguyên tử hydro trong hợp chất trong bản mô tả này có thể được thế hoặc được thế bằng đơteri (*ví dụ*, một hoặc nhiều nguyên tử hydro của nhóm C₁₋₆ alkyl có thể được thay thế bằng nguyên tử đơteri, như -CD₃ được thế cho -CH₃). Theo một số phương án, hợp chất bao gồm hai hoặc nhiều nguyên tử đơteri. Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, hoặc 1-6 nguyên tử đơteri. Theo một số phương án, tất cả các nguyên tử hydro trong hợp chất có thể được thế hoặc thay thế bằng các nguyên tử đơteri.

Theo một số phương án, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8 nguyên tử hydro, được gắn với nguyên tử cacbon của các phần tử thế “alkyl”, “alkenyl”, “alkynyl”, “aryl”, “phenyl”, “xycloalkyl”, “heteroxycloalkyl”, hoặc “heteroaryl” bất kỳ hoặc các nhóm liên kết “-C₁₋₆ alkyl-”, “alkylen”, “alkenylen” và “alkynylen”, như được mô tả trong bản mô tả này, tùy ý được thế bằng nguyên tử đơteri.

Các phương pháp tổng hợp để đưa các đồng vị vào các hợp chất hữu cơ đã được biết đến trong lĩnh vực này (Deuterium Labeling in Organic Chemistry của Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange của Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey và Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling của James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Các hợp chất được đánh dấu đồng vị có thể được sử dụng trong các nghiên cứu khác nhau như quang phổ NMR, các thí nghiệm chuyển hóa, và/hoặc các thử nghiệm.

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

Nucleit phóng xạ 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 đánh dấu và cạnh tranh thụ thể adenosin *in vitro*, các hợp chất mà kết hợp ³H, ¹⁴C, ⁸²Br, ¹²⁵I, ¹³¹I hoặc ³⁵S vào có thể là hữu ích. Đối với các ứng dụng chụp ảnh phóng xạ, ¹¹C, ¹⁸F, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br hoặc ⁷⁷Br có thể là hữu ích.

Cần phải hiểu rằng “hợp chất được đánh dấu phóng xạ” hoặc “hợp chất được đánh dấu” là hợp chất đã kết hợp ít nhất một nucleit phóng xạ. Theo một số phương án, nucleit phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S và ^{82}Br .

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

Hợp chất được đánh dấu theo sáng chế có thể được sử dụng trong thử nghiệm sàng lọc để nhận dạng/đánh giá các hợp chất. Ví dụ, hợp chất mới được tổng hợp hoặc được nhận dạng (ví dụ, hợp chất thử nghiệm) mà được đánh dấu có thể được đánh giá về khả năng liên kết với thụ thể adenosin bằng cách theo dõi sự thay đổi nồng độ của nó khi tiếp xúc với thụ thể adenosin, thông qua việc theo dõi nguyên tử đánh dấu. Ví dụ, một hợp chất thử nghiệm (được đánh dấu) có thể được đánh giá về khả năng làm giảm liên kết của một hợp chất khác được biết là liên kết với thụ thể adenosin (*tức là*, hợp chất chuẩn). Do đó, khả năng của hợp chất thử nghiệm cạnh tranh với hợp chất chuẩn để liên kết với thụ thể adenosin tương quan trực tiếp với ái lực liên kết của nó. Ngược lại, trong một số thử nghiệm sàng lọc khác, hợp chất chuẩn được đánh dấu và các hợp chất thử nghiệm không được đánh dấu. Theo đó, nồng độ của hợp chất chuẩn được đánh dấu được theo dõi để đánh giá sự cạnh tranh giữa hợp chất chuẩn và hợp chất thử nghiệm, và như vậy ái lực liên kết tương đối của hợp chất thử nghiệm được xác định.

Bộ kit

Sáng chế cũng bao gồm bộ kit được phẩm hữu ích, ví dụ, trong việc điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh hoặc rối loạn liên quan đến thụ thể adenosin (ví dụ như, ung thư, bệnh viêm, bệnh tim mạch, hoặc bệnh thoái hóa thần kinh) trong đó bao gồm một hoặc nhiều vật chứa chứa được phẩm có chứa lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất theo sáng chế. Bộ kit như vậy có thể bao gồm thêm, nếu muốn, một hoặc nhiều thành phần bộ kit được phẩm thông thường khác nhau, chẳng hạn như, ví dụ, vật chứa có một hoặc nhiều chất mang được dụng, vật chứa bổ sung, v.v., như sẽ dễ thấy đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này. Hướng dẫn sử dụng, có thể là dưới dạng tờ in rời hoặc dưới

dạng nhãn, cho biết lượng của các thành phần được sử dụng, chỉ dẫn sử dụng, và/hoặc chỉ dẫn để trộn các thành phần, cũng có thể được bao gồm trong kit này.

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ cụ thể. Các ví dụ sau đây được đưa ra nhằm mục đích minh họa, và không nhằm làm hạn chế sáng chế theo bất kỳ cách nào. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực sẽ dễ dàng nhận ra nhiều thông số không quan trọng có thể được thay đổi hoặc cải biến để mang lại kết quả gần như là giống nhau. Các hợp chất của các Ví dụ đã được phát hiện là ức chế hoạt tính của thụ thể adenosin (ví dụ, A2A và/hoặc A2B) theo ít nhất một thử nghiệm được mô tả trong bản mô tả này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các phương pháp tinh chế LC-MS điều chế đối với một số hợp chất đã qua điều chế được thực hiện trên các hệ thống phân đoạn được điều khiển theo khối lượng của hãng Waters. Thông số cài đặt thiết bị cơ bản, các giao thức và phần mềm điều khiển để vận hành các hệ thống này đã được mô tả chi tiết trong các tài liệu (xem ví dụ, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003); và "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004)). Các hợp chất được tách này thường được phân tích bằng phương pháp sắc ký lỏng khối phổ (LCMS) để kiểm tra độ tinh khiết dưới các điều kiện sau đây: Thiết bị; Agilent 1100 series, LC/MSD, Cột: Waters Sunfire™ C₁₈ kích thước hạt 5 µm, 2,1 x 50 mm, các Chất đệm: pha động A: TFA 0,025% trong nước và pha động B: axetonitril; gradien B 2% đến 80% trong 3 phút với tốc độ dòng là 2,0 mL/phút.

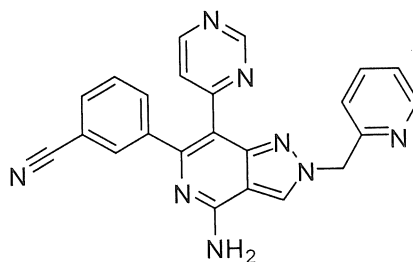
Một số hợp chất đã qua điều chế cũng được tách theo tiêu chuẩn điều chế bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo (RP-HPLC) bằng máy dò MS hoặc sắc ký nhanh (silica gel) như được nêu trong phần Các ví dụ thực hiện sáng chế. Các điều kiện cột sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo (RP-HPLC) điều chế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

Các phương pháp tinh chế với độ pH = 2: cột Waters Sunfire™ C₁₈, 30x 100 mm, kích thước hạt 5 µm, hoặc cột Waters XBridge™ C₁₈, 30x 100 mm, kích thước hạt 5 µm, rửa giải bằng pha động A: TFA 0,1% (axit trifloaxetic) trong nước và pha động B: axetonitril; tốc độ dòng là 60 mL/phút, gradien tách được tối ưu hóa cho mỗi hợp chất bằng

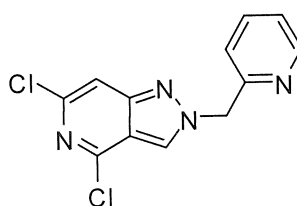
cách sử dụng quy trình Tối ưu hóa Phương pháp Đặc hiệu Hợp chất chuẩn như được mô tả trong tài liệu (xem ví dụ "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)).

Các phương pháp tinh chế với độ pH = 10: cột Waters XBridge™ C₁₈, 30x 100 mm, kích thước hạt 5 µm, rửa giải bằng pha động A: NH₄OH 0,1% trong nước và pha động B: axetonitril; tốc độ dòng là 60 mL/phút, gradien tách được tối ưu hóa cho mỗi hợp chất bằng cách sử dụng quy trình Tối ưu hóa Phương pháp Đặc hiệu Hợp chất chuẩn như được mô tả trong tài liệu (xem ví dụ "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)).

Ví dụ 1. 3-(4-amino-2-(pyridin-2-ylmetyl)-7-(pyrimidin-4-yl)-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)benzonitril

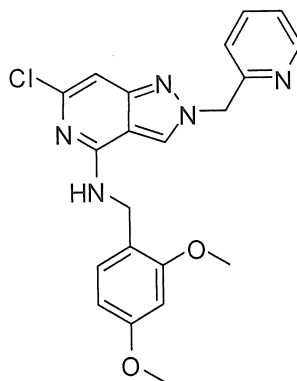


Bước A. 4,6-diclo-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin



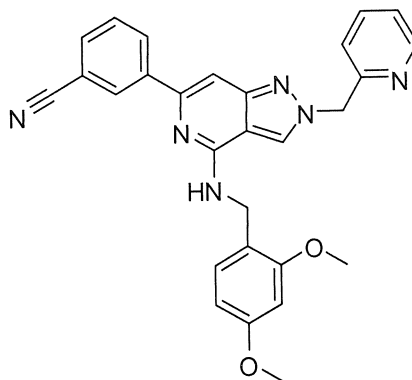
Thêm diisopropyl azodicarboxylat (1,57 mL, 7,98 mmol) ở 0 °C vào hỗn hợp gồm 4,6-diclo-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin (1000 mg, 5,32 mmol), pyridin-2-ylmetanol (0,77 mL, 7,98 mmol) và triphenylphosphin (2790 mg, 10,64 mmol) trong DCM (10 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C qua đêm. Chạy sắc ký trực tiếp trên cột silica gel thu được sản phẩm mong muốn (571 mg, 39%). LC-MS tính toán cho C₁₂H₉Cl₂N₄: 279,0 (M+H)⁺; thực nghiệm: 279,3 (M+H)⁺.

Bước B. 6-clo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-amin



Thêm trietylamin (0,30 mL, 2,15 mmol) vào hỗn hợp gồm 4,6-diclo-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin (500 mg, 1,791 mmol), (2,4-dimetoxyphenyl)metanamin (0,30 mL, 1,97 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110 °C qua đêm. Chạy sắc ký trực tiếp trên cột silica gel thu được sản phẩm mong muốn (609 mg, 83%). LC-MS tính toán cho $C_{21}H_{21}ClN_5O_2$: 410,1 (M+H)⁺; thực nghiệm: 410,3 (M+H)⁺.

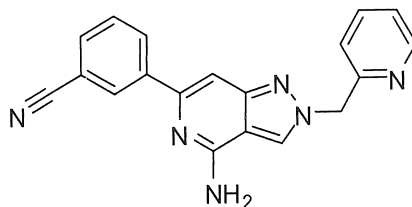
Bước C. 3-(4-((2,4-dimetoxybenzyl)amino)-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)benzonitril



Thêm xesi cacbonat (968 mg, 2,97 mmol) vào hỗn hợp gồm axit 6-clo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-amin (609 mg, 1,486 mmol), (3-xyanophenyl)boronic (327 mg, 2,229 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) và nước (1 mL). Khử khí hỗn hợp phản ứng trong môi trường N₂ và sau đó thêm clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (117 mg, 0,149 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp ở 120 °C trong điều kiện vi sóng trong 90 phút. Dập tắt phản ứng bằng 20 mL etyl axetat và 20 mL nước. Tách pha

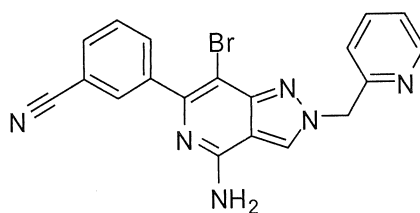
hữu cơ và chiết dung dịch nước hai lần bằng etyl axetat. Làm khô các dịch chiết đã được gộp lại trên Na_2SO_4 , lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận trên cột silica gel thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính toán cho $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_2$: 477,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; thực nghiệm: 477,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Bước D. 3-(4-amino-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)benzonitril



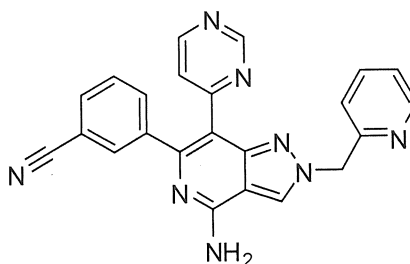
Khuấy dung dịch chứa 3-(4-((2,4-dimethoxybenzyl)amino)-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)benzonitril (500 mg, 1,049 mmol) trong TFA (5,00 mL) ở 100 °C trong 30 phút. Làm bay hơi TFA dưới áp suất giảm và sau đó thêm 20 mL dung dịch NaHCO_3 trong nước bão hòa và 20 mL etyl axetat vào. Tách pha hữu cơ và chiết dung dịch nước hai lần bằng etyl axetat. Làm khô các dịch chiết đã được gộp lại trên Na_2SO_4 , lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận trên cột silica gel thu được sản phẩm mong muốn (273 mg, 80%). LC-MS tính toán cho $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_6$: 327,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; thực nghiệm: 327,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Bước E. 3-(4-amino-7-bromo-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)benzonitril



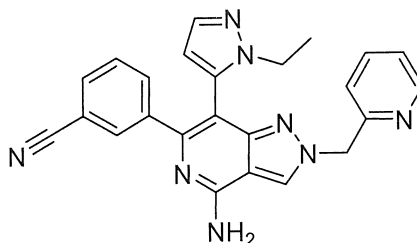
Khuấy hỗn hợp phản ứng gồm 3-(4-amino-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)benzonitril (273 mg, 0,836 mmol) và 1-bromopyrrolidin-2,5-dion (156 mg, 0,878 mmol) trong THF (10 mL) ở 0 °C trong 30 phút và dập tắt phản ứng bằng dung dịch NaHCO_3 trong nước bão hòa. Tách pha hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận thu được trên cột silica gel tạo ra sản phẩm mong muốn (251 mg, 74,0%). LC-MS tính toán cho $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{BrN}_6$: 405,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ và 407,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; thực nghiệm: 405,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ và 407,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Bước F. 3-(4-amino-2-(pyridin-2-ylmetyl)-7-(pyrimidin-4-yl)-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)benzonitril



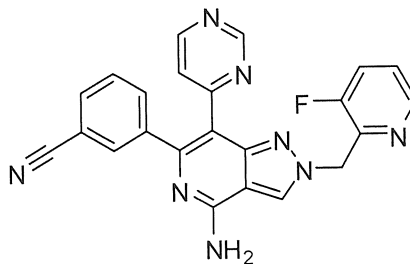
Đầu tiên sục N_2 vào hỗn hợp gồm 3-(4-amino-7-bromo-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)benzonitril (25 mg, 0,062 mmol), 4-(tributylstannyl)pyrimidin (34,2 mg, 0,093 mmol), và đồng (I) clorua (7,33 mg, 0,074 mmol), lithi clorua (3,14 mg, 0,074 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (7,13 mg, 6,17 μ mol) trong THF (1 ml), và sau đó gia nhiệt và khuấy ở 90 °C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với metanol và tinh chế bằng LCMS điều chế (pH=2) để tạo ra sản phẩm mong muốn. LC-MS tính toán cho $C_{23}H_{17}N_8$: 405,2 ($M+H$)⁺; thực nghiệm: 405,3 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 2. 3-(4-amino-7-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)benzonitril



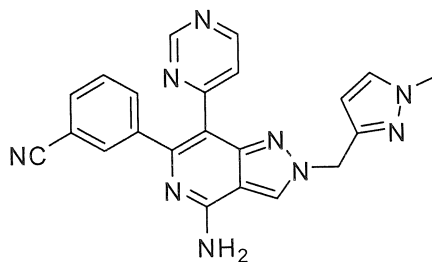
Thêm xesi cacbonat (16,08 mg, 0,049 mmol) vào hỗn hợp gồm 3-(4-amino-7-bromo-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)benzonitril (20 mg, 0,049 mmol) và 1-etyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (21,92 mg, 0,099 mmol) trong 1,4-dioxan (2 mL) và nước (0,2 mL). Phun N_2 vào hỗn hợp thu được trong 2 phút và sau đó thêm clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (3,88 mg, 4,94 μ mol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong 1,5 giờ và sau đó pha loãng với metanol. Tinh chế trực tiếp trên HPLC điều chế thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính toán cho $C_{24}H_{21}N_8$: 421,2 ($M+H$)⁺; thực nghiệm: 421,3 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 3. 3-(4-amino-2-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-7-(pyrimidin-4-yl)-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)benzonitril



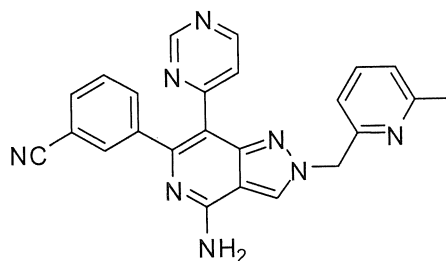
Hợp chất nêu tại đề mục trên đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, ngoại trừ bằng cách sử dụng (3-flopyridin-2-yl)metanol thay cho sử dụng (pyridin-2-yl)metanol. LC-MS tính toán cho $C_{23}H_{16}FN_8$: 423,1 (M+H)⁺; thực nghiệm: 423,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 4. 3-(4-amino-2-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)-7-(pyrimidin-4-yl)-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)benzonitril



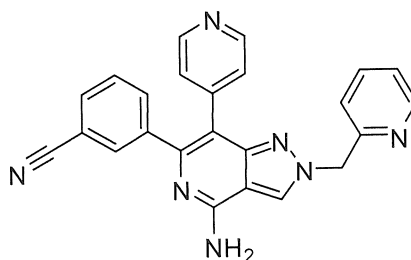
Hợp chất nêu tại đề mục trên đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, ngoại trừ bằng cách sử dụng (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanol thay cho sử dụng (pyridin-2-yl)metanol. LC-MS tính toán cho $C_{22}H_{18}N_9$: 408,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 408,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 5. 3-(4-amino-2-((6-metylpyridin-2-yl)metyl)-7-(pyrimidin-4-yl)-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)benzonitril



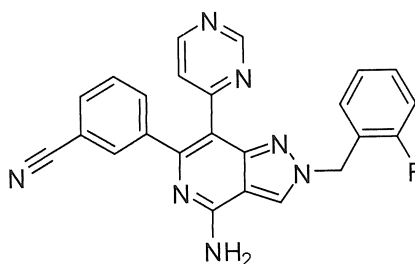
Hợp chất nêu tại đề mục trên đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, ngoại trừ bằng cách sử dụng (6-metylpyridin-2-yl)metanol thay cho sử dụng (pyridin-2-yl)metanol. LC-MS tính toán cho $C_{24}H_{19}N_8$: 419,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 419,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 6. 3-(4-amino-2-(pyridin-2-ylmetyl)-7-(pyridin-4-yl)-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)benzonitril



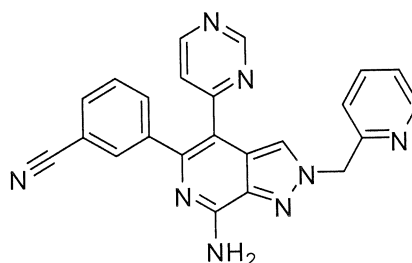
Hợp chất nêu tại đề mục trên đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 2, ngoại trừ bằng cách sử dụng axit pyridin-4-ylboronic thay cho sử dụng 1-etyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol. LC-MS tính toán cho $C_{24}H_{18}N_7$: 404,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 404,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 7. 3-(4-amino-2-(2-flobenzyl)-7-(pyrimidin-4-yl)-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)benzonitril

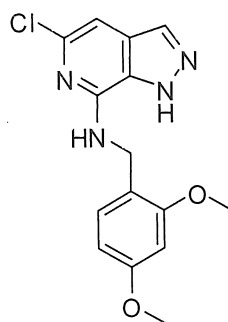


Hợp chất nêu tại đề mục trên đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, ngoại trừ bằng cách sử dụng (2-flophenyl)metanol thay cho sử dụng (pyridin-2-yl)metanol. LC-MS tính toán cho $C_{24}H_{17}FN_7$: 422,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 422,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 8. 3-(7-amino-2-(pyridin-2-ylmetyl)-4-(pyrimidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril

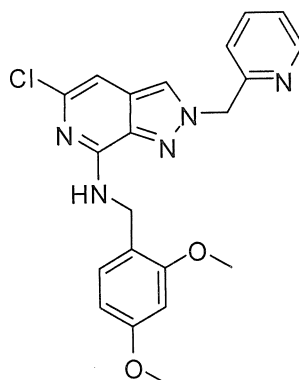


Bước A. 5-clo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7-amin



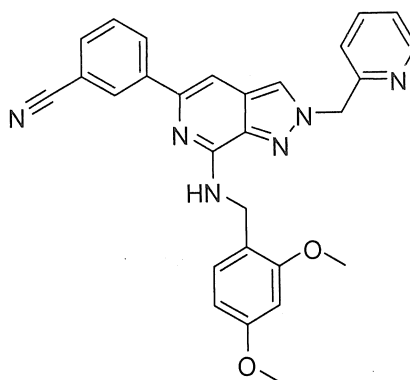
Khuấy hỗn hợp phản ứng gồm 5,7-diclo-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin (1000 mg, 5,32 mmol), (2,4-dimethoxyphenyl)metanamin (0,879 mL, 5,85 mmol) và triethylamin (0,890 mL, 6,38 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) ở 110 °C trong 3 ngày. Tinh chế trực tiếp trên cột silica gel tạo ra sản phẩm mong muốn (1,35 g, 80%). LC-MS tính toán cho $C_{15}H_{16}ClN_4O_2$: 319,1 (M+H)⁺; thực nghiệm: 319,3 (M+H)⁺.

Bước B. 5-clo-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(pyridin-2-ylmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7-amin



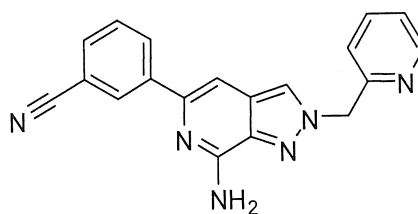
Thêm diisopropyl azodicarboxylat (1,0 mL, 5,08 mmol) ở 0 °C vào hỗn hợp phản ứng gồm 5-clo-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7-amin (1350 mg, 4,24 mmol), pyridin-2-ylmetanol (555 mg, 5,08 mmol) và triphenylphosphin (2222 mg, 8,47 mmol) trong DCM (20 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0 °C qua đêm. Tinh chế trực tiếp trên cột silica gel tạo ra sản phẩm mong muốn (535 mg, 31%). LC-MS tính toán cho $C_{21}H_{21}ClN_5O_2$: 410,1 (M+H)⁺; thực nghiệm: 410,2 (M+H)⁺.

Bước C. 3-(7-((2,4-dimethoxybenzyl)amino)-2-(pyridin-2-ylmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril



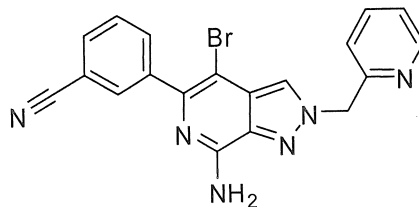
Thêm xesi cacbonat (851 mg, 2,61 mmol) vào hỗn hợp gồm 5-clo-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(pyridin-2-ylmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7-amin (535 mg, 1,305 mmol) và axit (3-xyanophenyl)boronic (384 mg, 2,61 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) và nước (1 mL). Sục N_2 vào hỗn hợp này và thêm clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (103 mg, 0,131 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng trong 90 phút. Dập tắt phản ứng bằng 20 mL etyl axetat và 20 mL nước. Tách pha hữu cơ và chiết dung dịch nước hai lần bằng etyl axetat. Làm khô các dịch chiết đã được gộp lại trên Na_2SO_4 , lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận trên cột silica gel thu được sản phẩm mong muốn (420 mg, 68%). LC-MS tính toán cho $C_{28}H_{25}N_6O_2$: 477,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 477,3 (M+H)⁺.

Bước D. 3-(7-amino-2-(pyridin-2-ylmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril



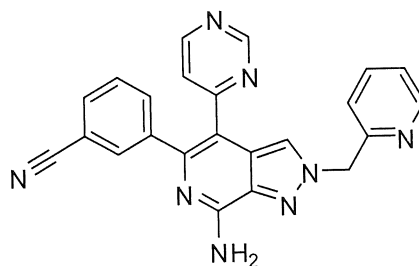
Khuấy dung dịch chứa 3-(7-((2,4-dimethoxybenzyl)amino)-2-(pyridin-2-ylmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril (420,3 mg, 0,882 mmol) trong TFA (5 mL) ở 100 °C trong 30 phút. Làm bay hơi TFA dưới áp suất giảm và sau đó thêm 20 mL dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa và 20 mL etyl axetat vào. Tách pha hữu cơ và chiết dung dịch nước hai lần bằng etyl axetat. Làm khô các dịch chiết đã được gộp lại trên Na_2SO_4 , lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận trên cột silica gel thu được sản phẩm mong muốn (244 mg, 85%). LC-MS tính toán cho $C_{19}H_{15}N_6$: 327,1 (M+H)⁺; thực nghiệm: 327,2 (M+H)⁺.

Bước E. 3-(7-amino-4-bromo-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril



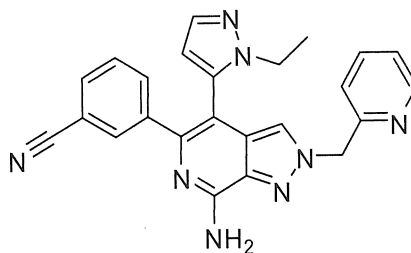
Khuấy hỗn hợp gồm 3-(7-amino-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril (357 mg, 1,094 mmol) và 1-bromopyrrolidin-2,5-dion (204 mg, 1,149 mmol) trong THF (10 mL) ở 0 °C trong 1 giờ và sau đó dập tắt phản ứng bằng dung dịch NaHCO₃ trong nước bão hòa. Tách pha hữu cơ, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được trên cột silica gel tạo ra sản phẩm mong muốn (314 mg, 71%). LC-MS tính toán cho C₁₉H₁₄BrN₆: 405,0 (M+H)⁺ và 407,0 (M+H)⁺; thực nghiệm: 405,1 (M+H)⁺ và 407,2 (M+H)⁺.

Bước F. 3-(7-amino-2-(pyridin-2-ylmetyl)-4-(pyrimidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril



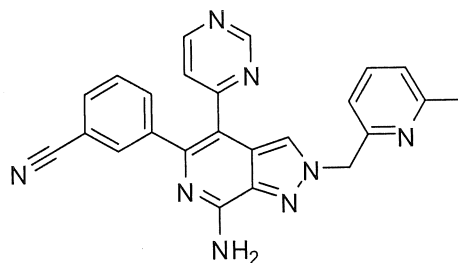
Đầu tiên sục N₂ vào hỗn hợp gồm 3-(7-amino-4-bromo-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril (40 mg, 0,099 mmol), 4-(tributylstannyl)pyrimidin (109 mg, 0,296 mmol), và đồng (I) clorua (11,73 mg, 0,118 mmol), lithi clorua (5,02 mg, 0,118 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (11,41 mg, 9,87 μmol) trong THF (1 ml), và sau đó gia nhiệt và khuấy ở 90 °C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với metanol và tinh chế bằng LCMS điều chế (pH 2) để tạo ra sản phẩm mong muốn. LC-MS tính toán cho C₂₃H₁₇N₈: 405,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 405,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 9. 3-(7-amino-4-(1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril



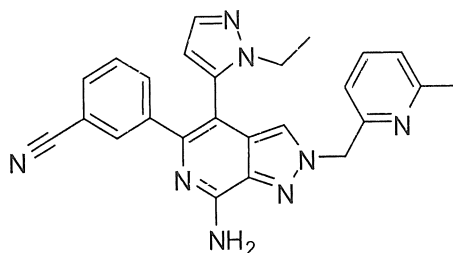
Thêm xesi cacbonat (260 mg, 0,799 mmol) vào hỗn hợp gồm 3-(7-amino-4-bromo-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril (162 mg, 0,400 mmol) và axit (1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic (55,9 mg, 0,400 mmol) 1,4-dioxan (2,0 mL) và nước (0,2 mL). Phun N_2 vào hỗn hợp thu được trong 2 phút và thêm clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (0,040 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng trong 90 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với metanol. Tinh chế trực tiếp trên HPLC điều chế thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính toán cho $C_{24}H_{21}N_8$: 421,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 421,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 10. 3-(7-amino-2-((6-metylpyridin-2-yl)metyl)-4-(pyrimidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril



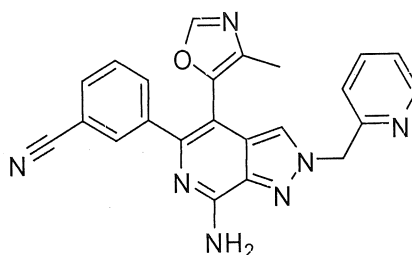
Hợp chất nêu tại đề mục trên đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 8, ngoại trừ bằng cách sử dụng (6-metylpyridin-2-yl)metyl thay cho sử dụng (pyridin-2-yl)metyl. LC-MS tính toán cho $C_{24}H_{19}N_8$: 419,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 419,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 11. 3-(7-amino-4-(1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-((6-metylpyridin-2-yl)metyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril

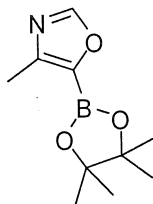


Thêm xesi cacbonat (93 mg, 0,286 mmol) vào hỗn hợp gồm 3-(7-amino-4-bromo-2-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril (60 mg, 0,143 mmol) và axit (1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic (20,03 mg, 0,143 mmol) trong 1,4-dioxan (2,0 mL) và nước (0,2 mL). Phun N₂ vào hỗn hợp thu được trong 1 phút và thêm clo(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (0,014 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng trong 90 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với metanol. Tinh chế trực tiếp trên HPLC điều chế (pH=2) thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính toán cho C₂₅H₂₃N₈: 435,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 435,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 12. 3-(7-amino-4-(4-metyloxazol-5-yl)-2-(pyridin-2-ylmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril



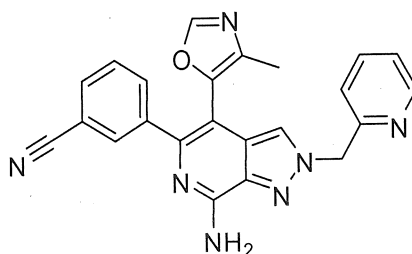
Bước A. 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)oxazol



Nạp [Ir(OMe)(1,5-cod)]₂ (33 mg, 0,050 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,22 mL, 1,50 mmol), và pentan (2,0 mL) vào bình cầu trong môi trường N₂. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian từ 10 đến 15 phút. Thêm 4,4'-Di-*tert*-butyl-2,2'-dipyridyl (dtbpy) (26,8 mg, 0,10 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 phút nữa. Sau đó thêm 4-metyloxazol (83,1 mg, 1,0 mmol) trong dietyl ete (2,0 mL) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi

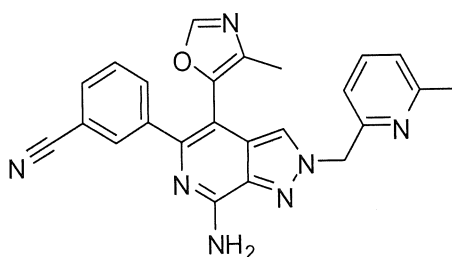
phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, và rửa vật liệu thô bằng pentan tạo ra sản phẩm mong muốn. LC-MS tính toán cho $C_{10}H_{17}BNO_3$: 210,1 (M+H)⁺; thực nghiệm: 210,1 (M+H)⁺.

Bước B. 3-(7-amino-4-(4-metyloxazol-5-yl)-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril



Thêm xesi cacbonat (80 mg, 0,247 mmol) vào hỗn hợp gồm 3-(7-amino-4-bromo-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril (50 mg, 0,123 mmol) và 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)oxazol (25,8 mg, 0,123 mmol) trong 1,4-dioxan (2,0 mL) và nước (0,2 mL). Phun N_2 vào hỗn hợp thu được trong 2 phút và thêm clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (9,71 mg, 0,012 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng trong 90 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với metanol. Tinh chế trực tiếp trên HPLC điều chế thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính toán cho $C_{23}H_{18}N_7O$: 408,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 408,2 (M+H)⁺.

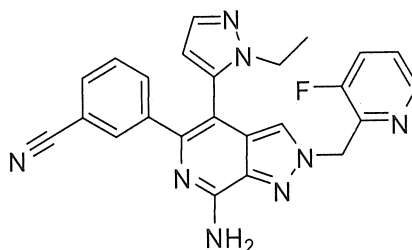
Ví dụ 13. 3-(7-amino-4-(4-metyloxazol-5-yl)-2-((6-metylpyridin-2-yl)metyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril



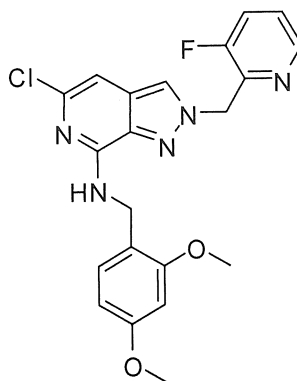
Thêm xesi cacbonat (78 mg, 0,239 mmol) vào hỗn hợp gồm 3-(7-amino-4-bromo-2-((6-metylpyridin-2-yl)metyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril (50 mg, 0,119 mmol), 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)oxazol (24,93 mg, 0,119 mmol) trong 1,4-dioxan (2,0 ml) và nước (0,2 ml) và sau đó phun N_2 vào phản ứng trong 2 phút. Sau khi thêm clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (0,012 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120 °C

trong 1,5 giờ trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với metanol. Tinh chế trực tiếp trên HPLC điều chế thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính toán cho $C_{24}H_{20}N_7O$: 422,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 422,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 14. 3-(7-amino-4-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril

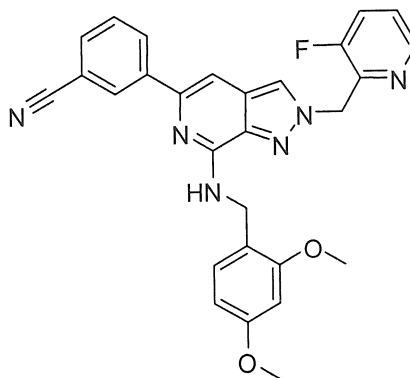


Bước A. 5-clo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7-amin

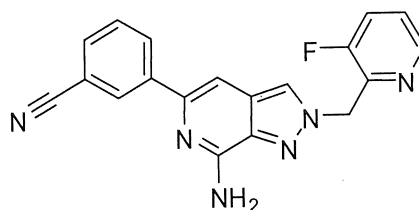


Thêm diisopropyl azodicarboxylat (0,741 mL, 3,76 mmol) ở 0 °C vào hỗn hợp gồm 5-clo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7-amin (1000 mg, 3,14 mmol), (3-flopyridin-2-yl)metanol (0,379 mL, 3,76 mmol), và triphenylphosphin (1646 mg, 6,27 mmol) trong DCM (15 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0 °C qua đêm. Tinh chế trực tiếp trên cột silica gel tạo ra sản phẩm mong muốn (477 mg, 36%). LC-MS tính toán cho $C_{21}H_{20}ClFN_5O_2$: 428,1 (M+H)⁺; thực nghiệm: 428,2 (M+H)⁺.

Bước B. 3-(7-((2,4-dimetoxybenzyl)amino)-2-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril

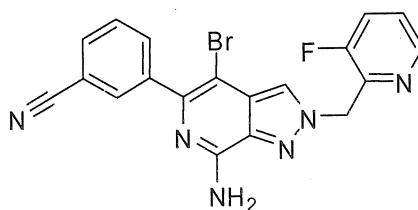


Bước C. 3-(7-amino-2-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril



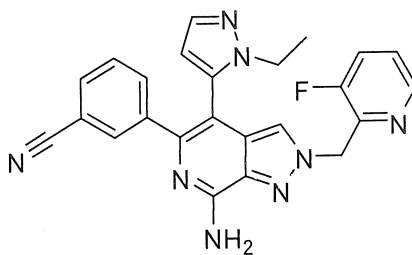
Khuấy dung dịch chứa 3-(7-((2,4-dimethoxybenzyl)amino)-2-((3-fluoropyridin-2-yl)methyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril (647,3 mg, 1,309 mmol, hiệu suất 48,7 %) trong TFA (5 mL) ở 100 °C trong 30 phút. Làm bay hơi TFA dưới áp suất giảm và sau đó thêm 20 mL dung dịch NaHCO₃ trong nước bão hòa và 20 mL ethyl axetat vào. Tách pha hữu cơ và chiết dung dịch nước hai lần bằng ethyl axetat. Làm khô các dịch chiết đã được gộp lại trên Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn trên cột silica gel thu được sản phẩm mong muốn (374 mg, 83%). LC-MS tính toán cho C₁₉H₁₄FN₆: 345,1 (M+H)⁺; thực nghiệm: 345,3 (M+H)⁺.

Bước D. 3-(7-amino-4-bromo-2-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril



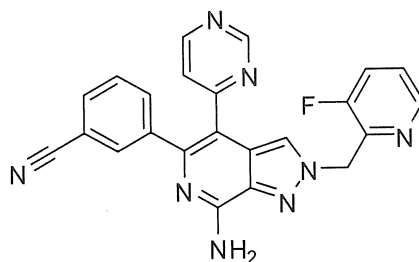
Khuấy hỗn hợp gồm 3-(7-amino-2-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril (2000 mg, 5,81 mmol) và 1-bromopyrrolidin-2,5-dion (2067 mg, 11,62 mmol) trong THF (10 mL) ở 0 °C trong 1 giờ. Tinh chế trực tiếp trên cột silica gel tạo ra sản phẩm mong muốn. LC-MS tính toán cho $C_{19}H_{13}BrFN_6$: 423,0 (M+H)⁺ và 425,0 (M+H)⁺; thực nghiệm: 423,0 (M+H)⁺ và 425,0 (M+H)⁺.

Bước E. 3-(7-amino-4-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril



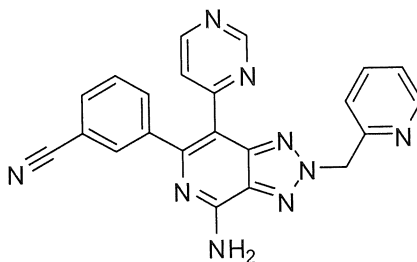
Thêm xesi cacbonat (30,8 mg, 0,095 mmol) vào hỗn hợp gồm 3-(7-amino-4-bromo-2-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril (20 mg, 0,047 mmol) và 1-etyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (10,49 mg, 0,047 mmol) trong 1,4-dioxan (2,0 mL) và nước (2 mL). Phun N₂ vào phản ứng trong 2 phút và sau đó thêm clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (4,73 μmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 120 °C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng trong 1,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với metanol. Tinh chế trực tiếp trên HPLC điều chế thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính toán cho $C_{24}H_{20}FN_8$: 439,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 439,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 15. 3-(7-amino-2-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-4-(pyrimidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril

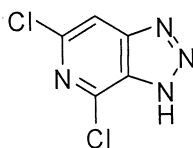


Đầu tiên sục N_2 vào hỗn hợp gồm 3-(7-amino-4-bromo-2-((3-flopyridin-2-yl)methyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril (20 mg, 0,047 mmol), 4-(tributylstannyl)pyrimidin (52,3 mg, 0,142 mmol), đồng (I) clorua (5,61 mg, 0,057 mmol), lithi clorua (2,404 mg, 0,057 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (5,46 mg, 4,73 μ mol) trong THF (1 ml), và sau đó gia nhiệt và khuấy ở 90 °C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với metanol và tinh chế bằng LCMS điều chế (pH=2) để tạo ra sản phẩm cuối cùng mong muốn. LC-MS tính toán cho $C_{23}H_{16}FN_8$: 423,1 (M+H)⁺; thực nghiệm: 423,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 16. 3-(4-amino-2-(pyridin-2-ylmethyl)-7-(pyrimidin-4-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril

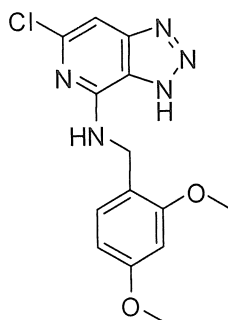


Bước A. 4,6-diclo-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin



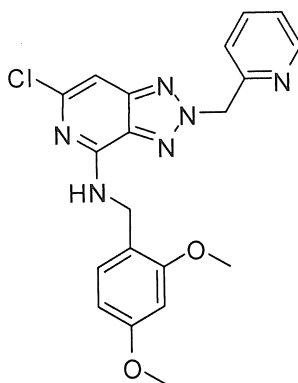
Thêm dung dịch $NaNO_2$ (3,88 g, 56,2 mmol) trong nước (3mL) vào dung dịch 2,6-diclopyridin-3,4-diamin (10 g, 56 mmol) trong axit clohydric, 37% (5 mL) ở 0 °C. Khuấy dung dịch này trong 30 phút. Thêm nước (20 mL) vào và lọc kết tủa trắng, rửa bằng nước, và làm khô để tạo ra sản phẩm mong muốn. LC-MS tính toán cho $C_5H_3Cl_2N_4$: 189,0 (M+H)⁺; thực nghiệm: 189,0 (M+H)⁺.

Bước B. 6-clo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-4-amin



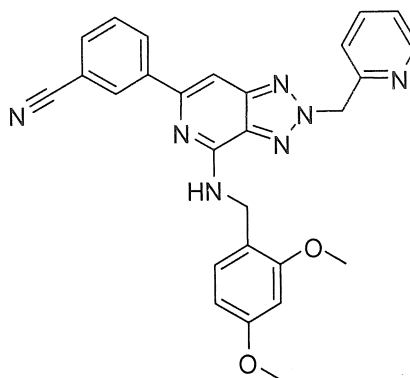
Khuấy hỗn hợp gồm 4,6-diclo-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin (600 mg, 3,17 mmol), (2,4-dimethoxyphenyl)metanamin (0,53 mL, 3,49 mmol) và triethylamin (0,53 mL, 3,81 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) ở 110 °C trong 3 ngày. Tinh chế trực tiếp trên cột silica gel tạo ra sản phẩm mong muốn (875 mg, 86%). LC-MS tính toán cho $C_{14}H_{15}ClN_5O_2$: 320,1 (M+H)⁺; thực nghiệm: 320,3 (M+H)⁺.

Bước C. 6-clo-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(pyridin-2-ylmethyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-4-amin



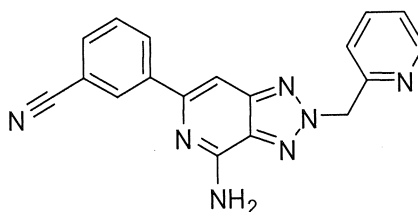
Thêm diisopropyl azodicarboxylat (0,647 mL, 3,28 mmol) ở 0 °C vào hỗn hợp gồm 6-clo-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-4-amin (875 mg, 2,74 mmol), pyridin-2-ylmetanol (0,317 mL, 3,28 mmol) và triphenylphosphin (1436 mg, 5,47 mmol) trong DCM (20 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0 °C trong 1 giờ. Tinh chế trực tiếp trên cột silica gel tạo ra sản phẩm mong muốn (375 mg, hiệu suất 33,4 %). LC-MS tính toán cho $C_{20}H_{20}ClN_6O_2$: 411,1 (M+H)⁺; thực nghiệm: 411,2 (M+H)⁺.

Bước D. 3-(4-((2,4-dimethoxybenzyl)amino)-2-(pyridin-2-ylmethyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



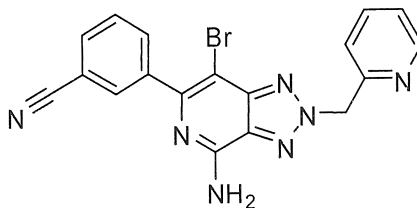
Thêm xesi cacbonat (595 mg, 1,825 mmol) vào hỗn hợp gồm 6-clo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-4-amin (375 mg, 0,913 mmol) và axit (3-xyanophenyl)boronic (268 mg, 1,825 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) và nước (1,00 mL). Sục N_2 vào hỗn hợp thu được và sau đó thêm clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (71,8 mg, 0,091 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng trong 90 phút. Dập tắt phản ứng bằng 20 mL etyl axetat và 20 mL nước. Tách pha hữu cơ và chiết dung dịch nước hai lần bằng etyl axetat. Làm khô các dịch chiết đã được gộp lại trên Na_2SO_4 , lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn trên cột silica gel thu được sản phẩm mong muốn (300 mg, 68,9%). LC-MS tính toán cho $C_{27}H_{24}N_7O_2$: 478,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 478,3 (M+H)⁺.

Bước E. 3-(4-amino-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



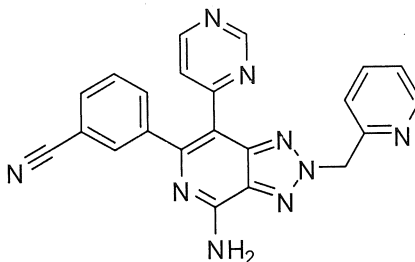
Khuấy dung dịch chứa 3-(4-((2,4-dimetoxybenzyl)amino)-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril (300,3 mg, 0,629 mmol) trong TFA (5 mL) ở 100 °C trong 30 phút. Làm bay hơi TFA dưới áp suất giảm và sau đó thêm 20 mL dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa và 20 mL etyl axetat vào. Tách pha hữu cơ và chiết dung dịch nước hai lần bằng etyl axetat. Làm khô các dịch chiết đã được gộp lại trên Na_2SO_4 , lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn trên cột silica gel thu được sản phẩm mong muốn (175 mg, 85%). LC-MS tính toán cho $C_{18}H_{14}N_7$: 328,1 (M+H)⁺; thực nghiệm: 328,2 (M+H)⁺.

Bước F. 3-(4-amino-7-bromo-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



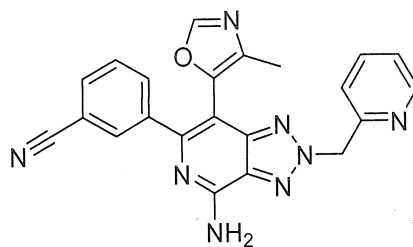
Khuấy hỗn hợp gồm 3-(4-amino-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril (175 mg, 0,535 mmol) và 1-bromopyrrolidin-2,5-dion (100 mg, 0,561 mmol) trong THF (10 mL) ở 0 °C trong 30 phút và sau đó dập tắt phản ứng bằng dung dịch NaHCO₃ trong nước bão hòa. Tách pha hữu cơ, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được trên cột silica gel thu được sản phẩm mong muốn (135 mg, 62,2%). LC-MS tính toán cho C₁₈H₁₃BrN₇: 406,0 (M+H)⁺ và 408,0 (M+H)⁺; thực nghiệm: 406,1 (M+H)⁺ và 408,2 (M+H)⁺.

Bước G. 3-(4-amino-2-(pyridin-2-ylmetyl)-7-(pyrimidin-4-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



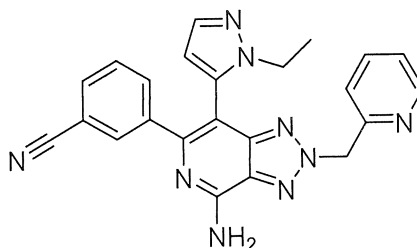
Đầu tiên sục N₂ vào hỗn hợp gồm 3-(4-amino-7-bromo-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril (182 mg, 0,448 mmol), 4-(tributylstannyl)pyrimidin (496 mg, 1,344 mmol), và đồng (I) clorua (53,2 mg, 0,538 mmol), lithi clorua (22,79 mg, 0,538 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (51,8 mg, 0,045 mmol) trong THF (1 ml), và sau đó gia nhiệt và khuấy ở 90 °C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với metanol và tinh chế bằng LCMS điều chế (pH=2) để tạo ra sản phẩm mong muốn. LC-MS tính toán cho C₂₂H₁₆N₉: 406,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 406,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 17. 3-(4-amino-7-(4-metyloxazol-5-yl)-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



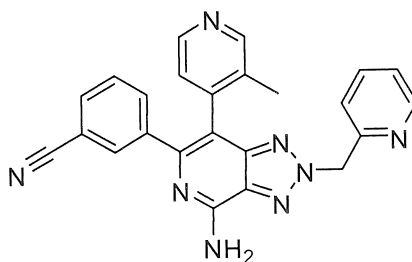
Thêm xesi cacbonat (30,8 mg, 0,095 mmol) vào hỗn hợp gồm 3-(4-amino-7-bromo-2-(pyridin-2-ylmethyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril (20 mg, 0,047 mmol) và 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)oxazol (9,88 mg, 0,047 mmol) trong 1,4-dioxan (2 mL) và nước (0,2 mL). Phun N_2 vào phản ứng trong 2 phút và thêm clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (3,5 mg, 4,73 μ mol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng trong 1,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp này với metanol. Tinh chế trực tiếp trên HPLC điều chế (pH=2) thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính toán cho $C_{22}H_{17}N_8O$: 409,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 409,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 18. 3-(4-amino-7-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(pyridin-2-ylmethyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



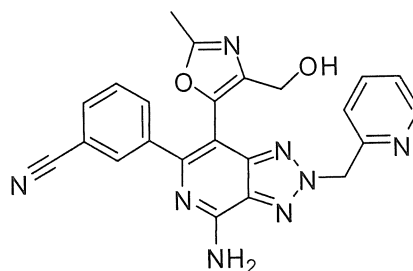
Thêm xesi cacbonat (292 mg, 0,896 mmol) vào hỗn hợp gồm 3-(4-amino-7-bromo-2-(pyridin-2-ylmethyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril (182 mg, 0,448 mmol) và axit (1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic (62,7 mg, 0,448 mmol) trong 1,4-dioxan (2 ml) và nước (2 ml). Phun N_2 vào hỗn hợp phản ứng thu được này trong 2 phút và sau đó thêm clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (0,045 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong 1,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với metanol. Tinh chế trực tiếp trên HPLC điều chế thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính toán cho $C_{23}H_{20}N_9$: 422,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 422,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 19. 3-(4-amino-7-(3-methylpyridin-4-yl)-2-(pyridin-2-ylmethyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



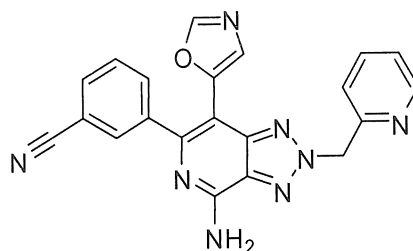
Hợp chất nêu tại đề mục trên đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 18, ngoại trừ bằng cách sử dụng axit (3-methylpyridin-4-yl)boronic thay cho sử dụng axit (1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic. LC-MS tính toán cho $C_{24}H_{19}N_8$: 419,2 ($M+H$)⁺; thực nghiệm: 419,3 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 20. 3-(4-amino-7-(4-(hydroxymethyl)-2-metyloxazol-5-yl)-2-(pyridin-2-ylmethyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



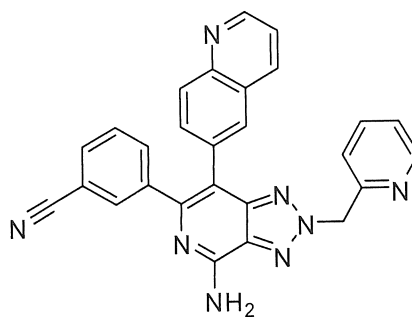
Thêm xesi cacbonat (80 mg, 0,246 mmol) vào hỗn hợp gồm 3-(4-amino-7-bromo-2-(pyridin-2-ylmethyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril (50 mg, 0,123 mmol) và axit (4-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)methyl)-2-metyloxazol-5-yl)boronic (66,8 mg, 0,246 mmol) trong 1,4-dioxan (2,0 mL) và nước (0,2 ml). Phun N_2 vào phản ứng trong 1 phút và thêm clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (0,012 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong 1,5 giờ. Thêm TFA (1,0 ml, 12,98 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100 °C trong 60 phút. Pha loãng hỗn hợp này với metanol. Tinh chế trực tiếp trên HPLC điều chế thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính toán cho $C_{23}H_{19}N_8O_2$: 439,2 ($M+H$)⁺; thực nghiệm: 439,3 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 21. 3-(4-amino-7-(oxazol-5-yl)-2-(pyridin-2-ylmethyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



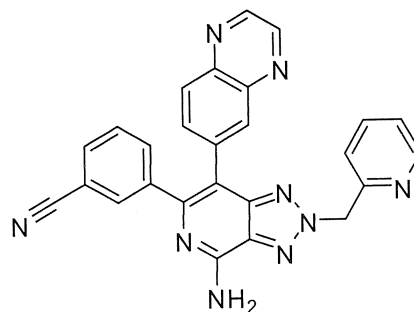
Hợp chất nêu tại đề mục trên đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 18, ngoại trừ bằng cách sử dụng axit oxazol-5-ylboronic thay cho sử dụng axit (1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic. LC-MS tính toán cho $C_{21}H_{15}N_8O$: 395,1 (M+H)⁺; thực nghiệm: 395,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 22. 3-(4-amino-2-(pyridin-2-ylmethyl)-7-(quinolin-6-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



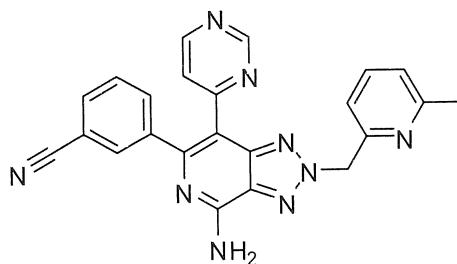
Hợp chất nêu tại đề mục trên đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 18, ngoại trừ bằng cách sử dụng axit quinolin-6-ylboronic thay cho sử dụng axit (1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic. LC-MS tính toán cho $C_{27}H_{19}N_8$: 455,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 455,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 23. 3-(4-amino-2-(pyridin-2-ylmethyl)-7-(quinoxalin-6-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril

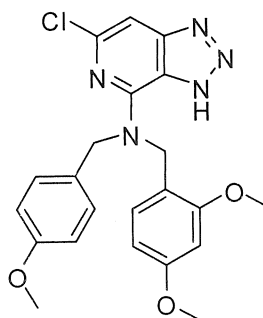


Hợp chất nêu tại đề mục trên đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 18, ngoại trừ bằng cách sử dụng axit quinoxalin-6-ylboronic thay cho sử dụng axit (1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic. LC-MS tính toán cho $C_{26}H_{18}N_9$: 456,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 456,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 24. 3-(4-amino-2-((6-methylpyridin-2-yl)metyl)-7-(pyrimidin-4-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril

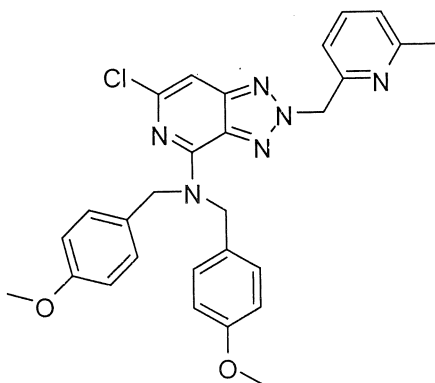


Bước A 6-clo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(4-metoxybenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-4-amin



Khuấy hỗn hợp gồm 4,6-diclo-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin (600 mg, 3,17 mmol), bis(4-metoxybenzyl)amin (899 mg, 3,49 mmol) và triethylamin (531 μ l, 3,81 mmol) trong 1,4-dioxan (1,7 mL) ở 110 °C trong 3 ngày. Tinh chế trực tiếp trên cột silica gel tạo ra sản phẩm mong muốn (875 mg, 63%). LC-MS tính toán cho $C_{22}H_{23}ClN_5O_3$: 440,1 (M+H)⁺; thực nghiệm: 440,3 (M+H)⁺.

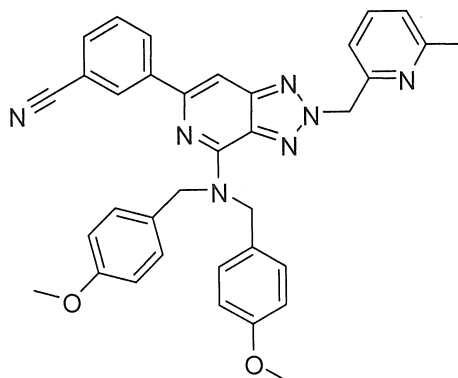
Bước B. 6-clo-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-2-((6-methylpyridin-2-yl)metyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-4-amin



Thêm diisopropyl azodicarboxylat (0,504 mL, 2,56 mmol) ở 0 °C vào hỗn hợp gồm 6-clo-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-4-amin (875 mg, 2,135

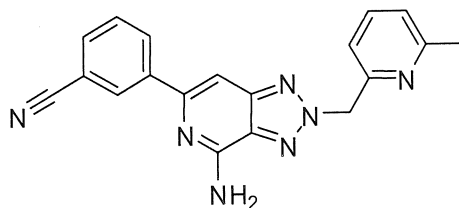
mmol), (6-methylpyridin-2-yl)metanol (315 mg, 2,56 mmol) và triphenylphosphin (1120 mg, 4,27 mmol) trong DCM (20 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0 °C qua đêm. Tinh chế trực tiếp trên silica gel thu được sản phẩm mong muốn (353 mg, 32%). LC-MS tính toán cho $C_{28}H_{28}ClN_6O_2$: 515,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 515,2 (M+H)⁺.

Bước C. 3-(4-(bis(4-metoxymethyl)amino)-2-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



Thêm xesi cacbonat (447 mg, 1,371 mmol) vào hỗn hợp gồm 6-clo-N,N-bis(4-metoxymethyl)-2-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-4-amin (353 mg, 0,685 mmol) và axit (3-xyanophenyl)boronic (201 mg, 1,371 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) và nước (1,00 mL). Phun N₂ vào hỗn hợp phản ứng thu được này trong 2 phút. Thêm clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (53,9 mg, 0,069 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng trong 1,5 giờ. Dập tắt phản ứng bằng 20 mL etyl axetat và 20 mL nước. Tách pha hữu cơ và chiết dung dịch nước hai lần bằng etyl axetat. Làm khô các dịch chiết đã được gộp lại trên Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn trên cột silica gel thu được sản phẩm mong muốn (280 mg, 70,3%). LC-MS tính toán cho $C_{35}H_{32}N_7O_2$: 582,3 (M+H)⁺; thực nghiệm: 582,3 (M+H)⁺.

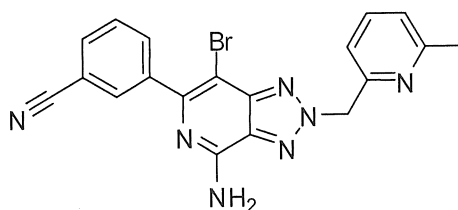
Bước D. 3-(4-amino-2-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



Khuấy dung dịch chứa 3-(4-(bis(4-metoxymethyl)amino)-2-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril (280,3 mg, 0,482 mmol,) trong

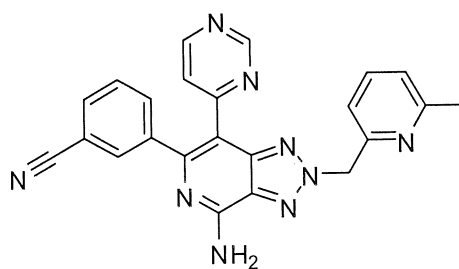
TFA (5 mL) ở 100 °C trong 1 giờ. Làm bay hơi TFA dưới áp suất giảm và sau đó thêm 20 mL dung dịch NaHCO₃ trong nước bão hòa và 20 mL etyl axetat vào. Tách pha hữu cơ và chiết dung dịch nước hai lần bằng etyl axetat. Làm khô các dịch chiết đã được gộp lại trên Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn trên cột silica gel thu được sản phẩm mong muốn (136 mg, 58%). LC-MS tính toán cho C₁₉H₁₆N₇: 342,1 (M+H)⁺; thực nghiệm: 342,3 (M+H)⁺.

Bước E. 3-(4-amino-7-bromo-2-((6-methylpyridin-2-yl)metyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



Khuấy hỗn hợp gồm 3-(4-amino-2-((6-methylpyridin-2-yl)metyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril (136 mg, 0,398 mmol) và 1-bromopyrididin-2,5-dion (142 mg, 0,797 mmol) trong THF (10 mL) ở 0 °C trong 1 giờ. Tinh chế trực tiếp trên silica gel thu được sản phẩm mong muốn (133 mg, 79%). LC-MS tính toán cho C₁₉H₁₅BrN₇: 420,1 (M+H)⁺ và 422,1 (M+H)⁺; thực nghiệm: 420,1 (M+H)⁺ và 422,2 (M+H)⁺.

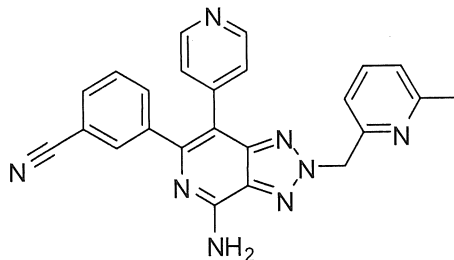
Bước F. 3-(4-amino-2-((6-methylpyridin-2-yl)metyl)-7-(pyrimidin-4-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



Đầu tiên sục N₂ vào hỗn hợp gồm 3-(4-amino-7-bromo-2-((6-methylpyridin-2-yl)metyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril (182 mg, 0,433 mmol), 4-(tributylstannyl)pyrimidin (480 mg, 1,299 mmol), và đồng (I) clorua (51,4 mg, 0,520 mmol), lithi clorua (22,03 mg, 0,520 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (50,0 mg, 0,043 mmol) trong THF (1 ml), và sau đó gia nhiệt và khuấy ở 90 °C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với metanol và tinh chế bằng LCMS điều chế (pH=2) để tạo ra

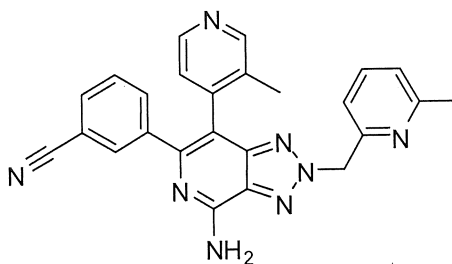
sản phẩm mong muốn. LC-MS tính toán cho $C_{23}H_{18}N_9$: 420,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 420,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 25. 3-(4-amino-2-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-7-(pyridin-4-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



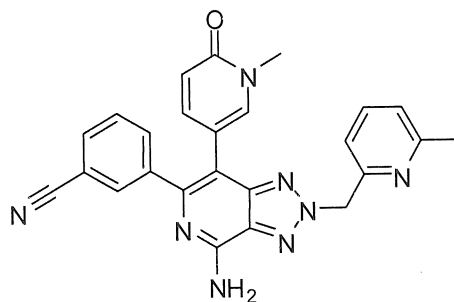
Thêm xesi cacbonat (78 mg, 0,238 mmol) vào hỗn hợp gồm 3-(4-amino-7-bromo-2-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril (50 mg, 0,119 mmol) và axit pyridin-4-ylboronic (14,62 mg, 0,119 mmol) trong 1,4-dioxan (2,0 mL) và nước (0,2 mL). Phun N₂ vào hỗn hợp thu được trong 25 phút và thêm clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (9,36 mg, 0,012 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong 1,5 giờ trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với metanol. Tinh chế trực tiếp trên HPLC điều chế thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính toán cho $C_{24}H_{19}N_8$: 419,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 419,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 26. 3-(4-amino-2-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-7-(3-methylpyridin-4-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



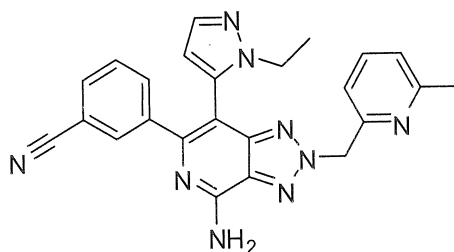
Hợp chất nêu tại đề mục trên đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, ngoại trừ bằng cách sử dụng axit (3-methylpyridin-4-yl)boronic thay cho sử dụng axit pyridin-4-ylboronic. LC-MS tính toán cho $C_{25}H_{21}N_8$: 433,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 433,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 27. 3-(4-amino-7-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



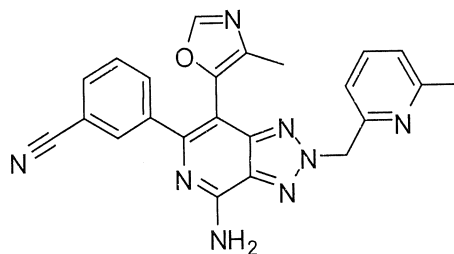
Hợp chất nêu tại đề mục trên đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, ngoại trừ bằng cách sử dụng axit (1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)boronic thay cho sử dụng axit pyridin-4-ylboronic. LC-MS tính toán cho $C_{25}H_{21}N_8O$: 449,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 449,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 28. 3-(4-amino-7-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-((6-metylpyridin-2-yl)metyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



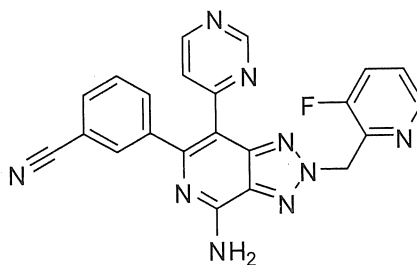
Hợp chất nêu tại đề mục trên đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, ngoại trừ bằng cách sử dụng axit (1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic thay cho sử dụng axit pyridin-4-ylboronic. LC-MS tính toán cho $C_{24}H_{22}N_9$: 436,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 436,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 29. 3-(4-amino-7-(4-metyloxazol-5-yl)-2-((6-metylpyridin-2-yl)metyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril

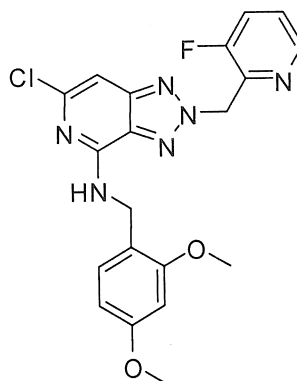


Hợp chất nêu tại đề mục trên đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, ngoại trừ bằng cách sử dụng 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)oxazol thay cho sử dụng axit pyridin-4-ylboronic. LC-MS tính toán cho $C_{23}H_{19}N_8O$: 423,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 423,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 30. 3-(4-amino-2-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-7-(pyrimidin-4-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril

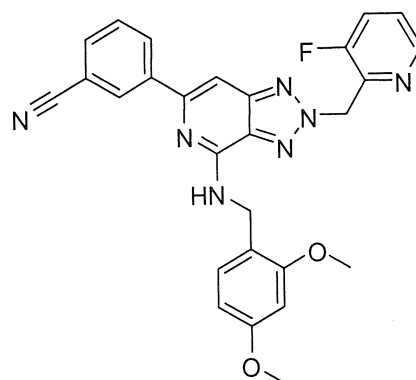


Bước A. 6-clo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-4-amin



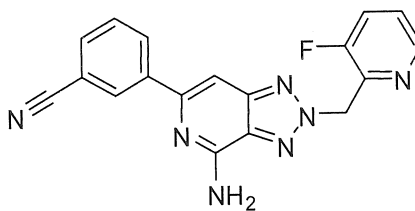
Thêm diisopropyl azodicarboxylat (739 μ l, 3,75 mmol) ở 0 °C vào hỗn hợp gồm 6-clo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-4-amin (1000 mg, 3,13 mmol), (3-flopyridin-2-yl)metanol (477 mg, 3,75 mmol) và triphenylphosphin (1641 mg, 6,25 mmol) trong DCM (1,7 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0 °C trong 1 giờ. Tinh chế trực tiếp trên cột silica gel tạo ra sản phẩm mong muốn (433 mg, 32%). LC-MS tính toán cho $C_{20}H_{19}ClFN_6O_2$: 429,1 (M+H)⁺; thực nghiệm: 429,3 (M+H)⁺.

Bước B. 3-(4-((2,4-dimetoxybenzyl)amino)-2-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



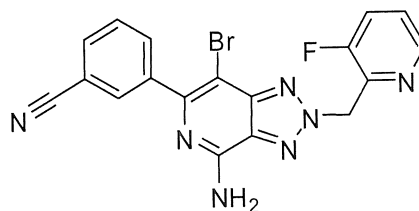
Thêm xesi cacbonat (658 mg, 2,019 mmol) vào hỗn hợp gồm 6-clo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-4-amin (433 mg, 1,010 mmol) và axit (3-xyanophenyl)boronic (297 mg, 2,019 mmol) trong 1,4-dioxan (10,0 mL) và nước (1,0 mL). Phun N₂ vào hỗn hợp thu được trong 2 phút và thêm (SP-4-4)-[2'-Amino[1,1'-biphenyl]-2-yl]clo[dixyclohexyl[2',4',6'-tris(1-metyletyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]phosphin]paladi (79 mg, 0,101 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong 1,5 giờ trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Dập tắt phản ứng bằng 20 mL etyl axetat và 20 mL nước. Tách pha hữu cơ và chiết dung dịch nước hai lần bằng etyl axetat. Làm khô các dịch chiết đã được gộp lại trên Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn trên cột silica gel thu được sản phẩm mong muốn (357 mg, 71%). LC-MS tính toán cho C₂₇H₂₃FN₇O₂: 496,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 496,3 (M+H)⁺.

Bước C. 3-(4-amino-2-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



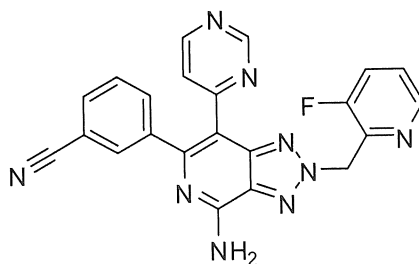
Khuấy dung dịch chứa 3-(4-((2,4-dimetoxybenzyl)amino)-2-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril (357,3 mg, 0,721 mmol) trong TFA (5 mL) ở 100 °C trong 1 giờ. Làm bay hơi TFA dưới áp suất giảm và sau đó thêm 20 mL dung dịch NaHCO₃ trong nước bão hòa và 20 mL etyl axetat vào. Tách pha hữu cơ và chiết dung dịch nước hai lần bằng etyl axetat. Làm khô các dịch chiết đã được gộp lại trên Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn trên cột silica gel thu được sản phẩm mong muốn (213 mg, 61%). LC-MS m/z tính toán cho C₁₈H₁₃FN₇: 346,1 (M+H)⁺; thực nghiệm: 346,3 (M+H)⁺.

Bước D. 3-(4-amino-7-bromo-2-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



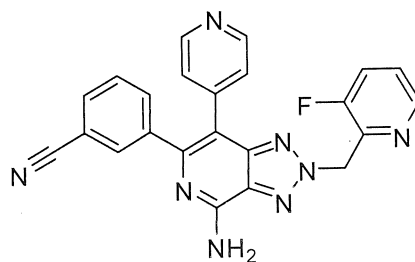
Khuấy hỗn hợp gồm 3-(4-amino-2-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril (213 mg, 0,617 mmol) và 1-bromopyrrolidin-2,5-dion (220 mg, 1,234 mmol) trong THF (5 mL) ở 0 °C trong 1 giờ. Tinh chế trực tiếp trên silica gel thu được sản phẩm mong muốn (175 mg, 67%). LC-MS tính toán cho $C_{18}H_{12}BrFN_7$: 424,0 (M+H)⁺ và 426,0 (M+H)⁺; thực nghiệm: 424,3 (M+H)⁺ và 426,3 (M+H)⁺.

Bước E. 3-(4-amino-2-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-7-(pyrimidin-4-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



Đầu tiên sục N_2 vào hỗn hợp gồm 3-(4-amino-7-bromo-2-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril (220 mg, 0,519 mmol), 4-(tributylstannyl)pyrimidin (383 mg, 1,037 mmol), và đồng (I) clorua (61,6 mg, 0,622 mmol), lithi clorua (26,4 mg, 0,622 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (59,9 mg, 0,052 mmol) trong THF (1 mL), và sau đó gia nhiệt và khuấy ở 90 °C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với metanol và tinh chế bằng LCMS điều chế (pH=2) để tạo ra sản phẩm mong muốn. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,98 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 5,02$ Hz, 1H), 8,38 (dd, $J_1 = 4,60$ Hz, $J_2 = 1,32$ Hz, 1H), 7,90-8,30 (bs, 2H), 7,76-7,89 (m, 3H), 7,66 (dd, $J_1 = 5,25$ Hz, $J_2 = 1,25$ Hz, 1H), 7,45-7,58 (m, 3H), 6,25 (s, 2H). LC-MS tính toán cho $C_{22}H_{15}FN_9$: 424,1 (M+H)⁺; thực nghiệm: 424,3 (M+H)⁺.

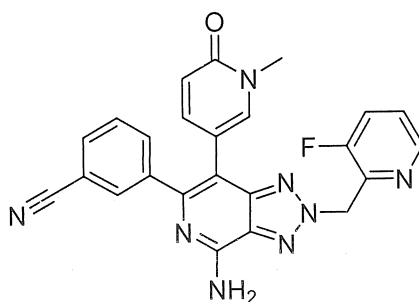
Ví dụ 31. 3-(4-amino-2-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-7-(pyridin-4-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



Thêm xesi cacbonat (46,1 mg, 0,141 mmol) vào hỗn hợp gồm 3-(4-amino-7-bromo-2-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril (30 mg,

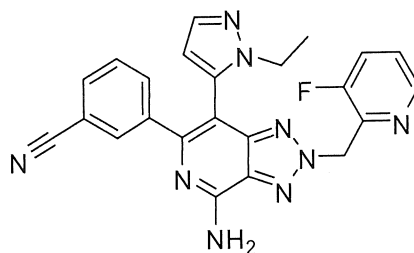
0,071 mmol) và axit pyridin-4-ylboronic (17,38 mg, 0,141 mmol) trong 1,4-dioxan (2 mL) và nước (0,2 mL). Phun N_2 vào hỗn hợp thu được trong 2 phút và thêm clo(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (5,56 mg, 7,07 μ mol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong 1,5 giờ trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với metanol. Tinh chế trực tiếp trên HPLC điều chế thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính toán cho $C_{23}H_{16}FN_8$: 423,1 (M+H)⁺; thực nghiệm: 423,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 32. 3-(4-amino-2-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-7-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



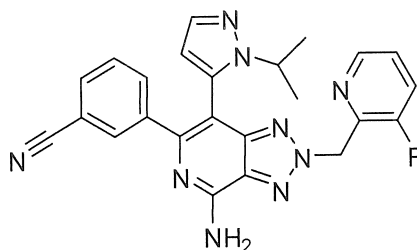
Hợp chất nêu tại đề mục trên đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 31, ngoại trừ bằng cách sử dụng axit (1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)boronic thay cho sử dụng axit pyridin-4-ylboronic. LC-MS tính toán cho $C_{24}H_{18}FN_8O$: 453,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 453,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 33. 3-(4-amino-7-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



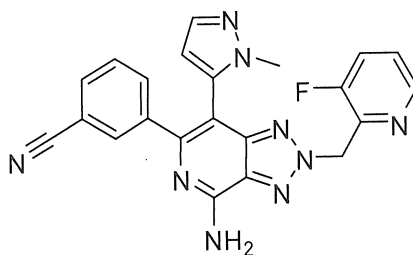
Hợp chất nêu tại đề mục trên đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 31, ngoại trừ bằng cách sử dụng axit (1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic thay cho sử dụng axit pyridin-4-ylboronic. LC-MS tính toán cho $C_{23}H_{19}FN_9$: 440,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 440,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 34. 3-(4-amino-2-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-7-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



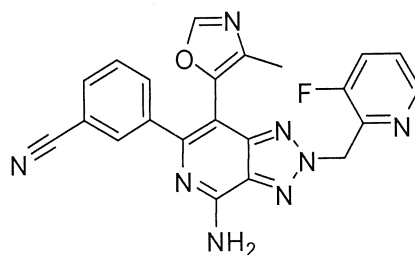
Hợp chất nêu tại đề mục trên đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 31, ngoại trừ bằng cách sử dụng axit (1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic thay cho sử dụng axit pyridin-4-ylboronic. LC-MS tính toán cho $C_{24}H_{21}FN_9$: 454,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 454,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 35. 3-(4-amino-2-((3-flopyridin-2-yl)methyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



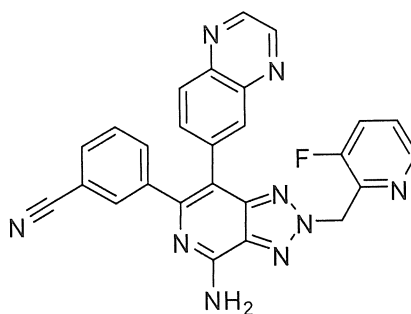
Hợp chất nêu tại đề mục trên đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 31, ngoại trừ bằng cách sử dụng axit (1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic thay cho sử dụng axit pyridin-4-ylboronic. LC-MS tính toán cho $C_{22}H_{17}FN_9$: 426,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 426,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 36. 3-(4-amino-2-((3-flopyridin-2-yl)methyl)-7-(4-metyloxazol-5-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



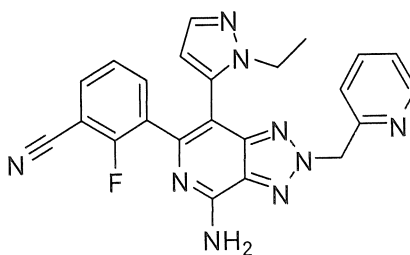
Hợp chất nêu tại đề mục trên đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 31, ngoại trừ bằng cách sử dụng 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)oxazol thay cho sử dụng axit pyridin-4-ylboronic. LC-MS tính toán cho $C_{22}H_{16}FN_8O$: 427,1 (M+H)⁺; thực nghiệm: 427,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 37. 3-(4-amino-2-((3-flopyridin-2-yl)methyl)-7-(quinoxalin-6-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril

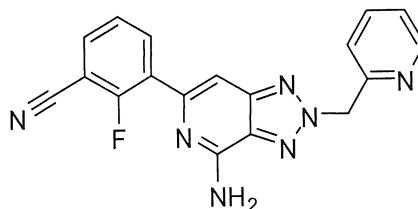


Hợp chất nêu tại đề mục trên đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 31, ngoại trừ bằng cách sử dụng axit quinoxalin-6-ylboronic thay cho sử dụng axit pyridin-4-ylboronic. LC-MS tính toán cho $C_{26}H_{17}FN_9$: 474,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 474,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 38. 3-(4-amino-7-(1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(pyridin-2-ylmethyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-flobenzonitril



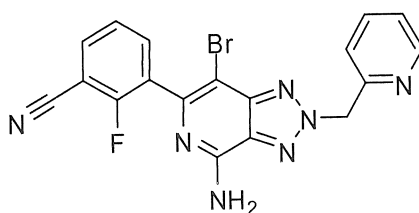
Bước A. 3-(4-amino-2-(pyridin-2-ylmethyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-flobenzonitril



Thêm xesi cacbonat (476 mg, 1,460 mmol) vào hỗn hợp gồm 6-clo-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(pyridin-2-ylmethyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-4-amin (300 mg, 0,730 mmol) và axit (3-cyano-2-flophenyl)boronic (241 mg, 1,460 mmol). Phun N₂ vào phản ứng trong 2 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong 1,5 giờ. Dập tắt phản ứng bằng 20 mL etyl axetat và 20 mL nước. Tách pha hữu cơ và chiết dung dịch nước hai lần bằng etyl axetat. Làm khô các dịch chiết đã được gộp lại trên Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn trên cột silica gel thu được sản phẩm mong muốn (260 mg, 72%).

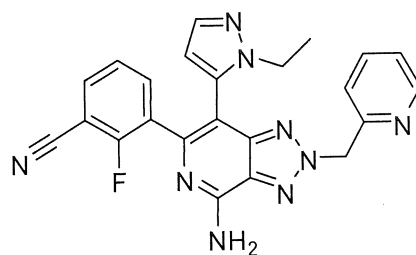
Khuấy chất trung gian nhận được từ bước trước đó (260 mg, 0,525 mmol) trong TFA (5,0 mL), và hỗn hợp phản ứng ở 100 °C trong 1 giờ. Làm bay hơi TFA dưới áp suất giảm và sau đó thêm 20 mL dung dịch NaHCO₃ trong nước bão hòa và 20 mL etyl axetat vào. Tách pha hữu cơ và chiết dung dịch nước hai lần bằng etyl axetat. Làm khô các dịch chiết đã được gộp lại trên Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cặn trên cột silica gel thu được sản phẩm mong muốn (151 mg, 83%). LC-MS tính toán cho C₁₈H₁₃FN₇: 346,1 (M+H)⁺; thực nghiệm: 346,3 (M+H)⁺.

Bước B. 3-(4-amino-7-bromo-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-flobenzonitril



Khuấy hỗn hợp gồm 3-(4-amino-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-flobenzonitril (151 mg, 0,437 mmol) và 1-bromopyrrolidin-2,5-dion (86 mg, 0,481 mmol) trong THF (10 mL) ở 0 °C trong 1 giờ. Tinh chế trực tiếp trên silica gel thu được sản phẩm mong muốn (144 mg, 78%). LC-MS tính toán cho C₁₈H₁₂BrFN₇: 424,0 (M+H)⁺ và 426,0 (M+H)⁺; thực nghiệm: 424,3 (M+H)⁺ và 426,3 (M+H)⁺.

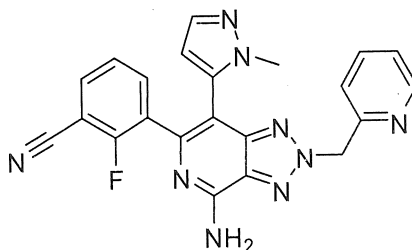
Bước C. 3-(4-amino-7-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-flobenzonitril



Thêm xesi cacbonat (23,04 mg, 0,071 mmol) vào hỗn hợp gồm 3-(4-amino-7-bromo-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-flobenzonitril (30 mg, 0,071 mmol) và axit (1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic (19,79 mg, 0,141 mmol) trong 1,4-dioxan (2,0 ml) và nước (0,2 ml). Phun N₂ vào phản ứng trong 2 phút và thêm clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (7,07 μmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong 1,5 giờ.

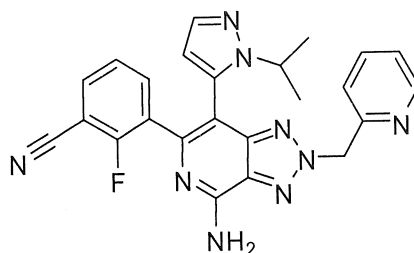
Tinh chế trực tiếp trên HPLC điều chế thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính toán cho $C_{23}H_{19}FN_9$: 440,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 440,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 39. 3-(4-amino-7-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-flobenzonitril



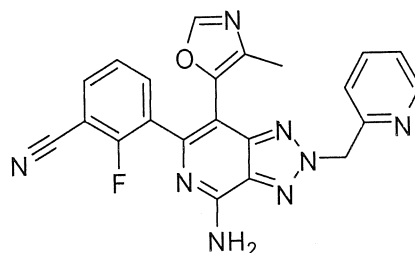
Hợp chất nêu tại đề mục trên đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 38, ngoại trừ bằng cách sử dụng axit (1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic thay cho sử dụng axit (1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic. LC-MS tính toán cho $C_{22}H_{17}FN_9$: 426,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 426,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 40. 3-(4-amino-7-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-flobenzonitril



Hợp chất nêu tại đề mục trên đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 38, ngoại trừ bằng cách sử dụng axit (1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic thay cho sử dụng axit (1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic. LC-MS tính toán cho $C_{24}H_{21}FN_9$: 454,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 454,3 (M+H)⁺.

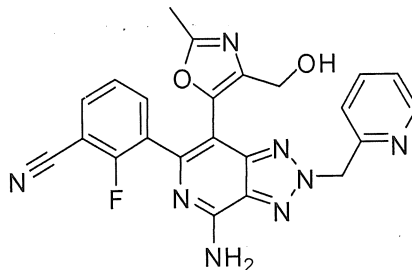
Ví dụ 41. 3-(4-amino-7-(4-metyloxazol-5-yl)-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-flobenzonitril



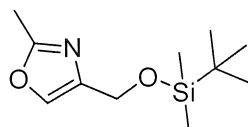
Hợp chất nêu tại đề mục trên đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 38, ngoại trừ bằng cách sử dụng axit (4-metyloxazol-5-yl)boronic thay cho sử dụng axit

(1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic. LC-MS tính toán cho $C_{22}H_{16}FN_8O$: 427,1 ($M+H$)⁺; thực nghiệm: 427,3 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 42. 3-(4-amino-7-(4-(hydroxymethyl)-2-metyloxazol-5-yl)-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-flobenzonitril

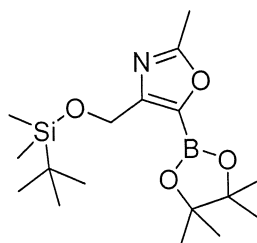


Bước A. 4-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-2-metyloxazol



Xử lý dung dịch 2-metyloxazol-4-yl)metanol (5,40 g, 26,8 mmol) trong CH_2Cl_2 (56,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng với tert-butyldimetylsilan (8,52 g, 53,7 mmol) tiếp đó là imidazol (3,69 g, 53,67 mmol) trong bình cầu đáy tròn trong môi trường N_2 , và khuấy huyền phù tạo thành trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó thêm nước vào, và chiết hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 . Làm khô các lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc, cô, và tinh chế thông qua sắc ký cột (heptan/etyl axetat) để tạo ra sản phẩm mong muốn. LC-MS tính toán cho $C_{11}H_{22}NO_2Si$: 228,1 ($M+H$)⁺; thực nghiệm: 228,3 ($M+H$)⁺.

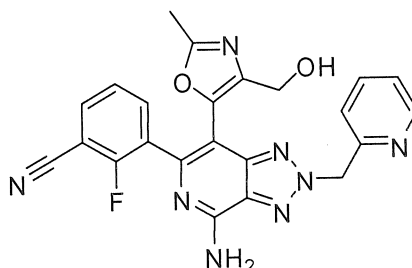
Bước B. 4-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)oxazol



Nạp $[Ir(OMe)(1,5-cod)]_2$ (13 mg, 0,019 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,085 mL, 0,58 mmol), và pentan (2,0 mL) vào bình cầu trong môi trường N_2 . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian từ 10 đến 15 phút. Thêm 4,4'-di-tert-butyl-2,2'-dipyridyl (dtbpy) (10,5 mg, 0,039 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 phút nữa. Sau đó thêm 4-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-2-metyloxazol (83 mg, 0,39 mmol) trong dietyl ete (2,0 mL) vào, và khuấy hỗn hợp phản

ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, và rửa vật liệu thô bằng pentan tạo ra sản phẩm mong muốn. LC-MS tính toán cho $C_{17}H_{13}BNO_4Si$: 354,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 354,2 (M+H)⁺.

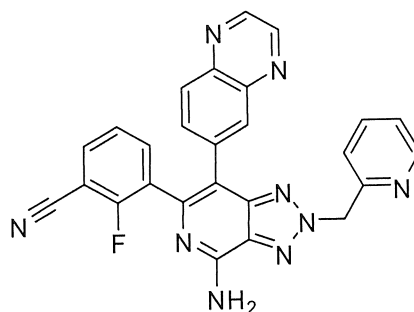
Bước C. 3-(4-amino-7-(4-(hydroxymethyl)-2-metyloxazol-5-yl)-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-flobenzonitril



Thêm xesi cacbonat (77 mg, 0,236 mmol) vào hỗn hợp gồm 3-(4-amino-7-bromo-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-flobenzonitril (50 mg, 0,118 mmol) và 4-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)oxazol (83 mg, 0,236 mmol) trong 1,4-dioxan (2,0 mL) và nước (0,20 mL). Phun N₂ vào phản ứng trong 2 phút và thêm clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (9,20 mg, 0,012 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong 1,5 giờ.

Thêm TFA (1,0 mL, 12,98 mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100 °C trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với metanol. Tinh chế trực tiếp trên HPLC điều chế thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính toán cho $C_{23}H_{18}FN_8O_2$: 457,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 457,3 (M+H)⁺.

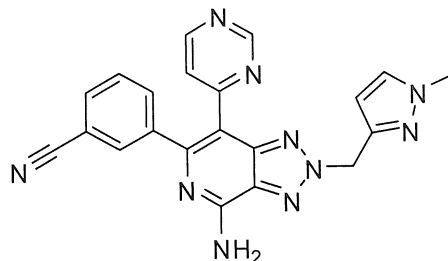
Ví dụ 43. 3-(4-amino-2-(pyridin-2-ylmetyl)-7-(quinoxalin-6-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-flobenzonitril



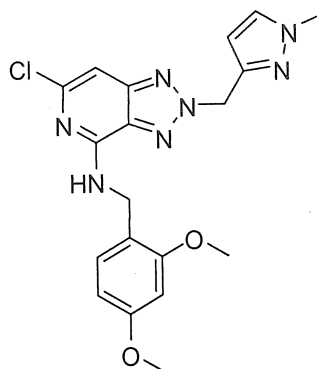
Hợp chất nêu tại đề mục được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 38, ngoại trừ bằng cách sử dụng axit quinoxalin-6-ylboronic thay cho sử dụng axit (1-etyl-1H-

pyrazol-5-yl)boronic. LC-MS tính toán cho $C_{26}H_{17}FN_9$: 474,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 474,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 44. 3-(4-amino-2-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)-7-(pyrimidin-4-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril

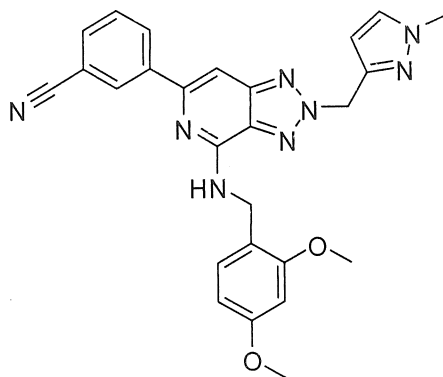


Bước A 6-clo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-4-amin



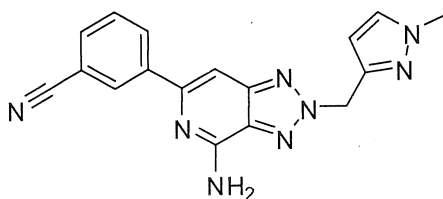
Thêm diisopropyl azodicarboxylat (0,739 mL, 3,75 mmol) ở 0 °C vào hỗn hợp gồm 6-clo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-4-amin (1000 mg, 3,13 mmol), (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanol (421 mg, 3,75 mmol) và triphenylphosphin (1641 mg, 6,25 mmol) trong DCM (10 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0 °C trong 1 giờ. Tinh chế trực tiếp trên cột silica gel tạo ra sản phẩm mong muốn (345 mg, 27%). LC-MS tính toán cho $C_{19}H_{21}ClN_7O_2$: 414,1 (M+H)⁺; thực nghiệm: 414,2 (M+H)⁺.

Bước B. 3-(4-((2,4-dimetoxybenzyl)amino)-2-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



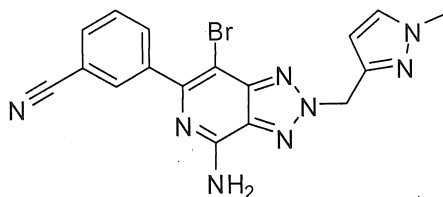
Thêm xesi cacbonat (543 mg, 1,667 mmol) vào hỗn hợp gồm 6-clo-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-4-amin (345 mg, 0,834 mmol), axit (3-xyanophenyl)boronic (245 mg, 1,667 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) và nước (1,00 ml). Phun N_2 vào phản ứng trong 2 phút và thêm clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (65,6 mg, 0,083 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong 1,5 giờ. Dập tắt phản ứng bằng 20 mL etyl axetat và 20 mL nước. Tách pha hữu cơ và chiết dung dịch nước hai lần bằng etyl axetat. Làm khô các dịch chiết đã được gộp lại trên Na_2SO_4 , lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận trên cột silica gel thu được sản phẩm mong muốn (305 mg, 76%). LC-MS tính toán cho $C_{26}H_{25}N_8O_2$: 481,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 481,3 (M+H)⁺.

Bước C. 3-(4-amino-2-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



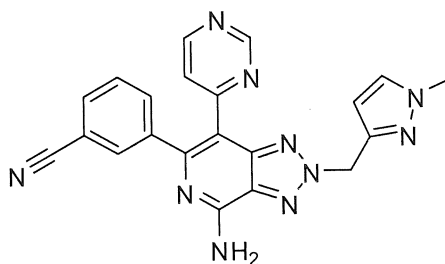
Khuấy dung dịch chứa 3-(4-((2,4-dimethoxybenzyl)amino)-2-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril (305,3 mg, 0,635 mmol) trong TFA (5 mL) ở 100 °C trong 1 giờ. Làm bay hơi TFA dưới áp suất giảm và sau đó thêm 20 mL dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa và 20 mL etyl axetat vào. Tách pha hữu cơ và chiết dung dịch nước hai lần bằng etyl axetat. Làm khô các dịch chiết đã được gộp lại trên Na_2SO_4 , lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận trên cột silica gel thu được sản phẩm mong muốn (159 mg, 76%). LC-MS tính toán cho $C_{17}H_{15}N_8$: 331,1 (M+H)⁺; thực nghiệm: 331,3 (M+H)⁺.

Bước D. 3-(4-amino-7-bromo-2-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



Khuấy hỗn hợp gồm 3-(4-amino-2-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril (159 mg, 0,481 mmol) và 1-bromopyrrolidin-2,5-dion (90 mg, 0,505 mmol) trong THF (10 mL) ở 0 °C trong 1 giờ. Tinh chế trực tiếp trên cột silica gel tạo ra sản phẩm mong muốn (149 mg, 76%). LC-MS tính toán cho $C_{17}H_{14}BrN_8$: 409,1 (M+H)⁺ và 411,1 (M+H)⁺; thực nghiệm: 409,3 (M+H)⁺ và 411,3 (M+H)⁺.

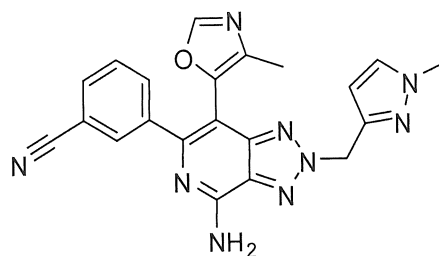
Bước E. 3-(4-amino-2-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)-7-(pyrimidin-4-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



Đầu tiên sục N₂ vào hỗn hợp gồm 3-(4-amino-7-bromo-2-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril (220 mg, 0,538 mmol), 4-(tributylstannyl)pyrimidin (50 mg, 0,135 mmol), và đồng (I) clorua (63,9 mg, 0,645 mmol), lithi clorua (27,3 mg, 0,645 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (62,1 mg, 0,054 mmol) trong THF (1 ml), và sau đó gia nhiệt và khuấy ở 90 °C trong 2 giờ.

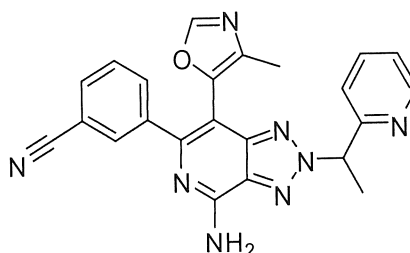
Pha loãng hỗn hợp phản ứng với metanol và tinh chế bằng LCMS điều chế (pH 2) thu được hợp chất mong muốn. LC-MS tính toán cho $C_{21}H_{17}N_{10}$: 409,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 409,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 45. 3-(4-amino-2-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)-7-(4-metyloxazol-5-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril

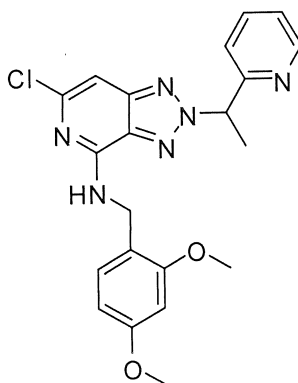


Thêm xesi cacbonat (159 mg, 0,489 mmol) vào hỗn hợp gồm 3-(4-amino-7-bromo-2-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril (100 mg, 0,244 mmol) và 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)oxazol (102 mg, 0,489 mmol) trong 1,4-dioxan (2,0 mL) và nước (0,2 mL). Phun N₂ vào phản ứng trong 2 phút và thêm clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (17 mg, 0,024 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong 1,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với metanol. Tinh chế trực tiếp trên HPLC điều chế thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính toán cho C₂₁H₁₈N₉O: 412,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 412,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 46. 3-(4-amino-7-(4-metyloxazol-5-yl)-2-(1-(pyridin-2-yl)etyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



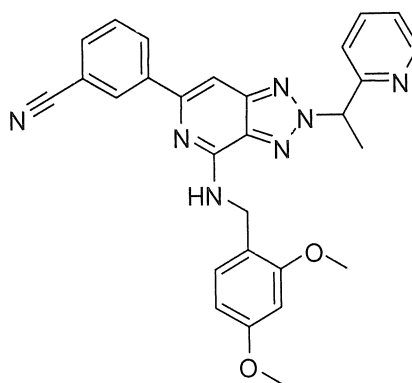
Bước A. 6-clo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(1-(pyridin-2-yl)etyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-4-amin



Khuấy hỗn hợp gồm 6-clo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-4-amin (1000 mg, 3,13 mmol), 1-(pyridin-2-yl)ethan-1-ol (462 mg, 3,75 mmol),

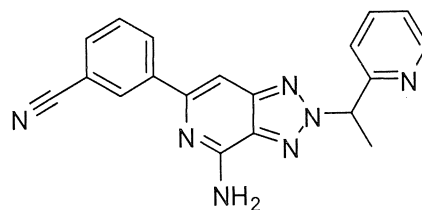
triphenylphosphin (1641 mg, 6,25 mmol) và diisopropyl azodicarboxylat (0,739 mL, 3,75 mmol) ở 0 °C trong 1 giờ. Tinh chế trực tiếp trên cột silica gel tạo ra sản phẩm mong muốn (359 mg, 27%). LC-MS tính toán cho $C_{21}H_{22}ClN_6O_2$: 425,1 (M+H)⁺; thực nghiệm: 425,3 (M+H)⁺.

Bước B. 3-(4-((2,4-dimethoxybenzyl)amino)-2-(1-(pyridin-2-yl)ethyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



Thêm xesi cacbonat (551 mg, 1,690 mmol) vào hỗn hợp gồm 6-clo-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(1-(pyridin-2-yl)ethyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-4-amin (359 mg, 0,845 mmol) và axit (3-xyanophenyl)boronic (248 mg, 1,690 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) và nước (1,00 mL). Phun N₂ vào hỗn hợp phản ứng thu được này trong 2 phút và thêm clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (66,5 mg, 0,084 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong 1,5 giờ. Dập tắt phản ứng bằng 20 mL etyl axetat và 20 mL nước. Tách pha hữu cơ và chiết dung dịch nước hai lần bằng etyl axetat. Làm khô các dịch chiết đã được gộp lại trên Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cặn trên cột silica gel thu được sản phẩm mong muốn (347 mg, 84%). LC-MS tính toán cho $C_{28}H_{26}N_7O_2$: 492,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 492,3 (M+H)⁺.

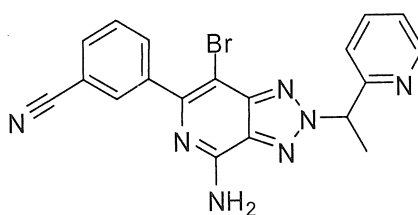
Bước C. 3-(4-amino-2-(1-(pyridin-2-yl)ethyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



Khuấy dung dịch chứa 3-(4-((2,4-dimethoxybenzyl)amino)-2-(1-(pyridin-2-yl)ethyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril (347 mg, 0,707 mmol) trong TFA (5,00

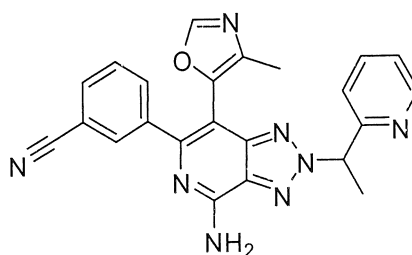
mL) ở 100 °C trong 1 giờ. Làm bay hơi TFA dưới áp suất giảm và sau đó thêm 20 mL dung dịch NaHCO₃ trong nước bão hòa và 20 mL etyl axetat vào. Tách pha hữu cơ và chiết dung dịch nước hai lần bằng etyl axetat. Làm khô các dịch chiết đã được gộp lại trên Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn trên cột silica gel thu được sản phẩm mong muốn (200 mg, 83%). LC-MS tính toán cho C₁₉H₁₆N₇: 342,1 (M+H)⁺; thực nghiệm: 342,3 (M+H)⁺.

Bước D. 3-(4-amino-7-bromo-2-(1-(pyridin-2-yl)ethyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



Khuấy hỗn hợp gồm 3-(4-amino-2-(1-(pyridin-2-yl)ethyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril (200 mg, 0,586 mmol) và 1-bromopyrrolidin-2,5-dion (115 mg, 0,644 mmol) trong THF (10 ml) ở 0 °C trong 1 giờ. Tinh chế trực tiếp trên cột silica gel tạo ra sản phẩm mong muốn (197 mg, 80%). LC-MS tính toán cho C₁₉H₁₅BrN₇: 420,1 (M+H)⁺ và 422,1(M+H)⁺; thực nghiệm: 420,3 (M+H)⁺ và 422,3 (M+H)⁺.

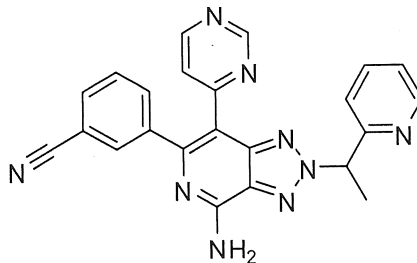
Bước E. 3-(4-amino-7-(4-metyloxazol-5-yl)-2-(1-(pyridin-2-yl)ethyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



Thêm xesi cacbonat (132 mg, 0,404 mmol) vào hỗn hợp gồm 3-(4-amino-7-bromo-2-(1-(pyridin-2-yl)ethyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril (85 mg, 0,202 mmol) và 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)oxazol (85 mg, 0,404 mmol) trong 1,4-dioxan (2,0 mL) và nước (0,2 mL). Phun N₂ vào hỗn hợp thu được trong 2 phút và thêm clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (0,020 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong 1,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với metanol. Tinh chế trực tiếp trên HPLC điều

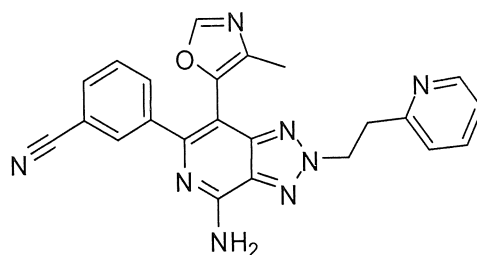
chế thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS tính toán cho $C_{23}H_{19}N_8O$: 423,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 423,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 47. 3-(4-amino-2-(1-(pyridin-2-yl)ethyl)-7-(pyrimidin-4-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



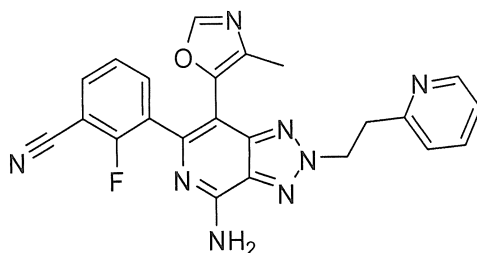
Đầu tiên sục N_2 vào hỗn hợp gồm 3-(4-amino-7-bromo-2-(1-(pyridin-2-yl)ethyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril (85 mg, 0,202 mmol), 4-(tributylstannyl)pyrimidin (50 mg, 0,135 mmol), và đồng (I) clorua (24,03 mg, 0,243 mmol), lithi clorua (10,29 mg, 0,243 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (23,37 mg, 0,020 mmol) trong THF (1 ml), và sau đó gia nhiệt và khuấy ở 90 °C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với metanol và tinh chế bằng LCMS điều chế (pH=2) để tạo ra sản phẩm mong muốn. LC-MS tính toán cho $C_{23}H_{18}N_9$: 420,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 420,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 48. 3-(4-amino-7-(4-metyloxazol-5-yl)-2-(2-(pyridin-2-yl)ethyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril



Hợp chất nêu tại đề mục trên đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 46, ngoại trừ bằng cách sử dụng 2-(pyridin-2-yl)ethan-1-ol thay cho sử dụng 1-(pyridin-2-yl)ethan-1-ol trong *bước A*. LC-MS tính toán cho $C_{23}H_{19}N_8O$: 423,2 (M+H)⁺; thực nghiệm: 423,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 49. 3-(4-amino-7-(4-metyloxazol-5-yl)-2-(2-(pyridin-2-yl)ethyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-flobenzonitril



Hợp chất nêu tại đề mục trên đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 48, ngoại trừ bằng cách sử dụng axit (2-flu-3-xyanophenyl)boronic thay cho sử dụng axit (3-xyanophenyl)boronic. LC-MS tính toán cho $C_{23}H_{18}FN_8O$: 441,2 ($M+H$)⁺; thực nghiệm: 441,3 ($M+H$)⁺.

Ví dụ A. Thử nghiệm GS AMP vòng với thụ thể Adenosin A2A

Tế bào HEK-293 đã được chuyển nhiễm ổn định biểu hiện thụ thể adenosin A2A của người (Perkin Elmer) được nuôi trong môi trường nuôi cấy MEM với FBS 10% và Geneticin 400 $\mu\text{g/mL}$ (Life Technologies). Loại bỏ geneticin ra khỏi môi trường nuôi cấy ở thời điểm 18 đến 24 giờ trước khi thử nghiệm. Bộ kit cisbio cAMP-GS Dynamic sử dụng công nghệ FRET (Truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang) được sử dụng để đo sự tích tụ cAMP trong tế bào. Các hợp chất theo sáng chế ở nồng độ thích hợp được trộn với 10000 tế bào/giếng trong các đĩa trắng nửa diện tích 96 giếng (Perkin Elmer) trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng đồng thời lắc nhẹ. Thêm chất chủ vận, CGS21680 (R&D Technologies) ở nồng độ 4 nM vào mỗi giếng trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng đồng thời lắc nhẹ. Thêm thuốc thử phát hiện, cAMP được đánh dấu d2 (chất nhận) và cryptate kháng cAMP (chất cho) vào mỗi giếng trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng đồng thời lắc nhẹ. Các tấm được đọc trên Pherastar (BMG Labtech), tỷ lệ huỳnh quang là 665/620 được tính toán và EC_{50} được xác định bằng cách chỉnh hợp đường cong phần trăm đối chứng so với logarit của nồng độ hợp chất bằng phần mềm GraphPad Prism.

Ví dụ B. Thử nghiệm GS AMP vòng với thụ thể adenosin A2B

Tế bào HEK-293 được chuyển nạp ổn định biểu hiện thụ thể adenosin A2B của người (Perkin Elmer) được nuôi trong môi trường nuôi cấy MEM với FBS 10% và Geneticin 100 $\mu\text{g/mL}$ (Life Technologies). Loại bỏ geneticin ra khỏi môi trường nuôi cấy tại thời điểm 18 đến 24 giờ trước khi thử nghiệm. Bộ kit cisbio cAMP-GS Dynamic sử dụng công nghệ FRET (Truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang) được sử dụng để đo sự tích tụ cAMP trong tế bào. Các hợp chất theo sáng chế ở nồng độ thích hợp được trộn với 10000 tế bào/giếng trong các đĩa trắng nửa diện tích 96 giếng (Perkin Elmer) trong 30

phút ở nhiệt độ trong phòng đồng thời lắc nhẹ. Thêm chất chủ vận, NECA (R&D Technologies) ở nồng độ 12 nM vào mỗi giếng trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng đồng thời lắc nhẹ. Thêm thuốc thử phát hiện, cAMP được đánh dấu d2 (chất nhận) và cryptate kháng cAMP (chất cho) vào mỗi giếng trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng đồng thời lắc nhẹ. Các tấm được đọc trên Pherastar (BMG Labtech), tỷ lệ huỳnh quang là 665/620 được tính toán và EC₅₀ được xác định bằng cách chỉnh hợp đường cong phần trăm đối chứng so với logarit của nồng độ hợp chất bằng phần mềm GraphPad Prism. Dữ liệu EC₅₀ cho các Ví dụ này thu được thông qua phương pháp này được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Dữ liệu A_{2A}_Ki và dữ liệu A_{2B}_cAMP_EC₅₀ được cung cấp dưới đây. Ký hiệu “†” chỉ ra A_{2A}_Ki hoặc A_{2B}_cAMP_EC₅₀ ≤ 10 nM, “††” chỉ ra A_{2A}_Ki hoặc A_{2B}_cAMP_EC₅₀ > 10 nM nhưng ≤ 100 nM. “†††” chỉ ra A_{2A}_Ki hoặc A_{2B}_cAMP_EC₅₀ > 100 nM nhưng ≤ 1 μM; và “††††” chỉ ra A_{2A}_Ki hoặc A_{2B}_cAMP_EC₅₀ lớn hơn 1 μM.

Ví dụ số	A _{2A} _Ki (nM)	A _{2B} _cAMP_EC ₅₀ (nM)
1	†	††
2	†	†
3	†	††
4	†	††
5	Không xác định	Không xác định
6	†	†
7	†	†
8	†	†
9	†	†
10	†	†
11	†	††
12	†	††
13	†	††
14	†	†
15	Không xác định	Không xác định
16	†	†
17	†	†
18	†	†
19	†	†
20	†	†
21	†	†
22	†	†
23	†	†††
24	†	†
25	†	†
26	†	†

27	†	††
28	†	†
29	†	†
30	†	†
31	†	†
32	†	††
33	†	†
34	†	†
35	†	†
36	†	†
37	†	††
38	†	†
39	†	†
40	†	†
41	†	†
42	†	††
43	†	†††
44	†	†
45	†	†
46	†	†
47	†	†††
48	†	††
49	†	††

Ví dụ C. Thử nghiệm HTRF A2A Tag-lite®

Các thử nghiệm được tiến hành trong các đĩa polystyren đen 384 giếng có thể tích thấp (Greiner 784076-25) với thể tích cuối cùng là 10 µL. Đầu tiên pha loãng các hợp chất thử nghiệm trong DMSO và thêm 100 nl vào giếng trong đĩa trước khi bổ sung các thành phần phản ứng khác. Nồng độ cuối của DMSO là 1%. Pha loãng các tế bào được đánh dấu adenosin A2A Tag-lite® (CisBio C1TT1A2A) theo tỷ lệ 1:5 trong đệm Tag-lite (CisBio LABMED) và quay với tốc độ 1200 vòng trong 5 phút. Tạo huyền phù lại cho viên tế bào ở thể tích 10,4 lần thể tích huyền phù tế bào ban đầu trong đệm Tag-lite, và thêm phối tử huỳnh quang chất đối kháng Red thụ thể Adenosin A2A (CisBio L0058RED) vào ở nồng độ cuối là 12,5 nM. Thêm 10 µl hỗn hợp tế bào và phối tử vào các giếng thử nghiệm và ủ ở nhiệt độ phòng trong 45 phút trước khi đọc trên thiết bị đọc đĩa PHERAstar FS (BMG Labtech) với môđun quang học HTRF 337/620/665. Tính phần trăm độ liên kết với phối tử huỳnh quang; trong đó đối chứng chất đối kháng A2A ZM 241385 100 nM (Tocris 1036) thay thế cho phối tử DMSO 100% và 1% có độ dịch chuyển là 0%. Các dữ liệu liên kết tính theo % so với logarit của nồng độ chất ức chế được chỉnh hợp vào mô hình liên kết

cạnh tranh một vị trí (GraphPad Prism phiên bản 7,02) trong đó hằng số phối tử = 12,5 nM và Kd phối tử = 1,85 nM. Dữ liệu K_i thu được thông qua phương pháp này được trình bày trong Bảng 1 (Xem Ví dụ B).

Ví dụ D. Thử nghiệm liên kết màng lọc A2B

Các thử nghiệm được tiến hành trong các tấm polypropylen giếng sâu (Greiner 786201) với thể tích cuối là 550 µL. Đầu tiên pha loãng các hợp chất thử nghiệm trong DMSO và sau đó thêm 5,5 µl vào các giếng trong đĩa trước khi bổ sung các thành phần phản ứng khác. Nồng độ cuối của DMSO là 3%. Pha loãng các màng tế bào HEK293 biểu hiện quá mức thụ thể adenosin A2B của người (Perkin Elmer ES-113-M400UA) đến nồng độ 40 µg/mL trong dung dịch gồm HEPES 50 mM pH 7,0, MgCl₂ 5 mM, EDTA 1 mM (đệm Thử nghiệm). Pha loãng [3H] 8-xylopentyl-1,3-dipropylxanthin (Perkin Elmer NET974001MC) trong dung dịch đệm thử nghiệm + DMSO 22% đến nồng độ 24,2 nM, và sau đó pha loãng thêm đến nồng độ 1 nM bằng cách thêm vào các màng đã pha loãng. Thêm 545 µl hỗn hợp màng và phối tử vào các giếng thử nghiệm và ủ trên máy lắc ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó lọc hỗn hợp màng này qua tấm lọc UniFilter GF/C (Perkin Elmer 6005174) ngâm trước trong dung dịch gồm HEPES 50 mM pH 6,5, MgCl₂ 5 mM, EDTA 1mM, BSA 0,5% và sau đó rửa bằng 5 mL dung dịch lạnh cứng gồm HEPES 50 mM pH 6,5, MgCl₂ 5 mM, EDTA 1 mM, BSA 0,2 %. Thêm 50 µl dung dịch hỗn hợp MicroScint™ (Perkin Elmer 6013621) vào và đĩa được đọc trên máy đọc đĩa Topcount NXT FS (Perkin Elmer). Tính phần trăm độ liên kết với phối tử [3H], trong đó đối chứng LUF 5834 1000 nM (Tocris 4603) thay thế cho phối tử DMSO 100% và 3% có độ dịch chuyển là 0%. Các dữ liệu liên kết tính theo % so với logarit của nồng độ chất ức chế được chỉnh hợp vào mô hình liên kết cạnh tranh một vị trí (GraphPad Prism phiên bản 7,02) trong đó hằng số phối tử = 2 nM và Kd phối tử = 13 nM.

Ví dụ E. Thử nghiệm liên kết SPA trên A1 và A3

Cả hai thử nghiệm đều được tiến hành trong các đĩa polystyren trắng 384 giếng (Greiner 781075) với thể tích cuối là 50 µL. Đầu tiên pha loãng theo bậc các chất ức chế trong DMSO và thêm 100 nl vào giếng trong đĩa trước khi bổ sung các thành phần phản ứng khác vào. Nồng độ cuối của DMSO là 2%.

Ủ các hạt yttri silicat SPA được phủ ngoài bằng agglutinin lúa mì (Perkin Elmer RPNQ0023) và các màng tế bào CHO-K1 biểu hiện quá mức mỗi thụ thể adenosin của

người trong dung dịch gồm HEPES 50 mM pH 7,0, MgCl_2 5 mM, EDTA 1 mM (chất đệm thử nghiệm) trên máy khuấy quay trong 2 giờ ở 4 °C. Tạo viên cho các hạt bằng cách ly tâm với tốc độ 6000 vòng trong một phút, và sau đó loại bỏ dịch nổi với màng không liên kết. Tạo huyền phù lại cho các hạt này đúng bằng thể tích ban đầu trong đệm thử nghiệm. Pha loãng mỗi phối tử phóng xạ trong đệm thử nghiệm + DMSO 22% gấp 12,2 lần ở nồng độ cuối, và sau đó thêm vào dịch huyền phù hạt SPA này. Thêm 50 μl hỗn hợp phản ứng hạt SPA vào các giếng thử nghiệm được lắc các đĩa với tốc độ 600 vòng/phút trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, để các hạt lắng xuống trong 1 giờ trước khi đọc trên Topcount NXT FS (Perkin Elmer). Tính phần trăm độ liên kết với phối tử được đánh dấu phóng xạ, trong đó đối chứng với $K_i > 100$ lần thay thế phối tử DMSO 100% và 2% có độ dịch chuyển là 0%. Các dữ liệu liên kết tính theo % so với logarit của nồng độ chất ức chế được chỉnh hợp vào mô hình liên kết cạnh tranh một vị trí (GraphPad Prism phiên bản 7,02). Các điều kiện thử nghiệm được cung cấp trong Bảng A dưới đây.

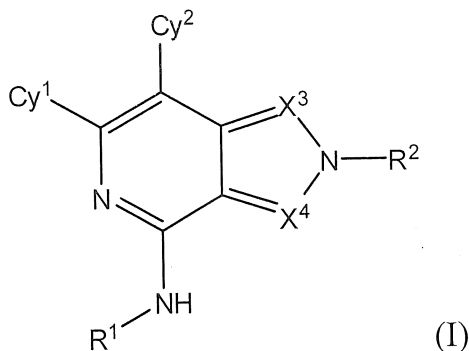
Bảng A.

Hợp phần thử nghiệm	A1	A3
Hạt SPA trong chất đệm Hepes	3 mg/mL	1,25 mg/mL
Màng	Perkin Elmer ES-010 nồng độ 60 $\mu\text{g/mL}$	Perkin Elemer ES-012 nồng độ 20 $\mu\text{g/mL}$
Phối tử phóng xạ	[3H] DP-CPX nồng độ 1 nM (Perkin Elmer NET974) $K_D = 1\text{nM}$	[125I] MECA nồng độ 0,1 nM (Perkin Elmer NEX312) $K_D = 0,8\text{nM}$
Đối chứng	DPCPX nồng độ 1 μM (Tocris 0439)	IB-MECA nồng độ 0,1 μM (Tocris 1066)

Các phương án cải biến khác nhau của sáng chế, ngoài các phương án cải biến được mô tả ở đây, sẽ trở nên rõ ràng đối với những người có trình độ trung bình trong lĩnh vực từ phần mô tả ở trên. Các phương án cải biến như vậy cũng được dự định là nằm trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ kèm theo. Mỗi tài liệu tham khảo, bao gồm tất cả các bằng sáng chế, đơn đăng ký sáng chế và các tài liệu công bố, được đưa vào đơn đăng ký này bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của các tài liệu đó.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



hoặc muối được dựng của nó, trong đó:

X^3 là N hoặc CR^3 ;

X^4 là N hoặc CR^4 ;

Cy^1 được chọn từ C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, trong đó C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh của Cy^1 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 phần tử thể R^5 được chọn độc lập;

Cy^2 được chọn từ C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, trong đó C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh của Cy^2 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 phần tử thể R^6 được chọn độc lập;

R^1 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl của R^1 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thể R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl của R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , và R^{d1} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thể R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e1} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

mỗi nhóm R^{1A} độc lập được chọn từ OH, CN, halo, C_{1-3} alkyl, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-3} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, và di(C_{1-3} alkyl)amino;

R^2 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl- của R^2 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 phần tử thế R^{2A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} 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 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl- của R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , và R^{d2} , mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 phần tử thế R^{2A} được chọn độc lập;

hoặc, nhóm bất kỳ trong số R^{c2} và R^{d2} , được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 phần tử thế R^{2A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e2} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl;

mỗi nhóm R^{2A} độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $NHOR^{a21}$,

$C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$,
 $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$,
 $C(=NR^{e21})R^{b21}$, $C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$,
 $NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}S(O)R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$,
 $NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)_2R^{b21}$, $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$,
 $OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}$, $OS(O)_2R^{b21}$, SF_5 , $P(O)R^{f21}R^{g21}$, $OP(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$,
 $P(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$, và $BR^{j21}R^{k21}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl,
 C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6}
 alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và
 (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl- của R^{2A} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3,
 4, 5, hoặc 6 phần tử thể R^{2B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a21} , R^{b21} , R^{c21} và R^{d21} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl,
 C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh,
 heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-,
 (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} 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 5-10 cạnh,
 heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-,
 (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl- của
 R^{a21} , R^{b21} , R^{c21} và R^{d21} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 phần tử thể R^{2B}
 được chọn độc lập;

hoặc, nhóm bất kỳ trong số R^{c21} và R^{d21} , được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng
 với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh,
 trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6
 phần tử thể R^{2B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e21} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6}
 haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl;

mỗi nhóm R^{f21} và R^{g21} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl,
 C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10
 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-,
 (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-;

mỗi nhóm R^{h21} và R^{i21} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-;

mỗi nhóm R^{j21} và R^{k21} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{j21} và R^{k21} được gắn vào cùng một nguyên tử B, cùng với nguyên tử B mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{2B} độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, CN, NO₂, OR^{a22}, SR^{a22}, NHOR^{a22}, C(O)R^{b22}, C(O)NR^{c22}R^{d22}, C(O)NR^{c22}(OR^{a22}), C(O)OR^{a22}, OC(O)R^{b22}, OC(O)NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}C(O)R^{b22}, NR^{c22}C(O)OR^{a22}, NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}, C(=NR^{e22})R^{b22}, C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}C(=NR^{e22})R^{b22}, NR^{c22}S(O)NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}S(O)R^{b22}, NR^{c22}S(O)₂R^{b22}, NR^{c22}S(O)(=NR^{e22})R^{b22}, NR^{c22}S(O)₂NR^{c22}R^{d22}, S(O)R^{b22}, S(O)NR^{c22}R^{d22}, S(O)₂R^{b22}, S(O)₂NR^{c22}R^{d22}, OS(O)(=NR^{e22})R^{b22}, OS(O)₂R^{b22}, SF₅, P(O)R^{f22}R^{g22}, OP(O)(OR^{h22})(ORⁱ²²), P(O)(OR^{h22})(ORⁱ²²), và BR^{j22}R^{k22}, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl- của R^{2B} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{2C} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a22} , R^{b22} , R^{c22} và R^{d22} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} 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 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl- của

R^{a22} , R^{b22} , R^{c22} và R^{d22} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{2C} được chọn độc lập;

hoặc, nhóm bất kỳ trong số R^{c22} và R^{d22} , được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{2C} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e22} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl;

mỗi nhóm R^{f22} và R^{g22} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-;

mỗi nhóm R^{h22} và R^{i22} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-;

mỗi nhóm R^{j22} và R^{k22} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{j22} và R^{k22} được gắn vào cùng một nguyên tử B, cùng với nguyên tử B mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{2C} độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2 , OR^{a23} , SR^{a23} , $NHOR^{a23}$, $C(O)R^{b23}$, $C(O)NR^{c23}R^{d23}$, $C(O)NR^{c23}(OR^{a23})$, $C(O)OR^{a23}$, $OC(O)R^{b23}$, $OC(O)NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}C(O)R^{b23}$, $NR^{c23}C(O)OR^{a23}$, $NR^{c23}C(O)NR^{c23}R^{d23}$, $C(=NR^{e23})R^{b23}$, $C(=NR^{e23})NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}C(=NR^{e23})NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}C(=NR^{e23})R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}S(O)R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)_2R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)(=NR^{e23})R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$, $S(O)R^{b23}$, $S(O)NR^{c23}R^{d23}$, $S(O)_2R^{b23}$, $S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$, $OS(O)(=NR^{e23})R^{b23}$, $OS(O)_2R^{b23}$, SF_5 , $P(O)R^{f23}R^{g23}$, $OP(O)(OR^{h23})(OR^{i23})$,

$P(O)(OR^{h23})(OR^{i23})$, và $BR^{j23}R^{k23}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl- của R^{2C} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{2D} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a23} , R^{b23} , R^{c23} và R^{d23} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} 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 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl- của R^{a23} , R^{b23} , R^{c23} và R^{d23} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{2D} được chọn độc lập;

hoặc, nhóm bất kỳ trong số R^{c23} và R^{d23} , được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{2D} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e23} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl;

mỗi nhóm R^{f23} và R^{g23} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-;

mỗi nhóm R^{h23} và R^{i23} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-;

mỗi nhóm R^{j23} và R^{k23} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{j23} và R^{k23} được gắn vào cùng một nguyên tử B, cùng với nguyên tử B mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6

cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl và C₁₋₆ haloalkyl;

mỗi nhóm R^{2D} độc lập được chọn từ D, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₇ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, CN, NO₂, OR^{a24}, SR^{a24}, NHOR^{a24}, C(O)R^{b24}, C(O)NR^{c24}R^{d24}, C(O)NR^{c24}(OR^{a24}), C(O)OR^{a24}, OC(O)R^{b24}, OC(O)NR^{c24}R^{d24}, NR^{c24}R^{d24}, NR^{c24}NR^{c24}R^{d24}, NR^{c24}C(O)R^{b24}, NR^{c24}C(O)OR^{a24}, NR^{c24}C(O)NR^{c24}R^{d24}, C(=NR^{e24})R^{b24}, C(=NR^{e24})NR^{c24}R^{d24}, NR^{c24}C(=NR^{e24})NR^{c24}R^{d24}, NR^{c24}C(=NR^{e24})R^{b24}, NR^{c24}S(O)NR^{c24}R^{d24}, NR^{c24}S(O)R^{b24}, NR^{c24}S(O)₂R^{b24}, NR^{c24}S(O)(=NR^{e24})R^{b24}, NR^{c24}S(O)₂NR^{c24}R^{d24}, S(O)R^{b24}, S(O)NR^{c24}R^{d24}, S(O)₂R^{b24}, S(O)₂NR^{c24}R^{d24}, OS(O)(=NR^{e24})R^{b24}, OS(O)₂R^{b24}, SF₅, P(O)R^{f24}R^{g24}, OP(O)(OR^{h24})(ORⁱ²⁴), P(O)(OR^{h24})(ORⁱ²⁴), và BR^{j24}R^{k24}, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₇ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-C₁₋₆ alkyl- của R^{2D} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{2E} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a24}, R^{b24}, R^{c24} và R^{d24} độc lập được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₇ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₇ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-C₁₋₆ alkyl- của R^{a24}, R^{b24}, R^{c24} và R^{d24} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{2E} được chọn độc lập;

hoặc, nhóm bất kỳ trong số R^{c24} và R^{d24}, được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{2E} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e24} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkoxy, C₂₋₆ alkenyl, và C₂₋₆ alkynyl;

mỗi nhóm R^{f24} và R^{g24} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)- C_{1-6} alkyl-;

mỗi nhóm R^{h24} và R^{i24} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)- C_{1-6} alkyl-;

mỗi nhóm R^{j24} và R^{k24} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{j24} và R^{k24} được gắn vào cùng một nguyên tử B, cùng với nguyên tử B mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thể độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{2E} độc lập được chọn từ OH, NO_2 , CN, halo, C_{1-3} alkyl, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-3} haloalkyl, xyano- C_{1-3} alkyl, HO- C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy- C_{1-3} alkyl, C_{3-5} xycloalkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, di(C_{1-3} alkyl)amino, thio, C_{1-3} alkylthio, C_{1-3} alkylsulfinyl, C_{1-3} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-3} alkylcarbamyl, di(C_{1-3} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-3} alkylcarbonyl, C_{1-4} alkoxy carbonyl, C_{1-3} alkylcarbonylamino, C_{1-3} alkoxy carbonylamino, C_{1-3} alkylcarbonyloxy, aminocarbonyloxy, C_{1-3} alkylaminocarbonyloxy, di(C_{1-3} alkyl)aminocarbonyloxy, C_{1-3} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-3} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-3} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-3} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-3} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-3} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-3} alkyl)aminocarbonylamino;

R^3 được chọn từ H, D, halo, OH, CN, NO_2 , C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, xyano- C_{1-3} alkyl, HO- C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy- C_{1-3} alkyl, C_{3-5} xycloalkyl, amino, C_{1-3} alkylamino, di(C_{1-3} alkyl)amino, thio, C_{1-3} alkylthio, C_{1-3} alkylsulfinyl, C_{1-3} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-3} alkylcarbamyl, di(C_{1-3} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-3} alkylcarbonyl, C_{1-4} alkoxy carbonyl, C_{1-3} alkylcarbonylamino, C_{1-3} alkoxy carbonylamino, C_{1-3} alkylcarbonyloxy, aminocarbonyloxy, C_{1-3} alkylaminocarbonyloxy, di(C_{1-3} alkyl)aminocarbonyloxy, C_{1-3} alkylsulfonylamino,

aminosulfonyl, C₁₋₃ alkylaminosulfonyl, di(C₁₋₃ alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C₁₋₃ alkylaminosulfonylamino, di(C₁₋₃ alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C₁₋₃ alkylaminocarbonylamino, và di(C₁₋₃ alkyl)aminocarbonylamino;

R⁴ được chọn từ H, D, halo, OH, CN, NO₂, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, xyano-C₁₋₃ alkyl, HO-C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy-C₁₋₃ alkyl, C₃₋₅ xycloalkyl, amino, C₁₋₃ alkylamino, di(C₁₋₃ alkyl)amino, thio, C₁₋₃ alkylthio, C₁₋₃ alkylsulfinyl, C₁₋₃ alkylsulfonyl, carbamyl, C₁₋₃ alkylcarbamyl, di(C₁₋₃ alkyl)carbamyl, carboxy, C₁₋₃ alkylcarbonyl, C₁₋₄ alkoxycarbonyl, C₁₋₃ alkylcarbonylamino, C₁₋₃ alkoxycarbonylamino, C₁₋₃ alkylcarbonyloxy, aminocarbonyloxy, C₁₋₃ alkylaminocarbonyloxy, di(C₁₋₃ alkyl)aminocarbonyloxy, C₁₋₃ alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C₁₋₃ alkylaminosulfonyl, di(C₁₋₃ alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C₁₋₃ alkylaminosulfonylamino, di(C₁₋₃ alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C₁₋₃ alkylaminocarbonylamino, và di(C₁₋₃ alkyl)aminocarbonylamino;

mỗi nhóm R⁵ độc lập được chọn từ D, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, NHOR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)NR^{c5}(OR^{a5}), C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(=NR^{e5})R^{b5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}, NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}, OS(O)₂R^{b5}, SF₅, P(O)R^{f5}R^{g5}, OP(O)(OR^{h5})(ORⁱ⁵), P(O)(OR^{h5})(ORⁱ⁵), và BR^{j5}R^{k5}, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl- của R⁵ mỗi nhóm tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 phần tử thể R^{5A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} và R^{d5} 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 5-10 cạnh,

heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl- của R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} và R^{d5} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 phần tử thể R^{5A} được chọn độc lập;

hoặc, nhóm bất kỳ trong số R^{c5} và R^{d5}, được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 phần tử thể R^{5A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e5} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkoxy, C₂₋₆ alkenyl, và C₂₋₆ alkynyl;

mỗi nhóm R^{f5} và R^{g5} độc lập được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkoxy, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-;

mỗi nhóm R^{h5} và Rⁱ⁵ 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 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-;

mỗi nhóm R^{j5} và R^{k5} độc lập được chọn từ OH, C₁₋₆ alkoxy, và C₁₋₆ haloalkoxy;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{j5} và R^{k5} được gắn vào cùng một nguyên tử B, cùng với nguyên tử B mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thể độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl và C₁₋₆ haloalkyl;

mỗi nhóm R^{5A} độc lập được chọn từ OH, NO₂, CN, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, xyano-C₁₋₆ alkyl, HO-C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy-C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, amino, C₁₋₆ alkylamino, di(C₁₋₆ alkyl)amino, thio, C₁₋₆ alkylthio, C₁₋₆ alkylsulfinyl, C₁₋₆ alkylsulfonyl, carbamyl, C₁₋₆ alkylcarbamyl, di(C₁₋₆ alkyl)carbamyl, carboxy, C₁₋₆ alkylcarbonyl, C₁₋₆ alkoxycarbonyl, C₁₋₆

alkylcarbonylamino, C₁₋₆ alkoxy carbonylamino, C₁₋₆ alkylcarbonyloxy, aminocarbonyloxy, C₁₋₆ alkylaminocarbonyloxy, di(C₁₋₆ alkyl)aminocarbonyloxy, C₁₋₆ alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C₁₋₆ alkylaminosulfonyl, di(C₁₋₆ alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C₁₋₆ alkylaminosulfonylamino, di(C₁₋₆ alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C₁₋₆ alkylaminocarbonylamino, và di(C₁₋₆ alkyl)aminocarbonylamino;

mỗi nhóm R⁶ độc lập được chọn từ D, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, CN, NO₂, OR^{a6}, SR^{a6}, NHOR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)NR^{c6}(OR^{a6}), C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(=NR^{e6})R^{b6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}, NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}S(O)R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)(=NR^{e6})R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}, OS(O)₂R^{b6}, SF₆, P(O)R^{f6}R^{g6}, OP(O)(OR^{h6})(ORⁱ⁶), P(O)(OR^{h6})(ORⁱ⁶), và BR^{j6}R^{k6}, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl- của R⁶ mỗi nhóm tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 phần tử thể R^{6A} được chọn độc lập,

hoặc, hai nhóm R⁶ cùng nhau tạo thành nhóm oxo;

mỗi nhóm R^{a6}, R^{b6}, R^{c6} và R^{d6} 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 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl- của R^{a6}, R^{b6}, R^{c6} và R^{d6} mỗi nhóm tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 phần tử thể R^{6A} được chọn độc lập;

hoặc, nhóm bất kỳ trong số R^{c6} và R^{d6} , được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 phần tử thế R^{6A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e6} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl;

mỗi nhóm R^{f6} và R^{g6} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-;

mỗi nhóm R^{h6} và R^{i6} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-;

mỗi nhóm R^{j6} và R^{k6} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{j6} và R^{k6} được gắn vào cùng một nguyên tử B, cùng với nguyên tử B mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl; và

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

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó X^3 là N và X^4 là N.
3. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó X^3 là CR^3 và X^4 là N.
4. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó X^3 là N và X^4 là CR^4 .
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 được chọn từ H và C_{1-6} alkyl.
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc 4, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 được chọn từ H và C_{1-6} alkyl.
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-6, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Cy^1 là C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl có 5-10 cạnh, trong đó C_{6-10} aryl và heteroaryl có 5-10 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^5 được chọn độc lập.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-6, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Cy^1 là phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^5 được chọn độc lập; và mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)NR^{c5}(OR^{a5})$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, và $OS(O)_2R^{b5}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl- của R^5 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập.
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-6, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Cy^1 là phenyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^5 được chọn độc lập; và mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, và NO_2 .
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-6, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Cy^1 là xyanophenyl tùy ý được thế bằng flo.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-10, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Cy^2 là heteroaryl có 5-10 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, trong đó heteroaryl có 5-10 cạnh và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^6 được chọn độc lập.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-10, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Cy^2 là heteroaryl có 5-10 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, trong đó heteroaryl có 5-10 cạnh và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^6 được chọn độc lập; và

mỗi nhóm R^6 độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2 , OR^{a6} , SR^{a6} , $NHOR^{a6}$, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)NR^{c6}(OR^{a6})$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, và $OS(O)_2R^{b6}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl- của R^6 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{6A} được chọn độc lập,

hoặc, hai nhóm R^6 cùng nhau tạo thành nhóm oxo.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-10, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Cy^2 là heteroaryl có 5-10 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, trong đó heteroaryl có 5-10 cạnh và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^6 được chọn độc lập; và

mỗi nhóm R^6 độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng OH

hoặc, hai nhóm R^6 cùng nhau tạo thành nhóm oxo.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-10, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Cy^2 được chọn từ pyrimidin-4-yl, 1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl, pyridin-4-yl, 1-isopropyl-1H-

pyrazol-5-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-5-yl, 1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl, 3-metylpyridin-4-yl, 4-(hydroxymetyl)-2-metyloxazol-5-yl, 4-metyloxazol-5-yl, oxazol-5-yl, quinolin-6-yl, và quinoxalin-6-yl.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-14, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl.

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-14, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là H.

17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-16, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} 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 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl- mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{2A} được chọn độc lập.

18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-16, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 được chọn từ C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl- mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{2A} được chọn độc lập; và

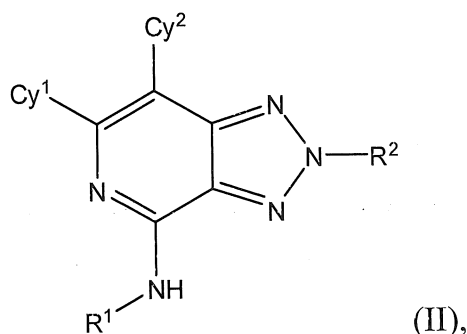
mỗi nhóm R^{2A} độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, và $S(O)_2R^{b21}$.

19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-16, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là phenyl- C_{1-3} alkyl- hoặc (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-3} alkyl-, trong đó phenyl- C_{1-3} alkyl- và (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-3} alkyl- mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{2A} được chọn độc lập; và

mỗi nhóm R^{2A} độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl.

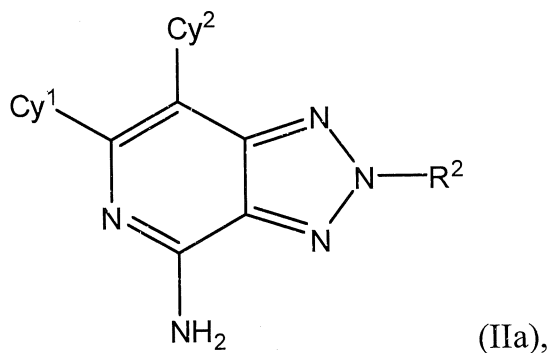
20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-16, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 được chọn từ pyridin-2-ylmethyl, (1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl, (3-flopyridin-2-yl)methyl, (6-methylpyridin-2-yl)methyl, 1-(pyridin-2-yl)ethyl, 2-(pyridin-2-yl)ethyl, và 2-flobenzyl.

21. Hợp chất theo điểm 1, là hợp chất có công thức (II):



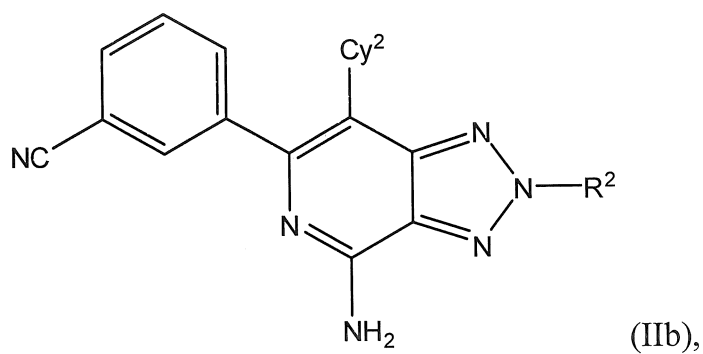
hoặc muối được dụng của nó.

22. Hợp chất theo điểm 1, là hợp chất có công thức (IIa):



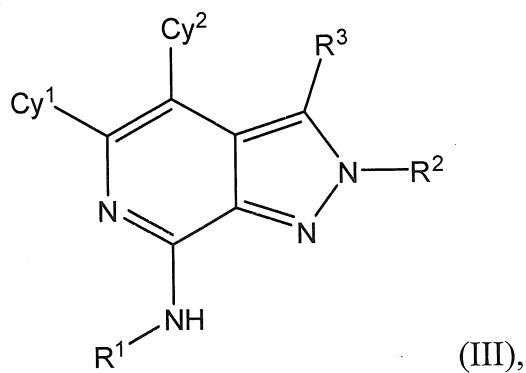
hoặc muối được dụng của nó.

23. Hợp chất theo điểm 1, là hợp chất có công thức (IIb):



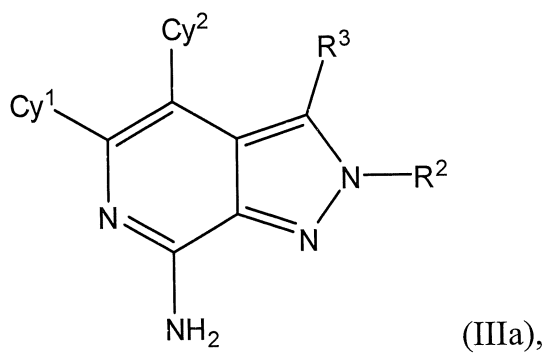
hoặc muối được dụng của nó.

24. Hợp chất theo điểm 1, là hợp chất có công thức (III):



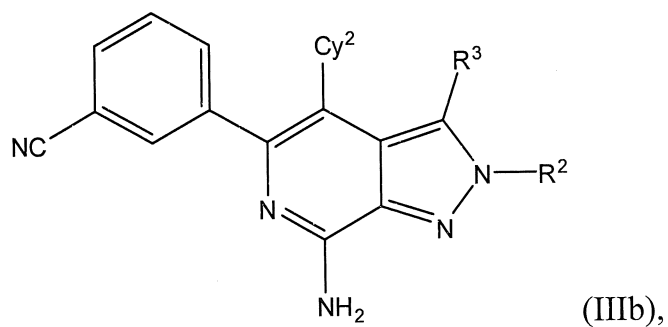
hoặc muối được dụng của nó.

25. Hợp chất theo điểm 1, là hợp chất có công thức (IIIa):



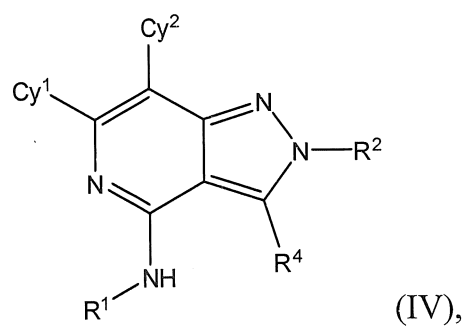
hoặc muối được dụng của nó.

26. Hợp chất theo điểm 1, là hợp chất có công thức (IIIb):



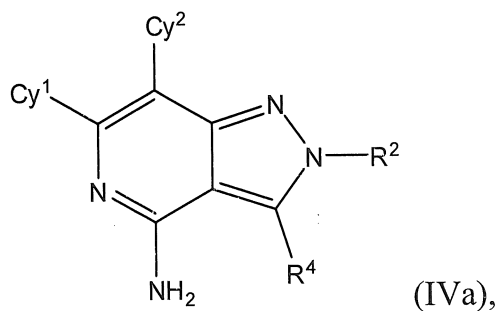
hoặc muối được dụng của nó.

27. Hợp chất theo điểm 1, là hợp chất có công thức (IV):



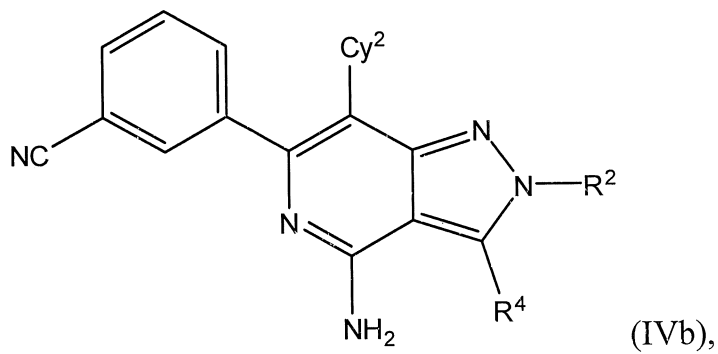
hoặc muối được dụng của nó.

28. Hợp chất theo điểm 1, là hợp chất có công thức (IVa):



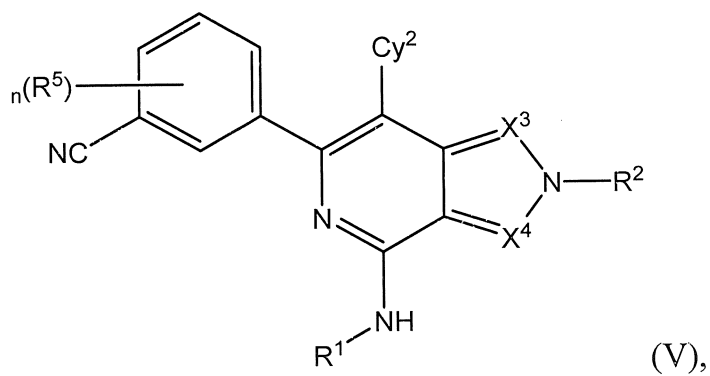
hoặc muối được dụng của nó.

29. Hợp chất theo điểm 1, là hợp chất có công thức (IVb):



hoặc muối được dụng của nó.

30. Hợp chất theo điểm 1, là hợp chất có công thức (V):



hoặc muối được dùng của nó,

trong đó n là 0, 1, hoặc 2.

31. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dùng của nó, trong đó

X^3 là N hoặc CR^3 ;

X^4 là N hoặc CR^4 ;

trong đó ít nhất một trong các nhóm X^3 và X^4 là N;

Cy^1 là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^5 được chọn độc lập;

Cy^2 được chọn từ heteroaryl có 5-10 cạnh và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, trong đó heteroaryl có 5-10 cạnh và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh của Cy^2 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^6 được chọn độc lập;

R^1 được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

R^2 được chọn từ C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl- của R^2 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{2A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{2A} độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, CN, và OR^{a21} , trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl- của R^{2A} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{2B} được chọn độc lập;

R^{a21} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh;

mỗi nhóm R^{2B} độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)- C_{1-6} alkyl-, CN, và OR^{a22} , trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6}

alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl- của R^{2B} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{2C} được chọn độc lập;

R^{a22} 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 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh;

mỗi nhóm R^{2C} độc lập được chọn từ D, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và OR^{a23}

R^{a23} 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 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh.

R³ được chọn từ H và C₁₋₆ alkyl;

R⁴ được chọn từ H và C₁₋₆ alkyl;

mỗi nhóm R⁵ độc lập được chọn từ D, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, CN, NO₂, OR^{a5}, và NR^{c5}R^{d5};

mỗi nhóm R^{a5}, R^{c5} và R^{d5} 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 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-;

hoặc, nhóm bất kỳ trong số R^{c5} và R^{d5}, được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh;

mỗi nhóm R⁶ độc lập được chọn từ D, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, CN, NO₂, OR^{a6}, và NR^{c6}R^{d6}, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-,

(heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl- của R⁶ mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{6A} được chọn độc lập,

hoặc, hai nhóm R⁶ cùng nhau tạo thành nhóm oxo;

mỗi nhóm R^{a6}, R^{c6} và R^{d6} 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 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C₁₋₆ alkyl-;

hoặc, nhóm bất kỳ trong số R^{c6} và R^{d6}, được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh; và

mỗi nhóm R^{6A} độc lập được chọn từ OH, NO₂, CN, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, xyano-C₁₋₆ alkyl, HO-C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy-C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, amino, và C₁₋₆ alkylamino.

32. Hợp chất theo điểm 1, được chọn từ:

3-(4-amino-2-(pyridin-2-ylmetyl)-7-(pyrimidin-4-yl)-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)benzonitril;

3-(4-amino-7-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)benzonitril;

3-(4-amino-2-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-7-(pyrimidin-4-yl)-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)benzonitril;

3-(4-amino-2-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)-7-(pyrimidin-4-yl)-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)benzonitril;

3-(4-amino-2-((6-metylpyridin-2-yl)metyl)-7-(pyrimidin-4-yl)-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)benzonitril;

3-(4-amino-2-(pyridin-2-ylmetyl)-7-(pyridin-4-yl)-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)benzonitril;

3-(4-amino-2-(2-flobenzyl)-7-(pyrimidin-4-yl)-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)benzonitril;

3-(7-amino-2-(pyridin-2-ylmetyl)-4-(pyrimidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril;

3-(7-amino-4-(1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(pyridin-2-ylmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril;

3-(7-amino-2-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-4-(pyrimidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril;

3-(7-amino-4-(1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril;

3-(7-amino-4-(4-metyloxazol-5-yl)-2-(pyridin-2-ylmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril;

3-(7-amino-4-(4-metyloxazol-5-yl)-2-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril;

3-(7-amino-4-(1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-((3-flopyridin-2-yl)methyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril;

3-(7-amino-2-((3-flopyridin-2-yl)methyl)-4-(pyrimidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)benzonitril;

3-(4-amino-2-(pyridin-2-ylmethyl)-7-(pyrimidin-4-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril;

3-(4-amino-7-(4-metyloxazol-5-yl)-2-(pyridin-2-ylmethyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril;

3-(4-amino-7-(1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(pyridin-2-ylmethyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril;

3-(4-amino-7-(3-methylpyridin-4-yl)-2-(pyridin-2-ylmethyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril;

3-(4-amino-7-(4-(hydroxymethyl)-2-metyloxazol-5-yl)-2-(pyridin-2-ylmethyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril;

3-(4-amino-7-(oxazol-5-yl)-2-(pyridin-2-ylmethyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril;

3-(4-amino-2-(pyridin-2-ylmethyl)-7-(quinolin-6-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril;

3-(4-amino-2-(pyridin-2-ylmethyl)-7-(quinoxalin-6-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril;

3-(4-amino-2-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-7-(pyrimidin-4-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril;

3-(4-amino-2-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-7-(pyridin-4-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril;

3-(4-amino-2-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-7-(3-methylpyridin-4-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril;

3-(4-amino-7-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril;

3-(4-amino-7-(1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril;

3-(4-amino-7-(4-metyloxazol-5-yl)-2-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril;

3-(4-amino-2-((3-flopyridin-2-yl)methyl)-7-(pyrimidin-4-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril;

3-(4-amino-2-((3-flopyridin-2-yl)methyl)-7-(pyridin-4-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril;

3-(4-amino-2-((3-flopyridin-2-yl)methyl)-7-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril;

3-(4-amino-7-(1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-((3-flopyridin-2-yl)methyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril;

3-(4-amino-2-((3-flopyridin-2-yl)methyl)-7-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril;

3-(4-amino-2-((3-flopyridin-2-yl)methyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril;

3-(4-amino-2-((3-flopyridin-2-yl)methyl)-7-(4-metyloxazol-5-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril;

3-(4-amino-2-((3-flopyridin-2-yl)methyl)-7-(quinoxalin-6-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril;

3-(4-amino-7-(1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(pyridin-2-ylmethyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-flobenzonitril;

3-(4-amino-7-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-flobenzonitril;
 3-(4-amino-7-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-flobenzonitril;
 3-(4-amino-7-(4-metyloxazol-5-yl)-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-flobenzonitril;
 3-(4-amino-7-(4-(hydroxymetyl)-2-metyloxazol-5-yl)-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-flobenzonitril;
 3-(4-amino-2-(pyridin-2-ylmetyl)-7-(quinoxalin-6-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-flobenzonitril;
 3-(4-amino-2-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)-7-(pyrimidin-4-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril;
 3-(4-amino-2-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)-7-(4-metyloxazol-5-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril;
 3-(4-amino-7-(4-metyloxazol-5-yl)-2-(1-(pyridin-2-yl)etyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril;
 3-(4-amino-2-(1-(pyridin-2-yl)etyl)-7-(pyrimidin-4-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril;
 3-(4-amino-7-(4-metyloxazol-5-yl)-2-(2-(pyridin-2-yl)etyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)benzonitril; và
 3-(4-amino-7-(4-metyloxazol-5-yl)-2-(2-(pyridin-2-yl)etyl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-flobenzonitril,

hoặc muối được dụng của nó.

33. Được phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 32, hoặc muối được dụng của chúng và tá được hoặc chất mang được dụng.