(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0048334**

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

(13) **B**

(21) 1-2021-02866 (22) 30/10/2019
(86) PCT/US2019/058932 30/10/2019 (87) WO 2020/092621 07/05/2020
(30) 62/753,339 31/10/2018 US; 62/868,550 28/06/2019 US
(45) 25/07/2025 448 (43) 25/08/2021 401A
(73) GILEAD SCIENCES, INC. (US)
333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, United States of America
(72) BALAN, Gayatri (IN); BARTLETT, Mark J. (NZ); CHANDRASEKHAR, Jayaraman (IN); CODELLI, Julian A. (US); CONWAY, John H. (US); COSMAN, Jennifer L. (CA); KALLA, Rao V. (IN); KASUN, Zachary A. (US); KIM, Musong (US); LEE, Seung H. (US); LO, Jennifer R. (US); LOYER-DREW, Jennifer A. (US); MITCHELL, Scott A. (US); PERRY, Thao D. (US); PHILLIPS, Gary B. (US); SALVO, Patrick J. (US); SWAMINATHAN, Sundaramoorthi (IN); VAN VELDHUIZEN, Joshua J. (US); YEUNG, Suet C. (US); ZABLOCKI, Jeff (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT 6-AZABENZIMIDAZOL ĐƯỢC THẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-02866

(57) Sáng chế thường đề cập đến một số các hợp chất 6-azabenzimidazol, dược phẩm bao gồm các hợp chất này, và phương pháp tạo ra và sử dụng các hợp chất này và dược phẩm. Các hợp chất và chế phẩm được bộc lộ ở đây có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, rối loạn, hoặc lây nhiễm có thể điều biến bằng chất ức chế kinaza nguyên bản tạo máu 1 (HPK1), như HBV, HIV, ung thư, và/hoặc bệnh siêu tăng sinh.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế thường đề cập đến một số hợp chất 6-azabenzimidazol, dược phẩm bao gồm các hợp chất này, và phương pháp tạo ra và sử dụng các hợp chất và dược phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

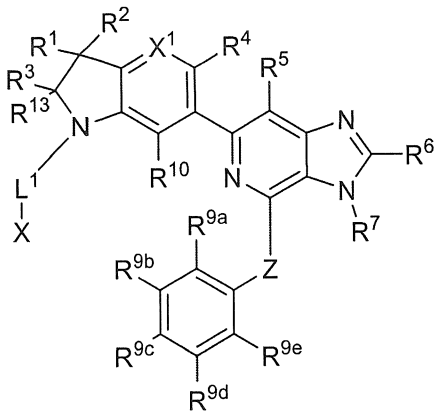
Ung thư miễn dịch là lĩnh vực nghiên cứu ung thư đặng phát triển, nổi bật là các kháng thể ức chế chống lại các thụ thể điểm kiểm soát miễn dịch CTLA4, PD-1 và PD-L1. Sự gián đoạn có chủ đích của các con đường điểm kiểm soát này giải phóng tế bào miễn dịch khỏi con đường điều hòa quan trọng, cho phép tăng cường đáp ứng miễn dịch chống lại các tế bào ung thư. Các liệu pháp hiện tại đang sử dụng các kháng thể này nổi bật bởi cả đáp ứng đều quan trọng và lâu dài đối với nhiều bệnh ung thư khác nhau nhưng cũng có tỷ lệ đáp ứng tổng thể thấp (<25%). Hiểu và cải thiện các tỷ lệ đáp ứng này là mục tiêu to lớn, và tổ hợp giữa việc phong bế điểm kiểm soát với các chất hoạt hóa miễn dịch khác hoặc liệu pháp dựa trên tế bào khác có thể mang lại một bước đột phá để mở rộng khả năng đáp ứng của bệnh nhân.

Kinaza nguyên bản tạo máu 1 (HPK1), STE20 ser/thr kinaza từ họ trung tâm mầm của kinaza, điều chỉnh chức năng của quần thể miễn dịch phong phú bao gồm tế bào T, tế bào B, và tế bào đuôi gai (Hu et al., Gens Dev, 1996; Alzabin et al., J Immunol 2009). Trong tế bào T, HPK1 là chất điều hòa âm tính của tín hiệu thụ thể tế bào T (TCR) (Liou et al., Immunity 2000; Sauer et al., JBC 2001) bằng cách phosphoryl hóa SLP76 trên serin 376, điều này gây ra sự liên kết của SLP76 với protein 14-3-3, và dẫn đến việc phá vỡ tín hiệu phức chất (Di Bartolo et al., JEM 2007). Cũng hỗ trợ vai trò của HPK1 làm chất điều hòa âm tính của việc tạo tín hiệu TCR, HPK1 thiếu tế bào T ở chuột hoặc tế bào T đột biến bất hoạt HPK1 kinaza có sự hoạt hóa ERK 1/2 được tăng cường và tiết xytokin tác động khi sự hoạt hóa TCR được so sánh với bản sao kiểu dại của chúng (Shui et al., Nat Immunol 2007; Hernandez et al., Cell Reports 2018). Do đó, chất ức chế phân tử nhỏ của HPK1 có thể cung cấp đường mới để tăng cường tính miễn

dịch kháng khối u và cũng tạo ra đường để làm tăng đáp ứng với sự phong bế thụ thể điểm kiểm soát.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, được đề cập ở đây là hợp chất có công thức I,



Công thức I

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó:

một trong số R^1 và R^2 là H, -CN, -OH, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl, và nguyên tử khác của R^1 và R^2 là H, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH và halogen, hoặc

R^1 và R^2 cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành C_{3-7} xycloalkyl một vòng hoặc heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó mỗi C_{3-7} xycloalkyl một vòng và heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một R^{11} và tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, hoặc

R^1 và R^2 cùng nhau tạo thành =O;

R^{11} là

i) heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

ii) $-S(O)_2C_{1-6}$ alkyl,

iii) $-S(O)_2C_{3-7}$ xycloalkyl một vòng,

iv) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7} xycloalkyl một vòng, hoặc

v) $-C(O)R^{21}$;

R^{21} là

i) H,

ii) C_{3-7} xycloalkyl một vòng hoặc hai vòng có cầu tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ –OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy,

iii) heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iv) heteroaryl một vòng có 5 đến 6 cạnh có 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroaryl một vòng có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

v) $-NH_2$,

vi) $-NH(C_{1-6}$ alkyl), trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy,

vii) $-N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl có thể là tương tự hoặc khác nhau và trong đó mỗi C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy,

viii) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{3-7} xycloalkyl một vòng, hoặc

ix) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ

a) -CN,

b) -OH,

c) halogen,

d) C_{1-3} alkoxy,

e) C_{3-7} xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

f) heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại

độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, và

g) -OC(O)C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một -OH;

Mỗi R^3 và R^{13} là H, hoặc

R^3 và R^{13} cùng nhau tạo thành =O;

L^1 là xyclobutylen tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy;

X là -$NR^{15}R^{16}$, trong đó R^{15} và R^{16} độc lập là

i) H,

ii) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iii) heteroxyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iv) -C(O)C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy, hoặc

v) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ

a) -CN,

b) -OH,

c) halogen,

d) C_{1-3} alkoxy,

e) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, và

f) heteroxyclyl một vòng có 5 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy; hoặc

X là heteroxyclyl một vòng có 4 đến 10 cạnh, hai vòng được ngưng tụ, hai vòng

có cầu, hoặc vòng spiro có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 10 cạnh, hai vòng được ngưng tụ, hai vòng có cầu, hoặc vòng spiro tùy ý được thế bằng 1-5 R^{18};

mỗi R^{18} độc lập là

i) -CN,

ii) halogen,

iii) -OH,

iv) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng,

v) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng,

vi) -COOH, hoặc

vii) $-C(O)N(R^{22})_2$, trong đó mỗi R^{22} độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl;

X^1 là N hoặc CR^{17};

mỗi R^4, R^5, R^6, R^{10} và R^{17} độc lập là H, halogen, C_{1-3} alkyl, hoặc C_{1-3} alkoxy;

R^7 là

i) H,

ii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng, hoặc

iii) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy;

Z là -O-, $-C(R^8)_2$-, hoặc $-NR^8$-;

mỗi R^8 độc lập là H hoặc C_{1-3} alkyl;

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} độc lập là

i) H,

ii) halogen,

iii) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng,

iv) $-NH_2$,

v) -NH(C_{1-6} alkyl), trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy,

vi) -N(C_{1-6} alkyl)$_2$, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl có thể là tương tự hoặc khác nhau, và trong đó mỗi C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy,

vii) -P(O)(C_{1-6} alkyl)$_2$, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl có thể là tương tự hoặc khác nhau, và trong đó mỗi C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy,

viii) -S(O)$_2$$C_{1-6}$ alkyl,

ix) -S(O)$_2$N(R^{23})$_2$, trong đó mỗi R^{23} độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl,

x) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ

a) -OH,

b) halogen,

c) C_{1-3} alkoxy,

d) C_{3-7}xycloalkyl một vòng,

e) heteroxyclyl một vòng có 5 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ oxo và C_{1-3} alkyl, và

f) -NR^{20}C(O)OC_{1-3} alkyl, trong đó R^{20} là H hoặc C_{1-3} alkyl,

xi) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

xii) heteroaryl một vòng có 5 đến 6 cạnh có 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroaryl một vòng có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

xiii) heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

xiv) -COOH,

xv) -C(O)N(R^{19})$_2$, hoặc

xvi) -C_{1-3} alkylC(O)N(R^{19})$_2$,

trong đó một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$ hoặc -C_{1-3}

alkylC(O)N(R^{19})$_2$; và

mỗi R^{19} độc lập là

i) H,

ii) -S(O)$_2$C$_{1-6}$ alkyl,

iii) C$_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C$_{1-3}$ alkoxy, và C$_{3-7}$xycloalkyl một vòng,

iv) C$_{3-7}$xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C$_{1-6}$ alkyl, và C$_{1-6}$ alkoxy, trong đó C$_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C$_{1-3}$ alkoxy, hoặc

v) heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C$_{1-3}$ alkyl, và C$_{1-3}$ alkoxy.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến dược phẩm bao gồm hợp chất được đề cập ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, và tá dược hoặc chất mang dược dụng. Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất được đề cập ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, và tá dược hoặc chất mang dược dụng.

Theo một số phương án, dược phẩm được đề cập ở đây cũng bao gồm một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, bốn, một hoặc hai, một đến ba, hoặc một đến bốn) tác nhân trị liệu bổ sung, hoặc muối dược dụng của nó. Theo một số phương án, dược phẩm cũng bao gồm lượng hữu hiệu để điều trị của một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, bốn, một hoặc hai, một đến ba, hoặc một đến bốn) tác nhân trị liệu bổ sung, hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế hoạt tính HPK1 ở đối tượng cần nó, bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất được đề cập ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc), hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm được đề cập ở đây.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến hoạt tính HPK1 tăng ở đối tượng cần nó, bao gồm việc dùng cho đối tượng

lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất được đề cập ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm được đề cập ở đây.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến phương pháp làm tăng sự hoạt hóa tế bào T ở đối tượng cần nó, bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất được đề cập ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc), hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm được đề cập ở đây.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị ung thư ở đối tượng cần nó, bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất được đề cập ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc), hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm được đề cập ở đây.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế sự phát triển hoặc sự tăng sinh của tế bào ung thư ở đối tượng cần nó, bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất được đề cập ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc), hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm được đề cập ở đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

I. Định nghĩa

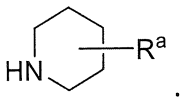
Phần mô tả bên dưới được đưa ra với sự hiểu biết rằng sáng chế được coi là sự minh chứng của đối tượng được yêu cầu bảo hộ, và không được dự định giới hạn yêu cầu bảo hộ đính kèm đến các phương án cụ thể được minh họa. Các tiêu đề được sử dụng xuyên suốt sáng chế được cung cấp để thuận tiện và không được hiểu là giới hạn yêu cầu bảo hộ theo bất kỳ cách nào. Các phương án minh họa dưới bất kỳ tiêu đề nào có thể được kết hợp với các phương án minh họa dưới bất kỳ tiêu đề khác.

Trừ khi được định nghĩa khác, toàn bộ các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng ở đây có cùng ý nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Được lưu ý rằng như được sử dụng ở đây và trong yêu cầu bảo hộ đính kèm, dạng số ít bao gồm dạng số nhiều trừ khi được chỉ định rõ ràng khác. Do vậy, ví dụ, tham chiếu đến "hợp chất" bao gồm nhiều hợp chất và đề cập đến "thử

nghiệm" bao gồm đề cập đến một hoặc nhiều thử nghiệm và các đương lượng của nó đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, và v.v..

Như được sử dụng trong phần mô tả này, các từ ngữ, cụm từ và biểu tượng thường được chỉ định có ý nghĩa như được đề cập bên dưới, ngoại trừ trong phạm vi mà ngữ cảnh trong đó chúng được sử dụng để chỉ định khác.

Dấu gạch ngang ("-") không nằm giữa hai chữ cái hoặc biểu tượng được sử dụng để biểu thị điểm gắn phần tử thế. Ví dụ, -$CONH_2$ được gắn qua nguyên tử cacbon. Dấu gạch ngang ở phía trước hoặc cuối của nhóm hóa chất là vấn đề thuận tiện; nhóm hóa chất có thể được mô tả có hoặc không có một hoặc nhiều dấu gạch ngang mà không làm mất đi ý nghĩa bình thường của chúng. Đường hình sóng được vẽ qua đường thẳng trong cấu trúc chỉ ra điểm gắn của nhóm. Trừ khi được yêu cầu về mặt hóa học hoặc cấu trúc, không có định hướng nào được chỉ ra hoặc bao hàm thứ tự trong đó nhóm hóa chất được viết hoặc được đặt tên. Đường liền nét đi ra từ trung tâm của vòng chỉ ra rằng điểm gắn đối với phần tử thế trên vòng có thể ở bất kỳ nguyên tử vòng nào. Ví dụ, R^a trong cấu trúc bên dưới có thể được gắn vào bất kỳ của năm nguyên tử vòng cacbon hoặc R^a có thể thay thế hyđro gắn vào nguyên tử vòng nitơ:



Tiền tố "C_{u-v}" chỉ định rằng nhóm sau có từ u đến v nguyên tử cacbon. Ví dụ, "C_{1-6} alkyl" chỉ định rằng nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Tương tự, thuật ngữ vòng có "x-y cạnh", trong đó x và y là các phạm vi số, như "heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh", dùng để chỉ vòng chứa x-y nguyên tử (ví dụ, 3-12), tối đa đến 80% có thể là nguyên tử khác loại, như N, O, S, P, và nguyên tử còn lại là cacbon.

Tương tự, một số tên hóa chất thay thế thường được sử dụng có thể hoặc không thể được sử dụng. Ví dụ, nhóm hóa trị hai như nhóm "alkyl" hóa trị hai, nhóm "aryl" hóa trị hai, v.v., cũng có thể được gọi là nhóm "alkylen" hoặc nhóm "alkylenyl", hoặc nhóm alkylyl, nhóm "arylen" hoặc nhóm "arylenyl", hoặc nhóm arylyl, tương ứng.

"Hợp chất được bộc lộ ở đây" hoặc "hợp chất theo sáng chế" hoặc "hợp chất được đề cập ở đây" hoặc "hợp chất được mô tả ở đây" dùng để chỉ hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII,

VIIa, VIIb, hoặc VIIc. Cũng được bao gồm là các hợp chất cụ thể của ví dụ 1 đến 297.

Tham chiếu đến "khoảng" giá trị hoặc thông số ở đây bao gồm (và mô tả) phương án được gắn đích đến giá trị hoặc thông số. Theo một số phương án, thuật ngữ "khoảng" bao gồm lượng được chỉ định ± 10%. Theo các phương án khác, thuật ngữ "khoảng" bao gồm lượng được chỉ định ± 5%. Theo các phương án khác, thuật ngữ "khoảng" bao gồm lượng được chỉ định ± 1%. Tương tự, thuật ngữ "khoảng X" bao gồm phần mô tả của "X".

"Alkyl" dùng để chỉ chuỗi hydrocacbon no phân nhánh hoặc không phân nhánh. Như được sử dụng ở đây, alkyl có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon (tức là, C_{1-20} alkyl), 1 đến 8 nguyên tử cacbon (tức là, C_{1-8} alkyl), 1 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là, C_{1-6} alkyl), hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon (tức là, C_{1-4} alkyl). Ví dụ về nhóm alkyl bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, pentyl, 2-pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, 2-hexyl, 3-hexyl, và 3-metylpentyl. Khi gốc alkyl có số lượng cacbon cụ thể được gọi bằng tên hóa học hoặc định nghĩa bằng công thức phân tử, toàn bộ vị trí của chất đồng phân có số lượng cacbon có thể được bao gồm; do đó, ví dụ, "butyl" bao gồm n-butyl (tức là, $-(CH_2)_3CH_3$), sec-butyl (tức là, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), isobutyl (tức là, $-CH_2CH(CH_3)_2$) và tert-butyl (tức là, $-C(CH_3)_3$); và "propyl" bao gồm n-propyl (tức là, $-(CH_2)_2CH_3$) và isopropyl (tức là, $-CH(CH_3)_2$).

"Alkenyl" dùng để chỉ nhóm chất béo chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon và có từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon (tức là, C_{2-20} alkenyl), 2 đến 8 nguyên tử cacbon (tức là, C_{2-8} alkenyl), 2 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là, C_{2-6} alkenyl), hoặc 2 đến 4 nguyên tử cacbon (tức là, C_{2-4} alkenyl). Ví dụ về nhóm alkenyl bao gồm etenyl, propenyl, butadienyl (bao gồm 1,2-butadienyl và 1,3-butadienyl).

"Alkynyl" dùng để chỉ nhóm chất béo chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon và có từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon (tức là, C_{2-20} alkynyl), 2 đến 8 nguyên tử cacbon (tức là, C_{2-8} alkynyl), 2 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là, C_{2-6} alkynyl), hoặc 2 đến 4 nguyên tử cacbon (tức là, C_{2-4} alkynyl). Thuật ngữ "alkynyl" cũng bao gồm nhóm có một liên kết ba và một liên kết đôi.

"Alkoxy" dùng để chỉ nhóm "alkyl-O-". Ví dụ về nhóm alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, tert-butoxy, sec-butoxy, n-pentoxy, n-hexoxy, và 1,2-dimetylbutoxy. "Haloalkoxy" dùng để chỉ nhóm alkoxy như được xác định bên

trên, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hyđro được thay thế bằng halogen.

"Axyl" dùng để chỉ nhóm -C(=O)R, trong đó R là hyđro, alkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl, hoặc heteroaryl; mỗi nhóm có thể được thế tùy ý, như được xác định ở đây. Ví dụ về axyl bao gồm formyl, axetyl, xylcohexylcacbonyl, xyclohexylmetyl-cacbonyl, và benzoyl.

"Amido" dùng để chỉ cả nhóm "C-amido" đề cập đến nhóm -C(=O)NR^yR^z và nhóm "N-amido" đề cập đến nhóm -$NR^yC(=O)R^z$, trong đó R^y và R^z độc lập được chọn từ nhóm gồm hyđro, alkyl, aryl, haloalkyl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc heteroxyclyl; mỗi nhóm có thể được thế tùy ý.

"Amino" dùng để chỉ nhóm -NR^yR^z trong đó R^y và R^z độc lập được chọn từ nhóm gồm hyđro, alkyl, haloalkyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc heteroxyclyl; mỗi nhóm có thể được thế tùy ý.

"Aryl" dùng để chỉ nhóm carboxyclic thơm có vòng đơn (ví dụ, một vòng) hoặc nhiều vòng (ví dụ, hai vòng hoặc ba vòng) bao gồm hệ ngưng tụ. Như được sử dụng ở đây, aryl có 6 đến 20 nguyên tử cacbon dạng vòng (tức là, C_{6-20} aryl), 6 đến 12 nguyên tử vòng cacbon (tức là, C_{6-12} aryl), hoặc 6 đến 10 nguyên tử vòng cacbon (tức là, C_{6-10} aryl). Ví dụ về nhóm aryl bao gồm phenyl, naphtyl, fluorenyl, và anthryl. Aryl, tuy nhiên, không bao gồm hoặc chồng lặp theo bất kỳ cách nào với heteroaryl được xác định bên dưới. Nếu một hoặc nhiều nhóm aryl được ngưng tụ bằng vòng heteroaryl, hệ vòng thu được là heteroaryl.

"Xyano" hoặc "cacbonitril" dùng để chỉ nhóm -CN.

"Xycloalkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl vòng no hoặc no một phần có vòng đơn hoặc nhiều vòng bao gồm hệ vòng ngưng tụ, được tạo cầu và spiro. Thuật ngữ "xycloalkyl" bao gồm nhóm xycloalkenyl (tức là nhóm vòng có ít nhất một liên kết đôi). Như được sử dụng ở đây, xycloalkyl có từ 3 đến 20 nguyên tử cacbon dạng vòng (tức là, C_{3-20} xycloalkyl), 3 đến 12 nguyên tử cacbon dạng vòng (tức là, C_{3-12} xycloalkyl), 3 đến 10 nguyên tử cacbon dạng vòng (tức là, C_{3-10} xycloalkyl), 3 đến 8 nguyên tử cacbon dạng vòng (tức là, C_{3-8} xycloalkyl), hoặc 3 đến 6 nguyên tử cacbon dạng vòng (tức là, C_{3-6} xycloalkyl). Ví dụ về nhóm xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl.

"Tạo cầu" dùng để chỉ sự ngưng tụ vòng trong đó nguyên tử không liền kề trên vòng được liên kết bằng phần tử thế hóa trị hai, như nhóm alkylenyl, nhóm alkylenyl chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, hoặc nguyên tử khác loại đơn. Quinuclidinyl và admantanyl là ví dụ về hệ vòng tạo cầu.

Thuật ngữ "được ngưng tụ" dùng để chỉ vòng được liên kết với vòng liền kề.

"Spiro" dùng để chỉ vòng phần tử thế được kết nối bằng hai liên kết tại nguyên tử cacbon tương tự. Ví dụ về spiro nhóm bao gồm 1,1-dietylxyclopentan, dimetyl-dioxolan, và 4-benzyl-4-metylpiperidin, trong đó xyclopentan và piperidin, tương ứng, là phần tử thế spiro.

"Halogen" hoặc "halo" bao gồm flo, clo, brom, và iot. "Haloalkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl có nhánh hoặc không có nhánh như được xác định bên trên, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hyđro được thay thế bằng halogen. Ví dụ, trong đó gốc được thế bằng nhiều hơn một halogen, có thể được đề cập đến bằng cách sử dụng tiền tố tương ứng với số lượng của các gốc halogen được gắn vào. Dihaloalkyl và trihaloalkyl dùng để chỉ alkyl được thế bằng hai ("di") hoặc ba ("tri") nhóm halo, có thể là, nhưng không cần thiết, halogen tương tự. Ví dụ về haloalkyl bao gồm diflometyl ($-CHF_2$) và triflometyl ($-CF_3$).

"Heteroaryl" dùng để chỉ nhóm thơm có vòng đơn, đa vòng, hoặc đa vòng được ngưng tụ, với một hoặc nhiều nguyên tử khác loại dạng vòng độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Như được sử dụng ở đây, heteroaryl bao gồm 1 đến 20 nguyên tử vòng cacbon (tức là, C_{1-20} heteroaryl), 3 đến 12 nguyên tử vòng cacbon (tức là, C_{3-12} heteroaryl), hoặc 3 đến 8 nguyên tử vòng cacbon (tức là, C_{3-8} heteroaryl); và 1 đến 5 nguyên tử khác loại dạng vòng, 1 đến 4 nguyên tử khác loại dạng vòng, 1 đến 3 nguyên tử khác loại dạng vòng, 1 đến 2 nguyên tử khác loại dạng vòng, hoặc 1 nguyên tử khác loại dạng vòng độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm pyrimidinyl, purinyl, pyridyl, pyridazinyl, benzothiazolyl, và pyrazolyl. Heteroaryl không bao gồm hoặc chồng lặp bằng aryl như được xác định bên trên.

"Heteroxyclyl" hoặc "vòng dị vòng" hoặc "dị vòng" dùng để chỉ nhóm alkyl vòng không thơm, với một hoặc nhiều nguyên tử khác loại dạng vòng độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Như được sử dụng ở đây, "heteroxyclyl" hoặc "vòng dị vòng" hoặc "dị vòng" dùng để chỉ vòng no hoặc no một phần trừ khi được chỉ định khác, ví

dụ, theo một số phương án "heteroxyclyl" hoặc "vòng dị vòng" hoặc "dị vòng" dùng để chỉ vòng no một phần ở nơi được chỉ định. Thuật ngữ "heteroxyclyl" hoặc "vòng dị vòng" hoặc "dị vòng" bao gồm heteronhóm xycloalkenyl (tức là, nhóm heteroxyclyl có ít nhất một liên kết đôi). Heteroxyclyl có thể là vòng đơn hoặc nhiều vòng trong đó nhiều vòng có thể được ngưng tụ, tạo cầu, hoặc spiro. Như được sử dụng ở đây, heteroxyclyl có 2 đến 20 nguyên tử vòng cacbon (tức là, C_{2-20} heteroxyclyl), 2 đến 12 nguyên tử vòng cacbon (tức là, C_{2-12} heteroxyclyl), 2 đến 10 nguyên tử vòng cacbon (tức là, C_{2-10} heteroxyclyl), 2 đến 8 nguyên tử vòng cacbon (tức là, C_{2-8} heteroxyclyl), 3 đến 12 nguyên tử vòng cacbon (tức là, C_{3-12} heteroxyclyl), 3 đến 8 nguyên tử vòng cacbon (tức là, C_{3-8} heteroxyclyl), hoặc 3 đến 6 nguyên tử vòng cacbon (tức là, C_{3-6} heteroxyclyl); có 1 đến 5 nguyên tử khác loại dạng vòng, 1 đến 4 nguyên tử khác loại dạng vòng, 1 đến 3 nguyên tử khác loại dạng vòng, 1 đến 2 nguyên tử khác loại dạng vòng, hoặc 1 nguyên tử khác loại dạng vòng độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh hoặc oxy. Ví dụ về heteroxyclyl nhóm bao gồm pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxetanyl, dioxolanyl, azetidinyl, và morpholinyl. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "heteroxyclyl được tạo cầu" dùng để chỉ gốc có vòng có 4 đến 10 cạnh kết nối ở hai nguyên tử không liền kề của heteroxyclyl với một hoặc nhiều (ví dụ, 1 hoặc 2) gốc có vòng 4 đến 10 cạnh có ít nhất một nguyên tử khác loại trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Như được sử dụng ở đây, "heteroxyclyl tạo cầu" bao gồm hai vòng và ba vòng hệ vòng. Cũng như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "spiro-heteroxyclyl" dùng để chỉ hệ vòng trong đó heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh có một hoặc nhiều vòng bổ sung, trong đó một hoặc nhiều vòng bổ sung là xycloalkyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, trong đó nguyên tử đơn của một hoặc nhiều vòng bổ sung cũng là nguyên tử của heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh. Ví dụ về spiro-heteroxyclyl bao gồm hai vòng và ba vòng hệ vòng, như 2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonanyl, 2-oxa-6-azaspiro[3,4]octanyl, và 6-oxa-1-azaspiro[3,3]heptanyl. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "dị vòng", "heteroxyclyl", và "vòng dị vòng" được sử dụng thay thế cho nhau. Theo một số phương án, heteroxyclyl được thế bằng nhóm oxo.

"Hydroxy" hoặc "hydroxyl" dùng để chỉ nhóm -OH.

"Oxo" dùng để chỉ nhóm (=O) hoặc (O).

"Sulfonyl" dùng để chỉ nhóm $-S(O)_2R^c$, trong đó R^c là alkyl, haloalkyl,

heteroxyclyl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc aryl. Ví dụ về sulfonyl là metylsulfonyl, etylsulfonyl, phenylsulfonyl, và toluensulfonyl.

Bất cứ khi nào biểu diễn đồ họa của nhóm giới hạn trong nguyên tử nitơ liên kết đơn, nhóm đó biểu thị nhóm -NH trừ khi được chỉ định khác. Tương tự, trừ khi được diễn đạt khác, (các) nguyên tử hyđro được bao hàm và được coi là cần thiết dựa trên hiểu biết của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này để hoàn thành hóa trị hoặc mang lại sự ổn định.

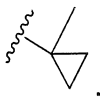
Thuật ngữ "tùy chọn" hoặc "tùy ý" có nghĩa là sự kiện được mô tả sau đó hoặc trường hợp có thể hoặc không thể xảy ra, và phần mô tả bao gồm các trường hợp mà sự kiện đã nói hoặc trường hợp xảy ra và các trường hợp trong đó không xảy ra. Tương tự, thuật ngữ "tùy ý được thế" nghĩa là bất kỳ một hoặc nhiều nguyên tử hyđro trên nguyên tử hoặc nhóm được chỉ định có thể hoặc không thể được thay thế bằng gốc khác ngoài hyđro.

Thuật ngữ "được thế" có nghĩa là bất kỳ một hoặc nhiều nguyên tử hyđro trên nguyên tử hoặc nhóm được chỉ định được thay thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế ngoài hyđro, miễn là hóa trị bình thường của nguyên tử được chỉ định không vượt quá. Một hoặc nhiều phần tử thế bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, axyl, amino, amido, amidino, aryl, azido, carbamoyl, carboxyl, carboxyl este, xyano, guanidino, halo, haloalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroxyclyl, hydroxy, hydrazino, imino, oxo, nitro, alkylsulfinyl, axit sulfonic, alkylsulfonyl, thioxyanat, thiol, thion, hoặc tổ hợp của nó. Polyme hoặc cấu trúc không xác định tương tự được tạo ra bằng cách xác định phần tử thế với phần tử thế tiếp theo được gắn không giới hạn (ví dụ, aryl được thế có alkyl được thế mà bản thân alkyl này được thế bằng nhóm aryl được thế, được thế tiếp bằng nhóm heteroalkyl được thế, v.v.) không được dự định để bao gồm ở đây. Trừ khi được lưu ý khác, số lần thay thế nối tiếp tối đa trong các hợp chất được mô tả ở đây là ba. Ví dụ, sự thay thế nối tiếp của nhóm aryl được thế bằng hai nhóm aryl được thế khác bị giới hạn ở ((aryl được thế) aryl được thế) aryl được thế. Tương tự, các định nghĩa ở trên không được dự định để bao gồm các mẫu thay thế không thể chấp nhận được (ví dụ, metyl được thế bằng 5 flo hoặc nhóm heteroaryl có hai nguyên tử vòng oxy liền kề). Các mẫu thay thế không thể chấp nhận được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Khi sử dụng để cải biến

nhóm hóa chất, thuật ngữ "được thế" có thể mô tả nhóm hóa chất khác được xác định ở đây. Ví dụ, thuật ngữ "aryl được thế" bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, "alkylaryl." Trừ khi được chỉ định khác, trong đó nhóm được mô tả là được thế tùy ý, bất kỳ phần tử thế nào của nhóm không được thế bởi chúng.

Theo một số phương án, thuật ngữ "alkyl được thế" dùng để chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều phần tử thế bao gồm hydroxyl, halo, amino, alkoxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl. Theo các phương án bổ sung, "xycloalkyl được thế" dùng để chỉ nhóm xycloalkyl có một hoặc nhiều phần tử thế bao gồm alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, amino, alkoxy, halo, oxo, và hydroxyl; "heteroxyclyl được thế" dùng để chỉ nhóm heteroxyclyl có một hoặc nhiều phần tử thế bao gồm alkyl, amino, haloalkyl, heteroxyclyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, halo, oxo, và hydroxyl; "aryl được thế" dùng để chỉ nhóm aryl có một hoặc nhiều phần tử thế bao gồm halo, alkyl, amino, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, heteroaryl, alkoxy, và xyano; "heteroaryl được thế" dùng để chỉ nhóm heteroaryl có một hoặc nhiều phần tử thế bao gồm halo, amino, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl, alkoxy, và xyano và "sulfonyl được thế" dùng để chỉ nhóm $-S(O)_2R$, trong đó R được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế bao gồm alkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl. Theo các phương án khác, một hoặc nhiều phần tử thế cũng có thể được thế bằng halo, alkyl, haloalkyl, hydroxyl, alkoxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, mỗi nhóm được thế. Theo các phương án khác, phần tử thế cũng có thể được thế bằng halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, hydroxyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, mỗi nhóm không được thế.

Theo một số phương án, xycloalkyl được thế, heteroxyclyl được thế, aryl được thế, và/hoặc heteroaryl được thế bao gồm xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và/hoặc heteroaryl có phần tử thế trên nguyên tử vòng mà tại đó xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và/hoặc heteroaryl được gắn với phần còn lại của hợp chất. Ví dụ, trong gốc bên dưới, xyclopropyl được thế bằng nhóm metyl:



Các hợp chất theo các phương án được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của chúng có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và do đó có thể làm phát sinh

chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và dạng đồng phân lập thể khác có thể được định nghĩa, về mặt hóa học lập thể tuyệt đối, làm (R)- hoặc (S)- hoặc, làm (D)- hoặc (L)- đối với axit amin. Sáng chế bao gồm toàn bộ chất đồng phân có thể, cũng như raxemic của chúng và dạng quang học tùy ý. Chất đồng phân (+) và (-), (R)- và (S)-, hoặc (D)- và (L)- hoạt tính quang học có thể được điều chế sử dụng chất phản ứng bất đối xứng hoặc synthon bất đối xứng, hoặc được giải quyết sử dụng các kỹ thuật thông thường, ví dụ, sắc ký và kết tinh đoạn. Các kỹ thuật thông thường để điều chế/phân lập chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ bao gồm tổng hợp bất đối xứng từ tiền chất tinh khiết về mặt quang học thích hợp hoặc độ phân giải của raxemat (hoặc raxemat của muối hoặc dẫn xuất) sử dụng, ví dụ, sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) bất đối xứng. Khi các hợp chất được mô tả ở đây chứa liên kết đôi olefin hoặc tâm khác của tính bất đối xứng hình học, và trừ khi được chỉ định khác, được dự định rằng các hợp chất bao gồm cả chất đồng phân hình học E và Z. Tương tự, toàn bộ dạng tautome cũng được dự định được bao gồm. Trong đó các hợp chất được thể hiện dưới dạng bất đối xứng của chúng, được hiểu là phương án bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, dạng giàu chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân đối ảnh đặc hiệu. Trong đó tính bất đối xứng không được chỉ định nhưng có mặt, được hiểu rằng phương án được gắn đích đến dạng giàu chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân đối ảnh đặc hiệu; hoặc hỗn hợp raxemic hoặc scalemic của (các) hợp chất. Như được sử dụng ở đây, "hỗn hợp scalemic" là hỗn hợp chứa chất đồng phân lập thể ở tỉ lệ khác ngoài 1:1.

"Chất đồng phân lập thể" dùng để chỉ hợp chất được tạo thành từ các nguyên tử giống nhau được liên kết bằng các liên kết giống nhau nhưng có cấu trúc ba chiều khác nhau, không thể thay thế cho nhau. Sáng chế đề cập đến các chất đồng phân lập thể và hỗn hợp khác nhau của nó và bao gồm "chất đồng phân đối ảnh", dùng để chỉ hai chất đồng phân lập thể mà các phân tử là hình ảnh phản chiếu không chồng chất của chất khác.

"Chất đồng phân đối ảnh" là một cặp của chất đồng phân lập thể là những hình ảnh phản chiếu không chồng chất của nhau. Hỗn hợp 1:1 của một cặp chất đồng phân đối ảnh là hỗn hợp "raxemic". Hỗn hợp chứa chất đồng phân đối ảnh ở tỷ lệ khác ngoài 1:1 là hỗn hợp "scalemic".

"Chất đồng phân lập thể không đối quang" là chất đồng phân lập thể có ít nhất

hai nguyên tử không đối xứng, nhưng không phải là hình ảnh phản chiếu của nhau.

"Tautome" dùng để chỉ sự dịch chuyển proton từ một nguyên tử của phân tử đến nguyên tử khác của phân tử tương tự. Sáng chế bao gồm tautome của bất kỳ các hợp chất được đề cập ở đây.

Một vài hợp chất được đề cập ở đây tồn tại dưới dạng chất đồng phân tautome. Chất đồng phân tautome đang ở trạng thái cân bằng với nhau. Ví dụ, amit chứa các hợp chất có thể tồn tại ở trạng thái cân bằng với axit imidic tautome. Bất kể tautome nào được thể hiện, và bất kể bản chất của trạng thái cân bằng giữa các tautome, các hợp chất này được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bao gồm cả tautome amit và axit imidic. Do đó, amit chứa các hợp chất được hiểu để bao gồm tautome axit imidic của chúng. Tương tự, axit imidic chứa các hợp chất được hiểu để bao gồm tautome amit của chúng.

"Solvat" được hình thành bởi sự tương tác của dung môi và hợp chất. Solvat của muối của các hợp chất đề cập ở đây cũng được cung cấp. Hydrat của các hợp chất đề cập ở đây cũng được cung cấp.

Bất kỳ công thức hoặc cấu trúc được đề cập ở đây cũng nhằm đại diện cho các dạng không được dán nhãn cũng như các dạng được dán nhãn đồng vị của các hợp chất. Các hợp chất được dán nhãn đồng vị có các cấu trúc được miêu tả bởi công thức được đưa ra ở đây ngoại trừ rằng một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối đã chọn. Ví dụ về đồng vị có thể được kết hợp vào các hợp chất của sáng chế bao gồm đồng vị của hyđro, cacbon, nitơ, oxy, phosphorơ, flo và clo, như, nhưng không bị giới hạn ở ^{2}H (đơteri, D), ^{3}H (triti), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl và ^{125}I. Các hợp chất dán nhãn đồng vị khác nhau theo sáng chế, ví dụ những chất mà đồng vị phóng xạ như ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C và ^{14}C được kết hợp vào, cũng được đề cập ở đây. Các hợp chất dán nhãn đồng vị này có thể hữu ích trong nghiên cứu trao đổi chất, nghiên cứu động học phản ứng, kỹ thuật phát hiện hoặc tạo ảnh, như chụp cắt lớp bằng đồng vị phát positron (PET) hoặc máy chụp cắt lớp đơn photon (SPECT) bao gồm thử nghiệm phân phối mô thuốc hoặc cơ chất hoặc trong điều trị phóng xạ ở bệnh nhân.

Sáng chế cũng bao gồm các hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc trong đó từ 1

đến n hyđro gắn vào nguyên tử cacbon được thay thế bằng đơteri, trong đó n là số lượng của hyđro trong phân tử. Các hợp chất này biểu thị việc cản trở sự trao đổi chất được tăng và do đó rất hữu ích để làm tăng chu kỳ phân nửa của bất kỳ hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, khi sử dụng cho động vật có vú, cụ thể là người. Xem, ví dụ, Foster, "Isotopic Deuteri Effects in Studies of Drugs Metabolism," Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Các hợp chất này được tổng hợp bằng các cách thức đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu trong đó một hoặc nhiều hyđro đã được thay thế bằng đơteri.

Các hợp chất điều trị được dán nhãn hoặc được thế đơteri theo sáng chế có thể có DMPK được cải thiện các đặc tính (trao đổi chất của thuốc và dược động học), liên quan đến việc hấp thụ, phân phối, trao đổi chất và bài tiết (ADME). Việc thế bằng các đồng vị nặng hơn như đơteri có thể tạo ra một số ưu điểm điều trị dẫn đến tính ổn định trao đổi chất, ví dụ, làm tăng chu kỳ phân nửa in vivo, yêu cầu liều lượng được giảm và/hoặc cải thiện trong chỉ số điều trị. Hợp chất dán nhãn ^{18}F có thể hữu ích đối với các nghiên cứu PET hoặc SPECT. Các hợp chất dán nhãn đồng vị của sáng chế này và tiền dược của nó có thể được điều chế chung bằng cách thực hiện quy trình được bộc lộ trong sơ đồ hoặc trong ví dụ và các chế phẩm được mô tả bên dưới bằng cách thay thế thuốc thử dán nhãn đồng vị có sẵn đối với thuốc thử dán nhãn không đồng vị. Được hiểu rằng đơteri trong ngữ cảnh này được coi là phần tử thế trong hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc.

Nồng độ của đồng vị nặng hơn, đặc biệt là đơteri, có thể được xác định bằng yếu tố làm giàu đồng vị. Trong các hợp chất của phần mô tả này, bất kì nguyên tử nào không được chỉ định cụ thể là đồng vị cụ thể có nghĩa là đại diện cho bất kỳ đồng vị ổn định của nguyên từ này. Trừ khi được chỉ định khác, khi vị trí được chỉ định cụ thể là "H" hoặc "hyđro", vị trí được hiểu là có hyđro ở thành phần đồng vị phong phù tự nhiên của nó. Do đó, trong các hợp chất của sáng chế này, bất kỳ nguyên tử được chỉ định cụ thể là đơteri (D) là đơteri.

Trong nhiều trường hợp, các hợp chất của phần mô tả này có khả năng tạo thành muối axit và/hoặc bazơ nhờ sự hiện diện của nhóm amino và/hoặc carboxyl hoặc nhóm

tương tự.

Thuật ngữ "muối dược dụng" của hợp chất đã đưa ra dùng để chỉ muối mà vẫn giữ được hiệu quả và đặc tính sinh học của hợp chất được đưa ra, và không phải về mặt sinh học hoặc không mong muốn. Muối cộng bazơ dược dụng có thể được điều chế từ bazơ vô cơ và hữu cơ. Muối có nguồn gốc từ bazơ vô cơ bao gồm, bằng chỉ ví dụ, muối natri, kali, lithi, amoni, canxi và magie. Muối có nguồn gốc từ bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, muối của amin bậc một, hai và ba, như alkyl amin, dialkyl amin, trialkyl amin, alkyl amin được thế, di(alkyl được thế) amin, tri(alkyl được thế) amin, alkenyl amin, dialkenyl amin, trialkenyl amin, được thế alkenyl amin, di(alkenyl được thế) amin, tri(alkenyl được thế) amin, mono, di hoặc tri xycloalkyl amin, mono, di hoặc tri arylamin hoặc amin hỗn hợp, và tương tự. Ví dụ cụ thể về amin thích hợp bao gồm, bằng chỉ ví dụ, isopropylamin, trimetyl amin, dietyl amin, tri(iso-propyl) amin, tri(n-propyl) amin, etanolamin, 2-dimetylaminoetanol, piperazin, piperidin, morpholin, N-etylpiperidin, và tương tự.

Muối cộng axit dược dụng có thể được điều chế từ axit vô cơ và hữu cơ. Muối có nguồn gốc từ axit vô cơ bao gồm axit clohydric, axit hydrobromic, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và tương tự. Muối có nguồn gốc từ axit hữu cơ bao gồm axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit malic, axit malonic, axit suxinic, axit maleic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit xinamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluen-sulfonic, axit salixylic, và tương tự.

Như được sử dụng ở đây, "chất mang dược dụng" hoặc "tá dược dược dụng" bao gồm bất kỳ và toàn bộ dung môi, môi trường phân tán, lớp phủ, chất chống vi khuẩn và chống nấm, chất trì hoãn đồng nơtron và hấp thụ và chất tương tự. Việc sử dụng môi trường này và chất đối với chất nền có hoạt tính dược đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ngoại môi trường hoặc chất thông thường bất kỳ không tương thích với thành phần có hoạt tính, việc sử dụng của nó trong chế phẩm điều trị được dự định. Thành phần có hoạt tính bổ sung cũng có thể được kết hợp vào chế phẩm.

"Điều trị" hoặc "đang điều trị" là một cách tiếp cận để đạt được lợi ích hoặc kết quả mong muốn bao gồm các kết quả lâm sàng. Kết quả lâm sàng có lợi hoặc mong muốn có thể bao gồm một hoặc nhiều kết quả sau đây: a) ức chế bệnh hoặc tình trạng

(ví dụ, làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng từ bệnh hoặc tình trạng, và/hoặc giảm mức độ của bệnh hoặc tình trạng); b) làm chậm hoặc làm ngừng lại sự phát triển của một hoặc nhiều triệu chứng lâm sàng có liên quan đến bệnh hoặc tình trạng (ví dụ, làm ổn định bệnh hoặc tình trạng, ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự xấu đi hoặc sự tiến triển của bệnh hoặc tình trạng, và/hoặc ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự lây lan (ví dụ, di căn) của bệnh hoặc tình trạng); và/hoặc c) thuyên giảm bệnh, nghĩa là, gây ra sự thoái trào các triệu chứng lâm sàng (ví dụ, cải thiện tình trạng bệnh, tạo ra sự thuyên giảm một phần hoặc toàn bộ bệnh hoặc tình trạng, tăng cường tác dụng của loại thuốc khác, trì hoãn sự tiến triển của bệnh, nâng cao chất lượng sống, và/hoặc kéo dài thời gian sống sót).

"Ngăn chặn" hoặc "ngăn ngừa" nghĩa là bất kỳ sự điều trị bệnh hoặc tình trạng gây ra các triệu chứng lâm sàng của bệnh hoặc tình trạng không phát triển. Các hợp chất có thể, theo một số phương án, được dùng cho đối tượng (bao gồm người) có nguy cơ hoặc có lịch sử gia đình mắc bệnh hoặc tình trạng.

"Đối tượng" dùng để chỉ động vật, như động vật có vú (bao gồm người), đã hoặc sẽ là đối tượng điều trị, quan sát hoặc thử nghiệm. Phương pháp được mô tả ở đây có thể hữu ích ở liệu pháp ở người và/hoặc ứng dụng thú y. Theo một số phương án, đối tượng là động vật có vú. Theo một phương án, đối tượng là người.

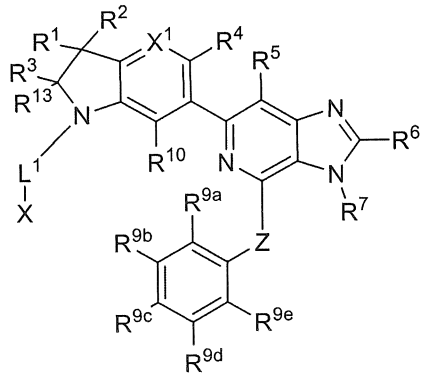
Thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị" hoặc "lượng hữu hiệu" của hợp chất được mô tả ở đây hoặc chất đồng phân, muối dược dụng, hoặc hỗn hợp của nó có nghĩa là lượng đủ để tác động điều trị khi sử dụng cho đối tượng, để tạo ra lợi ích điều trị như cải thiện các triệu chứng hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh. Ví dụ, lượng hữu hiệu để điều trị có thể là lượng đủ để làm giảm triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng đáp ứng cho việc ức chế hoạt tính kinaza nguyên bản tạo máu 1 (HPK1). Lượng hữu hiệu để điều trị có thể thay đổi tùy theo đối tượng, và bệnh hoặc tình trạng được điều trị, khối lượng cơ thể và tuổi của đối tượng, mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng, và cách thức sử dụng, có thể được xác định một cách dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ "ức chế" dùng để chỉ việc làm giảm hoạt tính cơ học của hoạt tính sinh học hoặc quá trình. "Ức chế hoạt tính của HPK1" hoặc biến thiên của nó dùng để chỉ việc làm giảm hoạt tính HPK1 như đáp ứng trực tiếp hoặc gián tiếp với sự có mặt của hợp chất theo sáng chế liên quan đến hoạt tính HPK1 với sự vắng mặt của hợp chất theo

sáng chế. "Ức chế HPK1" dùng để chỉ việc làm giảm hoạt tính HPK1 như đáp ứng trực tiếp hoặc gián tiếp với sự có mặt của hợp chất được đề cập ở đây liên quan đến hoạt tính HPK1 với sự vắng mặt của hợp chất được đề cập ở đây. Theo một số phương án, ức chế hoạt tính HPK1 có thể được so sánh trong cùng đối tượng trước khi điều trị, hoặc các đối tượng khác không được điều trị.

II. Các hợp chất

Theo một khía cạnh, được đề cập ở đây là hợp chất có công thức I,



Công thức I

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó:

một trong số R^1 và R^2 là H, -CN, -OH, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl, và nguyên tử khác của R^1 và R^2 là H, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH và halogen, hoặc

R^1 và R^2 cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành C_{3-7}xycloalkyl một vòng hoặc heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó mỗi C_{3-7}xycloalkyl một vòng và heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một R^{11} và mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, hoặc

R^1 và R^2 cùng nhau tạo thành =O;

R^{11} là

i) heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý

được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

ii) $-S(O)_2C_{1-6}$ alkyl,

iii) $-S(O)_2C_{3-7}$xycloalkyl một vòng,

iv) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng, hoặc

v) $-C(O)R^{21}$;

R^{21} là

i) H,

ii) C_{3-7}xycloalkyl một vòng hoặc hai vòng có cầu tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ –OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy,

iii) heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iv) heteroaryl một vòng có 5 đến 6 cạnh có 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroaryl một vòng có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

v) $-NH_2$,

vi) $-NH(C_{1-6}$ alkyl), trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy,

vii) $-N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl có thể là tương tự hoặc khác nhau và trong đó mỗi C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy,

viii) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng, hoặc

ix) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ

a) -CN,

b) -OH,

c) halogen,

d) C_{1-3} alkoxy,

e) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

f) heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, và

g) -OC(O)C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một -OH;

Mỗi R^3 và R^{13} là H, hoặc

R^3 và R^{13} cùng nhau tạo thành =O;

L^1 là xyclobutylen tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy;

X là -$NR^{15}R^{16}$, trong đó R^{15} và R^{16} độc lập là

i) H,

ii) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iii) heteroxyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iv) -C(O)C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy, hoặc

v) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ

a) -CN,

b) -OH,

c) halogen,

d) C_{1-3} alkoxy,

e) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, và

f) heteroxyclyl một vòng có 5 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3}

alkoxy; hoặc

X là heteroxyclyl một vòng có 4 đến 10 cạnh, hai vòng được ngưng tụ, hai vòng có cầu, hoặc vòng spiro có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 10 cạnh, hai vòng được ngưng tụ, hai vòng có cầu, hoặc vòng spiro tùy ý được thế bằng 1-5 R^{18};

mỗi R^{18} độc lập là

i) -CN,

ii) halogen,

iii) -OH,

iv) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng,

v) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng,

vi) -COOH, hoặc

vii) $-C(O)N(R^{22})_2$, trong đó mỗi R^{22} độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl;

X^1 là N hoặc CR^{17};

mỗi R^4, R^5, R^6, R^{10} và R^{17} độc lập là H, halogen, C_{1-3} alkyl, hoặc C_{1-3} alkoxy;

R^7 là

i) H,

ii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng, hoặc

iii) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy;

Z là -O-, $-C(R^8)_2$-, hoặc $-NR^8$-;

mỗi R^8 độc lập là H hoặc C_{1-3} alkyl;

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} độc lập là

i) H,

ii) halogen,

iii) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH,

halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng,

iv) $-NH_2$,

v) $-NH(C_{1-6}$ alkyl), trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy,

vi) $-N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl có thể là tương tự hoặc khác nhau, và trong đó mỗi C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy,

vii) $-P(O)(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl có thể là tương tự hoặc khác nhau, và trong đó mỗi C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy,

viii) $-S(O)_2C_{1-6}$ alkyl,

ix) $-S(O)_2N(R^{23})_2$, trong đó mỗi R^{23} độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl,

x) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ

a) -OH,

b) halogen,

c) C_{1-3} alkoxy,

d) C_{3-7}xycloalkyl một vòng,

e) heteroxyclyl một vòng có 5 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ oxo và C_{1-3} alkyl, và

f) $-NR^{20}C(O)OC_{1-3}$ alkyl, trong đó R^{20} là H hoặc C_{1-3} alkyl,

xi) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

xii) heteroaryl một vòng có 5 đến 6 cạnh có 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroaryl một vòng có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

xiii) heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

xiv) -COOH,

xv) $-C(O)N(R^{19})_2$, hoặc

xvi) -C_{1-3} alkylC(O)N(R^{19})$_2$,

trong đó một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$ hoặc -C_{1-3} alkylC(O)N(R^{19})$_2$; và

mỗi R^{19} độc lập là

i) H,

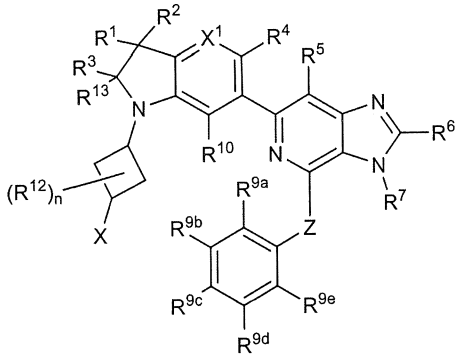
ii) -S(O)$_2$$C_{1-6}$ alkyl,

iii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng,

iv) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} alkoxy, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy, hoặc

v) heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I là có công thức II,



Công thức II

hoặc muối dược dụng của nó,

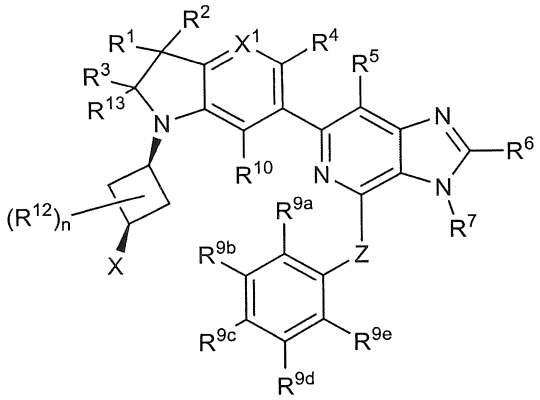
trong đó

mỗi R^{12} độc lập là -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, hoặc C_{1-3} alkoxy; và

n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4;

và các biến thể còn lại là như được xác định trong công thức I.

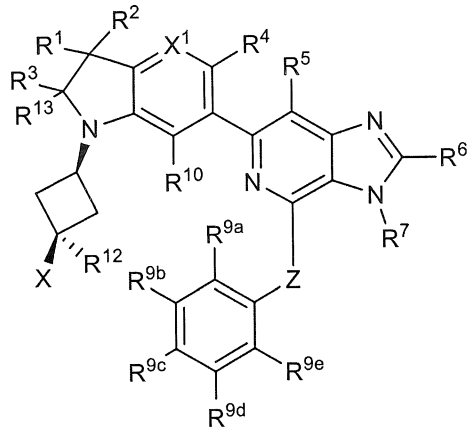
Theo một số phương án, hợp chất có công thức I hoặc II là có công thức IIa,



Công thức IIa

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các biến số là như được xác định trong công thức I.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, II hoặc IIa là có công thức IIb:



Công thức IIb

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các biến số là như được xác định trong công thức I.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, L^1 là xyclobutylen tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, L^1 là xyclobutylen. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, L^1 là xyclobutylen được thế bằng một C_{1-3} nhóm alkyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, L^1 là xyclobutylen được thế bằng một nhóm metyl.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức II, IIa, hoặc IIb, hoặc muối dược dụng của nó, R^{12} là OH. Theo một số phương án của hợp chất có công thức II, IIa, hoặc IIb, hoặc muối dược dụng của nó, R^{12} là halogen. Theo một số phương án của hợp chất có công thức II, IIa, hoặc IIb, hoặc muối dược dụng của nó, R^{12} là C_{1-3} alkyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức II, IIa, hoặc IIb, hoặc muối dược dụng của nó, R^{12} là C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức II, IIa, hoặc IIb, hoặc muối dược dụng của nó, R^{12} là metyl.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức II hoặc IIa, hoặc muối dược dụng của nó, n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4. Theo một số phương án của hợp chất có công thức II hoặc IIa, hoặc muối dược dụng của nó, n là 0, 1, 2, hoặc 3. Theo một số phương án của hợp chất có công thức II hoặc IIa, hoặc muối dược dụng của nó, n là 0, 1, hoặc 2. Theo một số phương án của hợp chất có công thức II hoặc IIa, hoặc muối dược dụng của nó, n là 0 hoặc 1. Theo một số phương án của hợp chất có công thức II hoặc IIa, hoặc muối dược dụng của nó, n là 0. Theo một số phương án của hợp chất có công thức II hoặc IIa, hoặc muối dược dụng của nó, n là 1. Theo một số phương án của hợp chất có công thức II hoặc IIa, hoặc muối dược dụng của nó, n là 2. Theo một số phương án của hợp chất có công thức II hoặc IIa, hoặc muối dược dụng của nó, n là 3. Theo một số phương án của hợp chất có công thức II hoặc IIa, hoặc muối dược dụng của nó, n là 4.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức II, IIa, hoặc IIb, hoặc muối dược dụng của nó, n là 1 và R^{12} là C_{1-3} alkyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức II, IIa, hoặc IIb, hoặc muối dược dụng của nó, n là 1 và R^{12} là metyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức II, IIa, hoặc IIb, hoặc muối dược dụng của nó, n là 1 và R^{12} là C_{1-3} alkyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức II, IIa, hoặc IIb, hoặc muối dược dụng của nó, n là 1 và R^{12} là metyl.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, hoặc IIb, hoặc muối dược dụng của nó, R^4 là H. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, hoặc IIb, hoặc muối dược dụng của nó, R^4 là halogen. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, hoặc IIb, hoặc muối dược dụng của nó, R^4 là flo. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, hoặc IIb, hoặc muối dược dụng của nó, R^4 là C_{1-3} alkyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, hoặc IIb, hoặc muối dược dụng của nó, R^4 là C_{1-3} alkoxy.

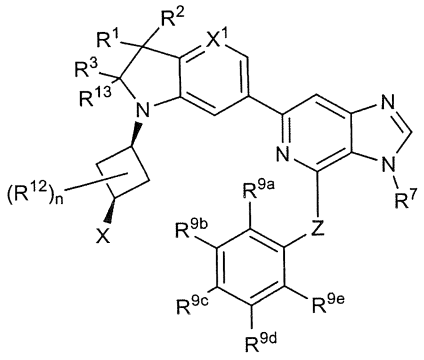
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, hoặc IIb, hoặc muối dược dụng của nó, R^5 là H. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, hoặc IIb, hoặc muối dược dụng của nó, R^5 là halogen. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, hoặc IIb, hoặc muối dược dụng của nó, R^5 là C_{1-3} alkyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, hoặc IIb, hoặc muối dược dụng của nó, R^5 là C_{1-3} alkoxy.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, hoặc IIb, hoặc muối dược dụng của nó, R^6 là H. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, hoặc IIb, hoặc muối dược dụng của nó, R^6 là halogen. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, hoặc IIb, hoặc muối dược dụng của nó, R^6 là C_{1-3} alkyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, hoặc IIb, hoặc muối dược dụng của nó, R^6 là C_{1-3} alkoxy.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, hoặc IIb, hoặc muối dược dụng của nó, R^{10} là H. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, hoặc IIb, hoặc muối dược dụng của nó, R^{10} là halogen. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, hoặc IIb, hoặc muối dược dụng của nó, R^{10} là C_{1-3} alkyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, hoặc IIb, hoặc muối dược dụng của nó, R^{10} là C_{1-3} alkoxy.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, hoặc IIb, hoặc muối dược dụng của nó, R^4, R^5, R^6, và R^{10} là H.

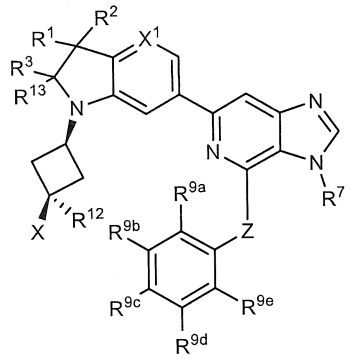
Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, II, hoặc IIa có công thức III,



Công thức III

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các biến số là như được xác định trong công thức I.

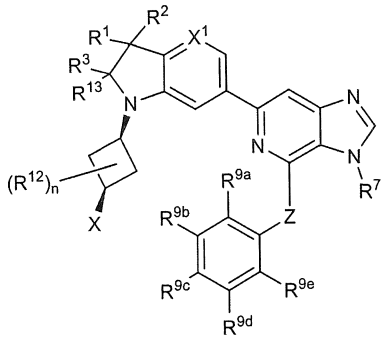
Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, và III có công thức IIIa:



Công thức IIIa

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các biến số là như được xác định trong công thức I.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, II, hoặc IIa là có công thức III,



Công thức III

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó:

một trong số R^1 và R^2 là -OH, halogen hoặc C_{1-3} alkyl, và nguyên tử khác của R^1 và R^2 là halogen hoặc C_{1-3} alkyl, hoặc

R^1 và R^2 cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một R^{11} và tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy;

R^{11} là

i) heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại

độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

ii) $-S(O)_2C_{1-3}$ alkyl,

iii) $-S(O)_2C_{3-5}$xycloalkyl một vòng,

iv) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng, hoặc

v) $-C(O)R^{21}$;

R^{21} là

i) C_{3-7}xycloalkyl một vòng hoặc hai vòng có cầu tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy,

ii) heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iii) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng, hoặc

iv) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ

a) -CN,

b) -OH,

c) halogen, và

d) C_{1-3} alkoxy,

Mỗi R^3 và R^{13} là H, hoặc

R^3 và R^{13} cùng nhau tạo thành =O;

n là 0 hoặc 1;

R^{12} là C_{1-3} alkyl;

X là $-NR^{15}R^{16}$, trong đó R^{15} và R^{16} độc lập là

i) H,

ii) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn

từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iii) heteroxyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iv) -C(O)C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy, hoặc

v) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ

g) -OH,

h) halogen, và

i) C_{1-3} alkoxy; hoặc

X là heteroxyclyl một vòng có 4 đến 10 cạnh, hai vòng được ngưng tụ, hai vòng có cầu, hoặc vòng spiro có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 10 cạnh, hai vòng được ngưng tụ, hai vòng có cầu, hoặc vòng spiro tùy ý được thế bằng 1-5 R^{18};

mỗi R^{18} độc lập là

i) halogen,

ii) -OH, hoặc

iii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng;

X^1 là N hoặc CH;

R^7 là

i) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng, hoặc

ii) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy;

Z là -O- hoặc NH;

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} độc lập là

i) H,

ii) halogen,

iii) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng,

iv) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng,

v) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, hoặc

vi) $-C(O)N(R^{19})_2$,

trong đó một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là $-C(O)N(R^{19})_2$;

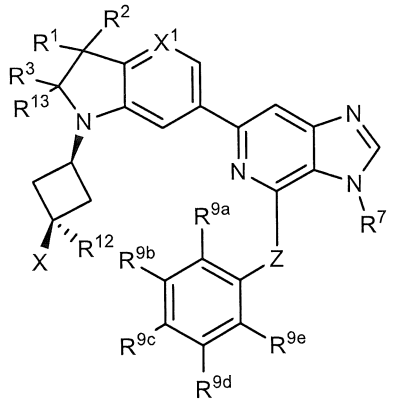
mỗi R^{19} độc lập là

i) H,

ii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng, hoặc

iii) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb hoặc III là có công thức IIIa:



Công thức IIIa

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó:

một trong số R^1 và R^2 là -OH, halogen hoặc C_{1-3} alkyl, và nguyên tử khác của R^1 và R^2 là halogen hoặc C_{1-3} alkyl, hoặc

R^1 và R^2 cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một R^{11} và tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy;

R^{11} là

i) heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

ii) $-S(O)_2C_{1-3}$ alkyl,

iii) $-S(O)_2C_{3-5}$xycloalkyl một vòng,

iv) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng, hoặc

v) $-C(O)R^{21}$;

R^{21} là

i) C_{3-7}xycloalkyl một vòng hoặc hai vòng có cầu tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy,

ii) heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iii) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng, hoặc

iv) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ

a) -CN,

b) -OH,

c) halogen, và

d) C_{1-3} alkoxy,

Mỗi R^3 và R^{13} là H, hoặc

R^3 và R^{13} cùng nhau tạo thành =O;

R^{12} là C_{1-3} alkyl;

X là $-NR^{15}R^{16}$, trong đó R^{15} và R^{16} độc lập là

i) H,

ii) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iii) heteroxyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iv) $-C(O)C_{1-6}$ alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy, hoặc

v) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ

a) -OH,

b) halogen, và

c) C_{1-3} alkoxy; hoặc

X là heteroxyclyl một vòng có 4 đến 10 cạnh, hai vòng được ngưng tụ, hai vòng có cầu, hoặc vòng spiro có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 10 cạnh, hai vòng được ngưng tụ, hai vòng có cầu, hoặc vòng spiro tùy ý được thế bằng 1-5 R^{18};

mỗi R^{18} độc lập là

i) halogen,

ii) -OH, hoặc

iii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng;

X^1 là N hoặc CH;

R^7 là

i) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng, hoặc

ii) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy;

Z là -O- hoặc NH;

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} độc lập là

i) H,

ii) halogen,

iii) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng,

iv) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng,

v) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, hoặc

vi) $-C(O)N(R^{19})_2$,

trong đó một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là $-C(O)N(R^{19})_2$;

mỗi R^{19} độc lập là

i) H,

ii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng, hoặc

iii) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, hoặc IIIa, hoặc muối dược dụng của nó, R^3 và R^{13} cùng nhau tạo thành =O. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, hoặc IIIa, hoặc muối dược dụng của nó, mỗi R^3 và R^{13} là H.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, hoặc IIIa, hoặc muối dược dụng của nó, X^1 là CR^{17}.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, hoặc IIIa, hoặc muối dược dụng của nó, R^{17} là H. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, hoặc IIIa, hoặc muối dược dụng của nó, R^{17} là halogen. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, hoặc IIIa, hoặc muối dược

dụng của nó, R^{17} là C_{1-3} alkyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, hoặc IIIa, hoặc muối dược dụng của nó, R^{17} là C_{1-3} alkoxy.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III hoặc IIIa, hoặc muối dược dụng của nó, X^1 là CH. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III hoặc IIIa, hoặc muối dược dụng của nó, X^1 là N.

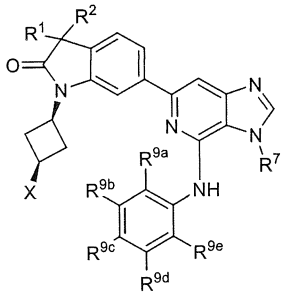
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, hoặc IIIa, hoặc muối dược dụng của nó, Z là $-NR^8-$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, hoặc IIIa, hoặc muối dược dụng của nó, Z là $-C(R^8)_2-$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III hoặc IIIa, hoặc muối dược dụng của nó, R^8 là H. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III hoặc IIIa, hoặc muối dược dụng của nó, R^8 là C_{1-3} alkyl.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III hoặc IIIa, hoặc muối dược dụng của nó, Z là -NH-. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, hoặc IIIa, hoặc muối dược dụng của nó, Z là $-CH_2-$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, hoặc IIIa, hoặc muối dược dụng của nó, Z là -O-.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, hoặc IIIa, hoặc muối dược dụng của nó, R^4, R^5, R^6, R^{10}, và R^{17} là H. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III hoặc IIIa, hoặc muối dược dụng của nó, R^4, R^5, R^6, và R^{10} là H; X^1 là CH; và Z là NH. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, hoặc IIIa, hoặc muối dược dụng của nó, R^4, R^5, R^6, và R^{10} là H; X^1 là N; và Z là NH.

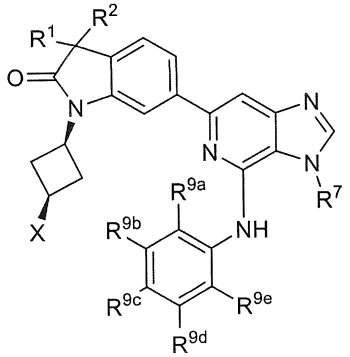
Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, II, IIa, hoặc III, có công thức IV,



Công thức IV

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các biến số là như được xác định trong công thức I.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, II, IIa, hoặc III, có công thức IV,



Công thức IV

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó:

một trong số R^1 và R^2 là -OH, halogen hoặc C_{1-3} alkyl, và nguyên tử khác của R^1 và R^2 là halogen hoặc C_{1-3} alkyl, hoặc

R^1 và R^2 cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một R^{11} và tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy;

R^{11} là

i) heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

ii) $-S(O)_2C_{1-3}$ alkyl,

iii) $-S(O)_2C_{3-4}$xycloalkyl một vòng,

iv) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng, hoặc

v) $-C(O)R^{21}$;

R^{21} là

i) C_{3-7}xycloalkyl một vòng hoặc hai vòng có cầu tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy,

ii) heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iii) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng, hoặc

iv) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ

a) -CN,

b) -OH,

c) halogen, và

d) C_{1-3} alkoxy,

X là $-NR^{15}R^{16}$, trong đó R^{15} và R^{16} độc lập là

i) H,

ii) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iii) heteroxyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iv) $-C(O)C_{1-6}$ alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy, hoặc

v) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ

a) -OH,

b) halogen, và

c) C_{1-3} alkoxy; hoặc

X là heteroxyclyl một vòng có 4 đến 10 cạnh, hai vòng được ngưng tụ, hai vòng có cầu, hoặc vòng spiro có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và

S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 10 cạnh, hai vòng được ngưng tụ, hai vòng có cầu, hoặc vòng spiro tùy ý được thế bằng 1-5 R^{18};

mỗi R^{18} độc lập là

i) halogen,

ii) -OH, hoặc

iii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng;

R^7 là

i) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng, hoặc

ii) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy;

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} độc lập là

i) H,

ii) halogen,

iii) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng,

iv) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng,

v) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, hoặc

vi) $-C(O)N(R^{19})_2$,

trong đó một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là $-C(O)N(R^{19})_2$;

mỗi R^{19} độc lập là

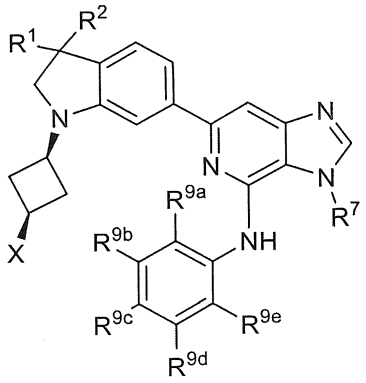
i) H,

ii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng, hoặc

iii) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng

1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy.

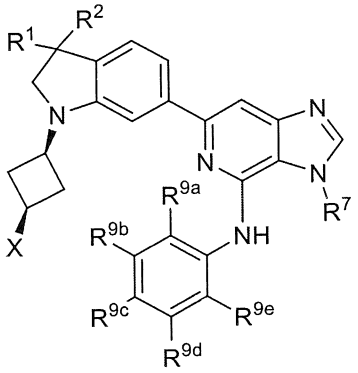
Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, II, IIa, hoặc III, có công thức IVa:



Công thức IVa

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các biến số là như được xác định trong công thức I.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, II, IIa, hoặc III, có công thức IVa:



Công thức IVa

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó:

một trong số R^1 và R^2 là -OH, halogen hoặc C_{1-3} alkyl, và nguyên tử khác của R^1 và R^2 là halogen hoặc C_{1-3} alkyl, hoặc

R^1 và R^2 cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong

đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một R^{11} và tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy;

R^{11} là

i) heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

ii) $-S(O)_2C_{1-3}$ alkyl,

iii) $-S(O)_2C_{3-4}$xycloalkyl một vòng,

iv) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng, hoặc

v) $-C(O)R^{21}$;

R^{21} là

i) C_{3-7}xycloalkyl một vòng hoặc hai vòng có cầu tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy,

ii) heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iii) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng, hoặc

iv) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ

a) -CN,

b) -OH,

c) halogen, và

d) C_{1-3} alkoxy,

X là $-NR^{15}R^{16}$, trong đó R^{15} và R^{16} độc lập là

i) H,

ii) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn

từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iii) heteroxyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iv) -C(O)C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy, hoặc

v) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ

a) -OH,

b) halogen, và

c) C_{1-3} alkoxy; hoặc

X là heteroxyclyl một vòng có 4 đến 10 cạnh, hai vòng được ngưng tụ, hai vòng có cầu, hoặc vòng spiro có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 10 cạnh, hai vòng được ngưng tụ, hai vòng có cầu, hoặc vòng spiro tùy ý được thế bằng 1-5 R^{18};

mỗi R^{18} độc lập là

i) halogen,

ii) -OH, hoặc

iii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng;

R^7 là

i) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng, hoặc

ii) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy;

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} độc lập là

i) H,

ii) halogen,

iii) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng,

iv) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng,

v) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, hoặc

vi) $-C(O)N(R^{19})_2$,

trong đó một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là $-C(O)N(R^{19})_2$;

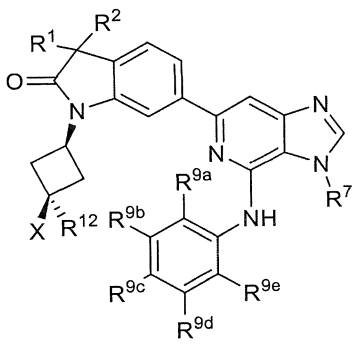
mỗi R^{19} độc lập là

i) H,

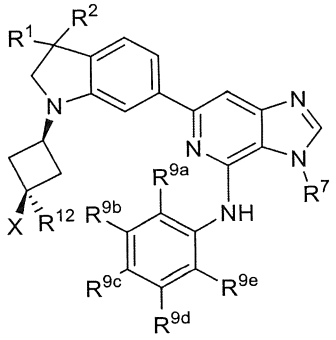
ii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng, hoặc

iii) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, hoặc IIIa, có công thức IVb hoặc IVc:



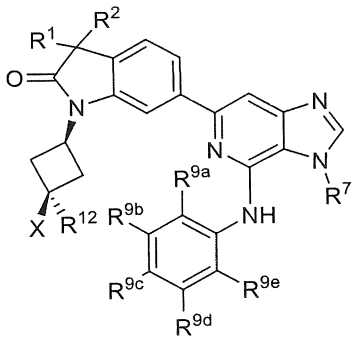
Công thức IVb



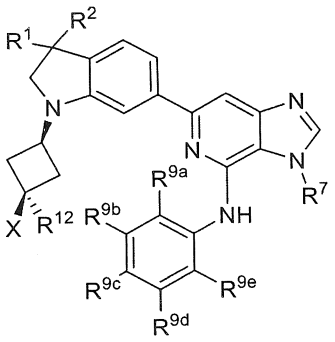
Công thức VIc

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các biến số là như được xác định trong công thức I.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, hoặc IIIa, có công thức IVb hoặc IVc:



Công thức IVb



Công thức VIc

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó:

một trong số R^1 và R^2 là -OH, halogen hoặc C_{1-3} alkyl, và nguyên tử khác của R^1 và R^2 là halogen hoặc C_{1-3} alkyl, hoặc

R^1 và R^2 cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một R^{11} và tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy;

R^{11} là

i) heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

ii) $-S(O)_2C_{1-3}$ alkyl,

iii) $-S(O)_2C_{3-4}$xycloalkyl một vòng,

iv) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng, hoặc

v) $-C(O)R^{21}$;

R^{21} là

i) C_{3-7}xycloalkyl một vòng hoặc hai vòng có cầu tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy,

ii) heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại

độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iii) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng, hoặc

iv) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ

a) -CN,

b) -OH,

c) halogen, và

d) C_{1-3} alkoxy,

R^{12} là C_{1-3} alkyl;

X là $-NR^{15}R^{16}$, trong đó R^{15} và R^{16} độc lập là

i) H,

ii) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iii) heteroxyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iv) $-C(O)C_{1-6}$ alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy, hoặc

v) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ

a) -OH,

b) halogen, và

c) C_{1-3} alkoxy; hoặc

X là heteroxyclyl một vòng có 4 đến 10 cạnh, hai vòng được ngưng tụ, hai vòng có cầu, hoặc vòng spiro có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 10 cạnh, hai vòng được ngưng tụ, hai vòng có cầu, hoặc vòng spiro tùy ý được thế bằng 1-5 R^{18};

mỗi R^{18} độc lập là

i) halogen,

ii) -OH, hoặc

iii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng;

R^7 là

i) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng, hoặc

ii) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy;

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} độc lập là

i) H,

ii) halogen,

iii) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng,

iv) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng,

v) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, hoặc

vi) $-C(O)N(R^{19})_2$,

trong đó một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là $-C(O)N(R^{19})_2$;

mỗi R^{19} độc lập là

i) H,

ii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng, hoặc

iii) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó,

một trong số R^1 và R^2 là H, -CN, -OH, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl, và nguyên tử khác của R^1 và R^2 là H, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH và halogen, hoặc

R^1 và R^2 cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành C_{3-7}xycloalkyl một vòng hoặc heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó C_{3-7}xycloalkyl một vòng và mỗi heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một R^{11} và mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, hoặc

R^1 và R^2 cùng nhau tạo thành =O.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó,

một trong số R^1 và R^2 là -OH, halogen, hoặc C_{1-3} alkyl, và nguyên tử khác của R^1 và R^2 là halogen hoặc C_{1-3} alkyl, hoặc

R^1 và R^2 cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một R^{11} và tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, R^1 và R^2 cùng nhau tạo thành =O.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, một trong số R^1 và R^2 là H, -CN, -OH, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl, và nguyên tử khác của R^1 và R^2 là H, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH và halogen. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, một trong số R^1 và R^2 là H và nguyên tử khác của R^1 và R^2 là H, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH và halogen. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, một trong số R^1 và R^2 là -CN và nguyên tử khác của R^1 và R^2 là H, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH và

halogen. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, một trong số R^1 và R^2 là -OH và nguyên tử khác của R^1 và R^2 là H, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH và halogen. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, một trong số R^1 và R^2 là halogen và nguyên tử khác của R^1 và R^2 là H, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH và halogen. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, một trong số R^1 và R^2 là C_{1-6} alkyl và nguyên tử khác của R^1 và R^2 là H, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH và halogen. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, một trong số R^1 và R^2 là C_{1-3} alkyl và nguyên tử khác của R^1 và R^2 là H, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó mỗi C_{1-3} alkyl và C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH và halogen. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, một trong số R^1 và R^2 là C_{1-3} alkyl và nguyên tử khác của R^1 và R^2 là H, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-3} alkyl được thế bằng 1-3 OH nhóm. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, một trong số R^1 và R^2 là metyl, etyl, hoặc propyl và nguyên tử khác của R^1 và R^2 là H, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó mỗi metyl, etyl, hoặc propyl được thế bằng một nhóm OH.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, một trong số R^1 và R^2 là -OH, halogen, hoặc C_{1-3} alkyl, và nguyên tử khác của R^1 và R^2 là halogen hoặc C_{1-3} alkyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, một trong số R^1 và R^2 là -OH và nguyên tử khác của R^1 và R^2 là halogen hoặc C_{1-3} alkyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, một trong số R^1 và R^2 là halogen và nguyên tử khác của R^1 và R^2 là halogen hoặc C_{1-3} alkyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc

muối dược dụng của nó, một trong số R^1 và R^2 là C_{1-3} alkyl và nguyên tử khác của R^1 và R^2 là halogen hoặc C_{1-3} alkyl.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, một trong số R^1 và R^2 là -OH, flo, metyl, hoặc etyl và nguyên tử khác của R^1 và R^2 là flo, metyl, hoặc etyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, một trong số R^1 và R^2 là -OH và nguyên tử khác của R^1 và R^2 là flo, metyl, hoặc etyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, một trong số R^1 và R^2 là flo và nguyên tử khác của R^1 và R^2 là flo, metyl, hoặc etyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, một trong số R^1 và R^2 là metyl và nguyên tử khác của R^1 và R^2 là flo, metyl, hoặc etyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, một trong số R^1 và R^2 là etyl và nguyên tử khác của R^1 và R^2 là flo, metyl, hoặc etyl.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, R^1 và R^2 đều là flo, metyl, hoặc etyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, R^1 và R^2 đều là flo. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, R^1 và R^2 đều là metyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, R^1 và R^2 đều là etyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, một trong số R^1 và R^2 là -OH và nguyên tử khác của R^1 và R^2 là metyl.

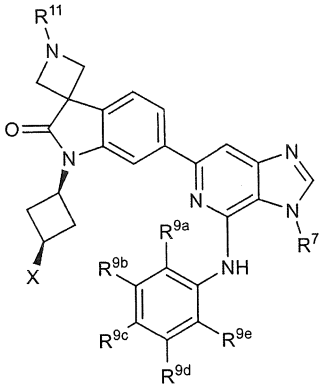
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, R^1 và R^2 cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành C_{3-7}xycloalkyl một vòng hoặc heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó mỗi C_{3-7}xycloalkyl một vòng và heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một R^{11} và mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen,

oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, R^1 và R^2 cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng một R^{11} và tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, R^1 và R^2 cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành C_{3-7}xycloalkyl một vòng được thế bằng một R^{11}. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, R^1 và R^2 cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành C_3 xycloalkyl được thế bằng một R^{11}. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, R^1 và R^2 cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành C_3 xycloalkyl.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, R^1 và R^2 cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một R^{11} và tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, R^1 và R^2 cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh được thế bằng một R^{11}.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, R^1 và R^2 cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành azetidinyl tùy ý được thế bằng một R^{11} và tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, R^1 và R^2 cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành azetidinyl được thế bằng một R^{11}.

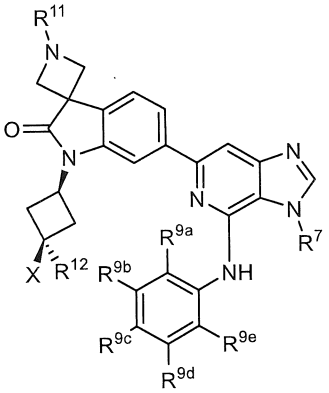
Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, II, IIa, III, hoặc IV có công thức V:



Công thức V

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các biến số như là được xác định ở đây.

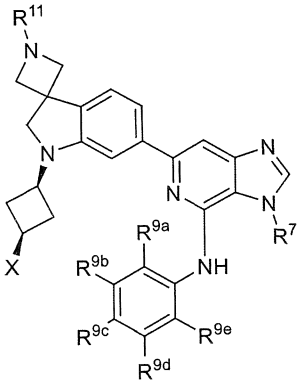
Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, hoặc IVb có công thức Va:



Công thức Va

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các biến số như là được xác định ở đây.

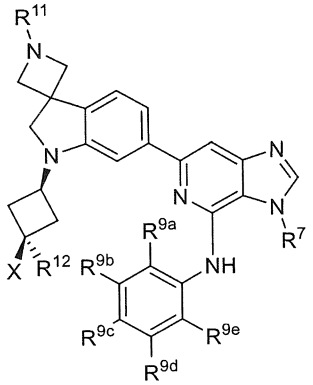
Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, II, IIa, III, hoặc IVa có công thức Vb:



Công thức Vb

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các biến số như là được xác định ở đây.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, hoặc IVc có công thức Vc:

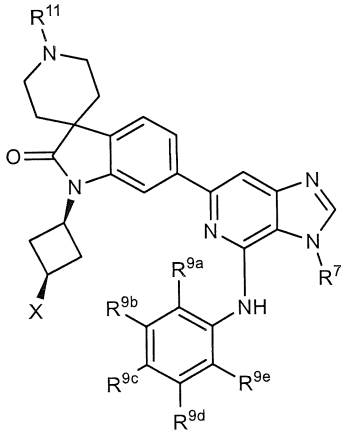


Công thức Vc

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các biến số như là được xác định ở đây.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, R^1 và R^2 cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành piperidinyl tùy ý được thế bằng một R^{11} và tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, R^1 và R^2 cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành piperidinyl được thế bằng một R^{11}.

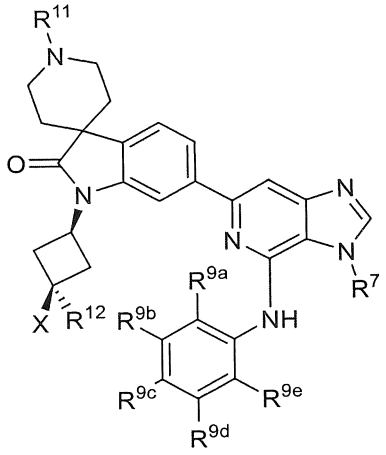
Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, II, IIa, III, hoặc IV có công thức VI:



Công thức VI

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các biến số như là được xác định ở đây.

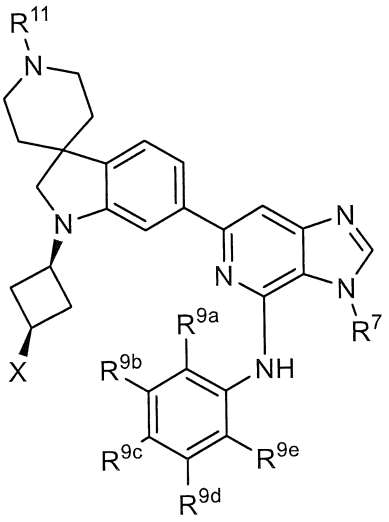
Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, hoặc IVb có công thức VIa:



Công thức VIa

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các biến số như là được xác định ở đây.

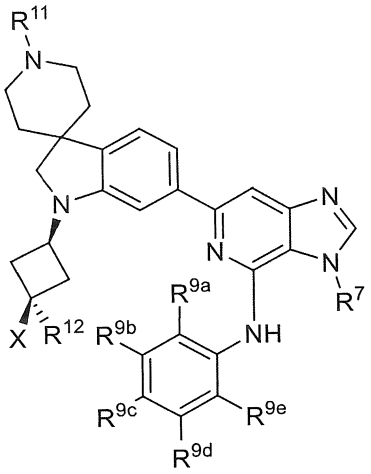
Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, II, IIa, III, hoặc IVa có công thức VIb:



Công thức VIb

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các biến số như là được xác định ở đây.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, hoặc IVc có công thức VIc:

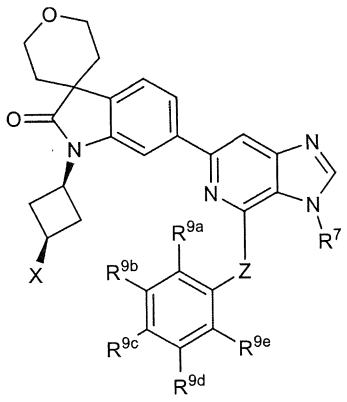


Công thức VIc

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các biến số như là được xác định ở đây.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, R^1 và R^2 cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành tetrahydropyranyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, R^1 và R^2 cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành tetrahydropyranyl.

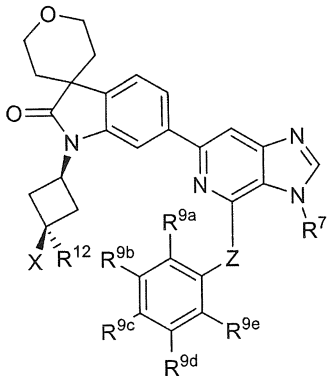
Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, II, IIa, III, hoặc IV có công thức VII:



Công thức VII

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các biến số như là được xác định ở đây.

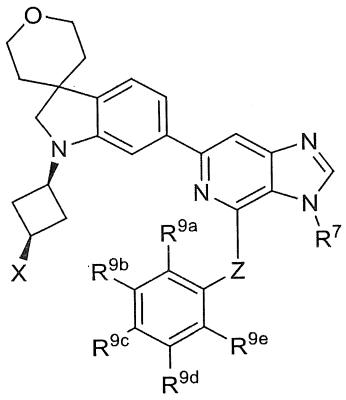
Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, hoặc IVb có công thức VIIa:



Công thức VIIa

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các biến số như là được xác định ở đây.

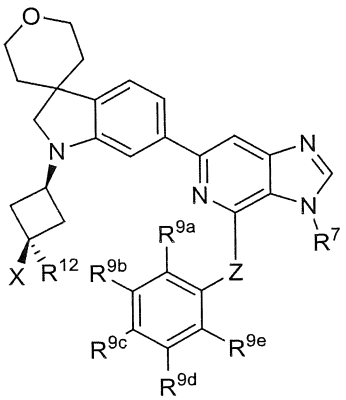
Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, II, IIa, III, hoặc IVa có công thức VIIb:



Công thức VIIb

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các biến số như là được xác định ở đây.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, hoặc IVc có công thức VIIc:



Công thức VIIc

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các biến số như là được xác định ở đây.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{11} là i) heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy; ii) -$S(O)_2C_{1-6}$ alkyl; iii) -$S(O)_2C_{3-7}$xycloalkyl một vòng; iv) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng; hoặc v) -$C(O)R^{21}$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{11} là i) heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy; ii) -$S(O)_2C_{1-3}$ alkyl; iii) -$S(O)_2C_{3-5}$xycloalkyl một vòng; iv) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng; hoặc v) -$C(O)R^{21}$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{11} là i) heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy; ii) -$S(O)_2C_{1-3}$ alkyl; iii) -$S(O)_2C_{3-4}$xycloalkyl một vòng; iv) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng; hoặc v) -$C(O)R^{21}$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{11} là heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc,

V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{11} heteroxyclyl một vòng có 4 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{11} là oxetanyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{11} là oxetanyl.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{11} là -$S(O)_2C_{1-6}$ alkyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{11} là -$S(O)_2C_{1-3}$ alkyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{11} là -$S(O)_2CH_3$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{11} là -$S(O)_2C_{3-7}$xycloalkyl một vòng. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{11} là -$S(O)_2C_{3-5}$xycloalkyl một vòng. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{11} là -$S(O)_2C_{3-4}$xycloalkyl một vòng. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{11} là -$S(O)_2$(xyclopropyl). Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VI, hoặc muối dược dụng của nó, R^{11} là -$S(O)_2CH_3$ hoặc -$S(O)_2$(xyclopropyl).

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{11} là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3}

alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIc, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{11} là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{11} là etyl tùy ý được thế bằng 1-3 halogen. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{11} là $-CH_2CHF_2$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{11} là $-C(O)R^{21}$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là i) H; ii) C_{3-7}xycloalkyl một vòng hoặc hai vòng có cầu tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy; iii) heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy; iv) heteroaryl một vòng có 5 đến 6 cạnh có 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroaryl một vòng có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy; v) $-NH_2$; vi) $-NH(C_{1-6}$ alkyl), trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy; vii) $-N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl có thể là tương tự hoặc khác nhau và trong đó mỗi C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy; viii) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng; hoặc ix) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ

a) -CN,

b) -OH,

c) halogen,

d) C_{1-3} alkoxy,

e) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

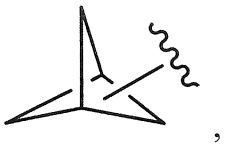
f) heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, và

g) -OC(O)C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một -OH.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là i) C_{3-7}xycloalkyl một vòng hoặc hai vòng có cầu tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy; ii) heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy; iii) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng; hoặc iv) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy.

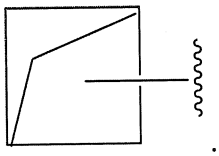
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là C_{3-7}xycloalkyl một vòng hoặc hai vòng có cầu tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc C_5 hai vòng có cầu xycloalkyl, mỗi nguyên tử tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH và halogen. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc C_5 hai vòng có cầu xycloalkyl, mỗi nguyên tử tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, metyl, và -

OCH_3. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là xyclopropyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ -CN, -OH, flo, metyl, $-CH_2OH$, và $-OCH_3$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là xyclobutyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ flo, metyl, và $-OCH_3$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là xyclopentyl tùy ý được thế bằng một -OH. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là C_5 hai vòng có cầu xycloalkyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ -OH và flo. Như được sử dụng ở đây, C_5 xycloalkyl hai vòng có cầu bao gồm nhưng không bị giới hạn ở:



,

là tương tự như



.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là H. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là $-NH_2$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là $-NH(C_{1-6}$ alkyl), trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là $-N(C_{1-6}$ alkyl)$_2$, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl có thể là tương

tự hoặc khác nhau và trong đó mỗi C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là oxetanyl, tetrahydrofuranyl, hoặc tetrahydropyranyl, mỗi nguyên tử tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là oxetanyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ metyl, etyl, và isopropyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là oxetanyl tùy ý được thế bằng một metyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là tetrahydrofuranyl tùy ý được thế bằng một metyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là tetrahydropyranyl tùy ý được thế bằng một metyl.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là heteroaryl một vòng có 5 đến 6 cạnh có 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroaryl một vòng có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là heteroaryl có 5 cạnh có 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroaryl có 5 cạnhtùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, metyl, và -OCH_3. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa,

IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, hoặc triazolyl, mỗi nguyên tử tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là oxazolyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là thiazolyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là isoxazolyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là oxadiazolyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là triazolyl tùy ý được thế bằng một metyl.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là C_{1-3} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là $-OCH_3$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ: -CN; -OH; halogen; C_{1-3} alkoxy; C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy; heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -

OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy; và -OC(O)C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một -OH. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN; -OH; halogen; C_{1-3} alkoxy; và heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxetanyl, và C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, hoặc tert-butyl, mỗi nguyên tử tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxetanyl, và C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, hoặc tert-butyl, mỗi nguyên tử tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là metyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ -CN, -OH, và oxetanyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là metyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ -CN và -OH. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là etyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ -OH, flo, và -OCH_3. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược

dụng của nó, R^{21} là n-propyl tùy ý được thế bằng một -OH. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là isopropyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ -CN, -OH và $-OCH_3$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là isobutyl tùy ý được thế bằng một -OH. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là tert-butyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ -OH, flo, và $-OCH_3$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là metyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ -CN, -OH, và oxetanyl; etyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ -OH, flo, và $-OCH_3$; n-propyl tùy ý được thế bằng một -OH; isopropyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ -CN, -OH và $-OCH_3$; isobutyl tùy ý được thế bằng một -OH; tert-butyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ -OH, flo, và $-OCH_3$; $-OCH_3$; xyclopropyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ -CN, -OH, flo, metyl, $-CH_2OH$, và $-OCH_3$; xyclobutyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ flo, metyl, và $-OCH_3$; xyclopentyl tùy ý được thế bằng một -OH; C_5 hai vòng có cầu xycloalkyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ -OH và flo; oxetanyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ metyl, etyl, và isopropyl; tetrahydrofuranyl tùy ý được thế bằng một metyl; tetrahydropyranyl tùy ý được thế bằng một metyl; oxazolyl; thiazolyl; isoxazolyl; oxadiazolyl; hoặc triazolyl tùy ý được thế bằng một metyl.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là metyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ -CN và -OH; etyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ -OH, flo, và $-OCH_3$; n-propyl tùy ý được thế bằng một -OH; isopropyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ -CN, -OH và $-OCH_3$; isobutyl tùy ý được thế bằng một -OH; tert-butyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ -OH, flo, và $-OCH_3$; $-OCH_3$; xyclopropyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ -CN, -OH, flo, metyl, $-CH_2OH$, và $-OCH_3$; xyclobutyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ flo, metyl, và $-OCH_3$; xyclopentyl tùy ý được thế bằng một -OH; C_5

hai vòng có cầu xycloalkyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ -OH và flo; hoặc oxetanyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ metyl, etyl, và isopropyl.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là metyl; metyl được thế bằng một oxetanyl; $-CH_2OH$;$-CH_2(CN)$; etyl; $-CH(CH_3)OH$; $-CH(CH_3)CH_2OH$; $-CH(CH_3)OCH_3$; $-CH(OH)CH_2CH_3$; isopropyl; $-C(CH_3)_2OH$; $-C(CH_3)_2OCH_3$; $-C(CH_3)_2CN$; tert-butyl; $-C(CH_3)_2CH_2OH$; $-C(CH_3)_2CH_2OCH_3$; $-C(CH_3)_2CH_2F$; $-CH(OH)CH(CH_3)_2$; $-OCH_3$; xyclopropyl; xyclopropyl được thế bằng một metyl; xyclopropyl được thế bằng một flo; xyclopropyl được thế bằng một $-OCH_3$; xyclopropyl được thế bằng một -OH; xyclopropyl được thế bằng một -CN; xyclopropyl được thế bằng một $-CH_2OH$; xyclobutyl; xyclobutyl được thế bằng một $-OCH_3$; xyclobutyl được thế bằng một metyl; xyclobutyl được thế bằng một flo; xyclopentyl được thế bằng một -OH; C_5 xycloalkyl hai vòng có cầu; C_5 xycloalkyl hai vòng có cầu được thế bằng một flo; C_5 xycloalkyl hai vòng có cầu được thế bằng một -OH; oxetanyl; oxetanyl được thế bằng một metyl; oxetanyl được thế bằng một etyl; oxetanyl được thế bằng một isopropyl; tetrahydrofuranyl; tetrahydrofuranyl được thế bằng một metyl; tetrahydropyranyl; tetrahydropyranyl được thế bằng một metyl; oxazolyl; thiazolyl; isoxazolyl; oxadiazolyl; hoặc triazolyl được thế bằng một metyl.

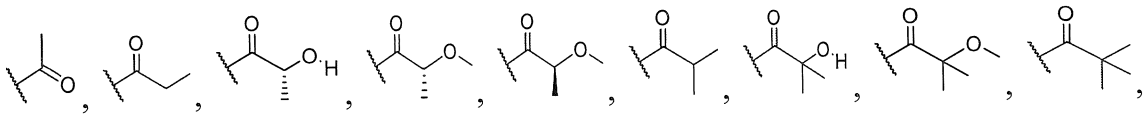
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là metyl; $-CH_2OH$; $-CH_2(CN)$; etyl; $-CH(CH_3)OH$; $-CH(CH_3)CH_2OH$; $-CH(CH_3)OCH_3$; $-CH(OH)CH_2CH_3$; isopropyl; $-C(CH_3)_2OH$; $-C(CH_3)_2OCH_3$; $-C(CH_3)_2CN$; tert-butyl; $-C(CH_3)_2CH_2OH$; $-C(CH_3)_2CH_2OCH_3$; $-C(CH_3)_2CH_2F$; $-CH(OH)CH(CH_3)_2$; $-OCH_3$; xyclopropyl; xyclopropyl được thế bằng một metyl; xyclopropyl được thế bằng một flo; xyclopropyl được thế bằng một $-OCH_3$; xyclopropyl được thế bằng một -OH; xyclopropyl được thế bằng một -CN; xyclopropyl được thế bằng một $-CH_2OH$; xyclobutyl; xyclobutyl được thế bằng một metyl; xyclobutyl được thế bằng một flo; xyclopentyl được thế bằng một -OH; C_5 xycloalkyl hai vòng có cầu; C_5 xycloalkyl hai vòng có cầu được thế bằng một flo; C_5 xycloalkyl hai vòng có cầu được thế bằng một -OH; oxetanyl; oxetanyl được thế bằng một metyl; oxetanyl được thế bằng một etyl; hoặc oxetanyl được thế bằng một isopropyl.

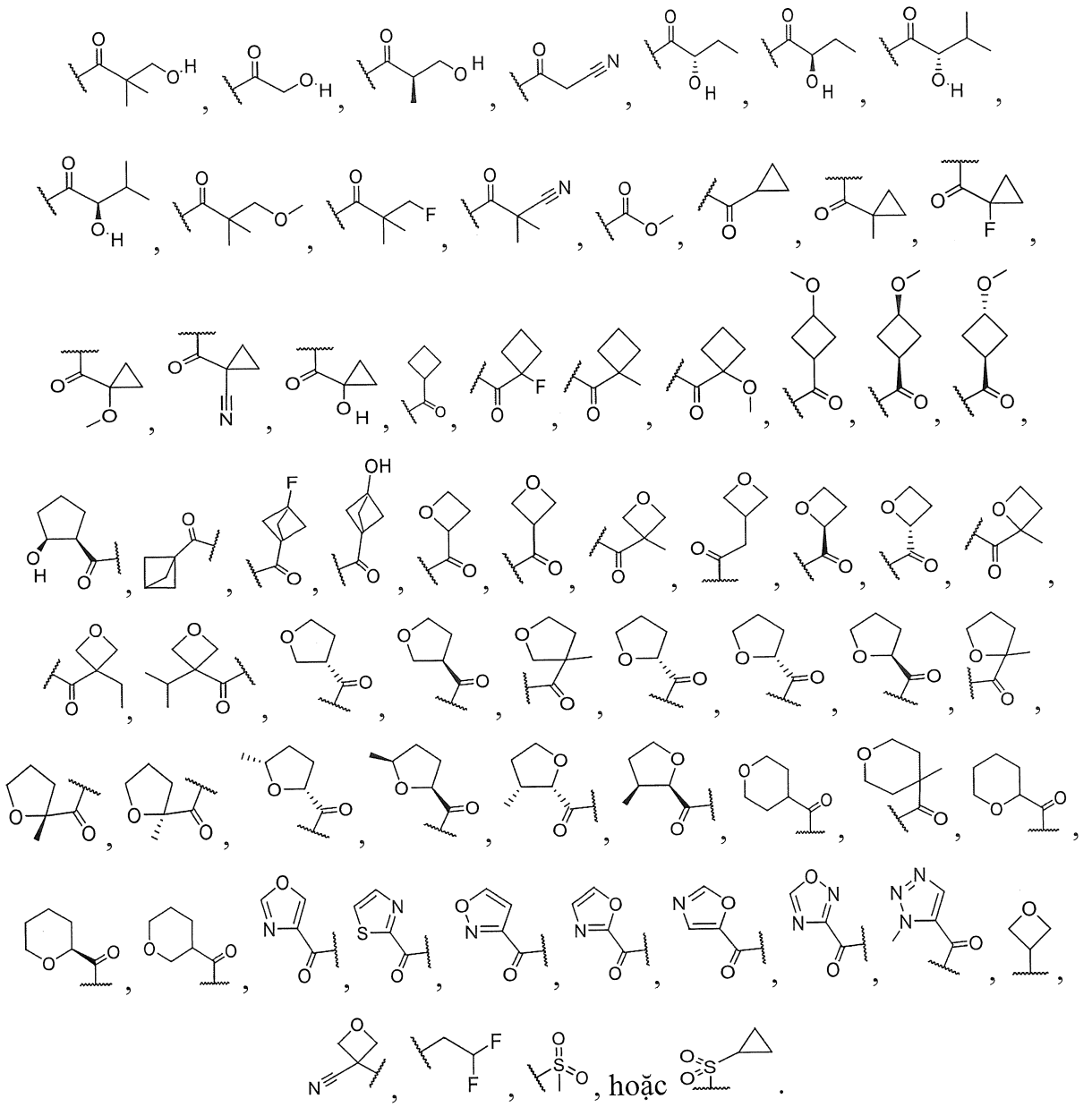
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là metyl; metyl được thế bằng một oxetanyl; etyl; -$CH(CH_3)OH$; -$CH(CH_3)OCH_3$; -$CH(OH)CH_2CH_3$; isopropyl; -$C(CH_3)_2OH$; -$C(CH_3)_2OCH_3$; -$C(CH_3)_2CN$; tert-butyl; -$C(CH_3)_2CH_2OH$; -$C(CH_3)_2CH_2OCH_3$; -$C(CH_3)_2CH_2F$; -$CH(OH)CH(CH_3)_2$; -OCH_3; xyclopropyl; xyclopropyl được thế bằng một metyl; xyclopropyl được thế bằng một flo; xyclopropyl được thế bằng một -OH; xyclopropyl được thế bằng một -OCH_3; xyclopropyl được thế bằng một -CN; xyclobutyl; xyclobutyl được thế bằng một metyl; xyclobutyl được thế bằng một -OCH_3; xyclobutyl được thế bằng một flo; xyclopentyl được thế bằng một -OH; C_5 xycloalkyl hai vòng có cầu; C_5 xycloalkyl hai vòng có cầu được thế bằng một flo; C_5 xycloalkyl hai vòng có cầu được thế bằng một -OH; oxetanyl; oxetanyl được thế bằng một metyl; oxetanyl được thế bằng một etyl; oxetanyl được thế bằng một isopropyl; tetrahydrofuranyl; tetrahydrofuranyl được thế bằng một metyl; tetrahydropyranyl; tetrahydropyranyl được thế bằng một metyl; oxazolyl; thiazolyl; isoxazolyl; oxadiazolyl; hoặc triazolyl được thế bằng một metyl.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIb, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là metyl; etyl; -$CH(CH_3)OH$; isopropyl; -$C(CH_3)_2OH$; tert-butyl; -OCH_3; xyclopropyl; xyclopropyl được thế bằng một metyl; xyclopropyl được thế bằng một -OH; xyclobutyl; xyclobutyl được thế bằng một metyl; C_5 xycloalkyl hai vòng có cầu; C_5 xycloalkyl hai vòng có cầu được thế bằng một flo; C_5 xycloalkyl hai vòng có cầu được thế bằng một -OH; oxetanyl; hoặc oxetanyl được thế bằng một metyl.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIb, VIb, hoặc VIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{21} là metyl.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, hoặc IVc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{11} là:





Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} độc lập là i) H; ii) halogen; iii) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng; iv) $-NH_2$; v) $-NH(C_{1-6}$ alkyl), trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy; vi) $-N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl có thể là tương tự hoặc khác nhau, và trong đó mỗi C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy; vii) $-P(O)(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl có thể là tương tự hoặc khác nhau, và trong đó mỗi C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-}

$_3$ alkoxy; viii) -$S(O)_2C_{1-6}$ alkyl; ix) -$S(O)_2N(R^{23})_2$, trong đó mỗi R^{23} độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl; x) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ

a) -OH,

b) halogen,

c) C_{1-3} alkoxy,

d) C_{3-7}xycloalkyl một vòng,

e) heteroxyclyl một vòng có 5 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ oxo và C_{1-3} alkyl, và

f) -$NR^{20}C(O)OC_{1-3}$ alkyl, trong đó R^{20} là H hoặc C_{1-3} alkyl;

xi) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy; xii) heteroaryl một vòng có 5 đến 6 cạnh có 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroaryl một vòng có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy; xiii) heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy; xiv) -COOH; xv) -$C(O)N(R^{19})_2$; hoặc xvi) -C_{1-3} alkyl$C(O)N(R^{19})_2$; trong đó một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -$C(O)N(R^{19})_2$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} độc lập là i) H; ii) halogen; iii) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng; iv) -NH_2; v) -$NH(C_{1-3}$ alkyl), trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy; vi) -$N(C_{1-3}$ alkyl$)_2$, trong đó mỗi C_{1-3} alkyl có thể là tương tự hoặc khác nhau, và trong đó mỗi C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy; vii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng; hoặc viii) -$C(O)N(R^{19})_2$; trong đó một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -$C(O)N(R^{19})_2$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} độc lập là i) H; ii) halogen; iii) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng; iv) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng; v) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy; hoặc vi) -C(O)N(R^{19})$_2$; trong đó một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} độc lập là i) H; ii) halogen; iii) -NH_2; iv) -NH(C_{1-3} alkyl); v) -N(C_{1-3} alkyl)$_2$, trong đó mỗi C_{1-3} alkyl là tương tự hoặc khác nhau; vi) C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH và halogen; vii) -OCH_3 tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm halogen; viii) xyclopropyl; hoặc ix) -C(O)N(R^{19})$_2$; trong đó một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} độc lập là i) H; ii) halogen; iii) C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH và halogen; iv) -OCH_3 tùy ý được thế bằng 1-3 halogen nhóm; v) xyclopropyl; hoặc vi) -C(O)N(R^{19})$_2$; trong đó một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là H và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là halogen và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa,

VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là flo hoặc clo và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^9 là flo và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^9 là clo và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -OCH_3 tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm flo và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -OCH_3 hoặc -OCF_3 và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -OCH_3 và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -OCF_3 và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -NH_2 và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -NH(C_{1-6} alkyl), trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -NH(C_{1-3} alkyl), trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -NH(C_{1-3} alkyl) và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -N(C_{1-6} alkyl)$_2$, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl có thể là tương tự hoặc khác nhau, và trong đó mỗi C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -N(C_{1-3} alkyl)$_2$, trong đó mỗi C_{1-3} alkyl có thể là tương tự hoặc khác nhau, và trong đó mỗi C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -N(C_{1-3} alkyl)$_2$, trong đó mỗi C_{1-3} alkyl là tương tự hoặc khác nhau, và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -N(CH_3)$_2$ và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -P(O)(C_{1-6} alkyl)$_2$, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl có thể là tương tự hoặc khác nhau, và trong đó mỗi C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -P(O)(C_{1-3} alkyl)$_2$, trong đó mỗi C_{1-3} alkyl có thể là tương tự hoặc khác nhau, và trong đó mỗi C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -P(O)(C_{1-3} alkyl)$_2$ và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -P(O)(CH_3)$_2$ và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -S(O)$_2$$C_{1-6}$ alkyl và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -S(O)$_2$N(R^{23})$_2$, trong đó mỗi R^{23} độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là heteroaryl một vòng có 5 đến 6 cạnh có 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroaryl một vòng có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$. Theo một số phương án của hợp

chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là $-C(O)N(R^{19})_2$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -COOH và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là $-C(O)N(R^{19})_2$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là $-C(O)N(R^{19})_2$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là xyclopropyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là $-C(O)N(R^{19})_2$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là xyclopropyl và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là $-C(O)N(R^{19})_2$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ

a) -OH,

b) halogen,

c) C_{1-3} alkoxy,

d) C_{3-7}xycloalkyl một vòng,

e) heteroxyclyl một vòng có 5 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ oxo và C_{1-3} alkyl, và

f) $-NR^{20}C(O)OC_{1-3}$ alkyl, trong đó R^{20} là H hoặc C_{1-3} alkyl; và

trong đó một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là $-C(O)N(R^{19})_2$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là $-C(O)N(R^{19})_2$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH và halogen và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là $-C(O)N(R^{19})_2$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là metyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH và flo và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là $-C(O)N(R^{19})_2$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là etyl tùy ý được thế bằng một -OH và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là $-C(O)N(R^{19})_2$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là metyl, etyl, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2OH$, hoặc $-CH(CH_3)OH$ và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là $-C(O)N(R^{19})_2$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là hoặc $-CH_2OH$ và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là $-C(O)N(R^{19})_2$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược

dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C_{1-3} alkylC(O)N(R^{19})$_2$ và một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} độc lập là i) H; ii) flo; iii) clo; iv) metyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH và flo; v) etyl tùy ý được thế bằng một -OH; vi) -OCH_3 tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm flo; vii) xyclopropyl; hoặc viii) -C(O)N(R^{19})$_2$; và trong đó một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} độc lập là H, flo, clo, metyl, etyl, -OCH_3, -CF_3, -CHF_2, -CH_2OH, -$CH(CH_3)OH$, -OCF_3, xyclopropyl, -N(CH_3)$_2$, hoặc -C(O)N(R^{19})$_2$; và trong đó một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} độc lập là H, flo, clo, metyl, etyl, -OCH_3, -CF_3, -CHF_2, -CH_2OH, -$CH(CH_3)OH$, -OCF_3, xyclopropyl, hoặc -C(O)N(R^{19})$_2$; và trong đó một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} độc lập là H, flo, clo, metyl, etyl, -CH_2OH, -OCH_3, -CF_3, -OCF_3, xyclopropyl, -N(CH_3)$_2$, hoặc -C(O)N(R^{19})$_2$; và trong đó một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} độc lập là H, flo, clo, metyl, etyl, -CF_3, -OCF_3, xyclopropyl, hoặc -C(O)N(R^{19})$_2$; và trong đó một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb,

VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} độc lập là H, flo, clo, metyl, etyl, hoặc -C(O)N(R^{19})$_2$; và trong đó một hoặc nhiều R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -C(O)N(R^{19})$_2$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một trong số R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, và R^{9e} độc lập là H, flo, clo, metyl, hoặc etyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{9a} là H hoặc flo. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{9b} là H hoặc metyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{9b} là H, flo, hoặc metyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{9c} là H, flo, clo, metyl, etyl, -CF_3, -OCF_3, hoặc xyclopropyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{9c} là H, flo, và clo. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{9c} là metyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{9e} là H. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{9d} là -C(O)N(R^{19})$_2$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, mỗi R^{19} độc lập i) H; ii) -S(O)$_2$$C_{1-6}$ alkyl; iii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng; iv) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} alkoxy, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng

1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy; hoặc v) heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, mỗi R^{19} độc lập i) H; ii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng; hoặc iii) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc cả R^{19} là H. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một R^{19} là H. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{19} đều là H.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc cả R^{19} là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc cả R^{19} là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc cả R^{19} là C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, hoặc Vc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc cả R^{19} là C_{3-}

$_{7}$xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} alkoxy, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc cả R^{19} là C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc cả R^{19} là C_{3-5}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc cả R^{19} là -$S(O)_2C_{1-6}$ alkyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc cả R^{19} là heteroxyclyl một vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, mỗi R^{19} độc lập là i) H; ii) metyl; iii) etyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ -OH, flo, và -OCH_3; iv) n-propyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ flo và -OCH_3; v) isopropyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm flo; vi) n-butyl; vii) isobutyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm flo; viii) sec-butyl; ix) tert-butyl; x) xyclopropyl tùy ý được thế bằng một nhóm metyl, trong đó metyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ flo và -OCH_3; hoặc xi) xyclobutyl.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược

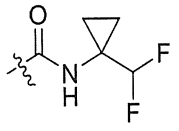
dụng của nó, mỗi R^{19} độc lập là i) H; ii) metyl; iii) etyl; iv) $-CH_2CH_2OH$; v) $-CH_2CH_2OCH_3$; vi) $-CH_2CHF_2$; vii) $-CH_2C(CH_3)F_2$; vii) $-CH(CH_3)CH_2F$; ix) $-CH(CH_2F)_2$; x) n-propyl; xi) isopropyl; xii) $-CH(CH_3)CHF_2$; xiii) $-CH_2CH_2CHF_2$; xiv) isobutyl; xv) sec-butyl; xvi) tert-butyl; xvii) $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$; xviii) xyclopropyl; xix) xyclopropyl được thế bằng một nhóm được chọn từ $-CH_2F$, $-CHF_2$ và $-CH_2OCH_3$; hoặc xx) xyclobutyl.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, mỗi R^{19} độc lập là i) H; ii) metyl; iii) etyl; iv) $-CH_2CH_2OH$; v) $-CH_2CH_2OCH_3$; vi) $-CH_2CHF_2$; vii) $-CH_2C(CH_3)F_2$; viii) n-propyl; ix) isopropyl; x) $-CH(CH_3)CH_2F$; xi) $-CH(CH_3)CHF_2$; xii) $-CH(CH_2F)_2$; xiii) $-CH_2CH_2CHF_2$; xiv) isobutyl; xv) sec-butyl; xvi) tert-butyl; xvii) xyclopropyl; xviii) xyclopropyl được thế bằng một nhóm được chọn từ $-CH_2F$, $-CHF_2$ và $-CH_2OCH_3$; hoặc xix) xyclobutyl.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, mỗi R^{19} độc lập là H, metyl, isopropyl, hoặc xyclopropyl, trong đó xyclopropyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ $-CH_2F$, $-CHF_2$ và $-CH_2OCH_3$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một R^{19} là H và nhòm còn lại của R^{19} là H, metyl, etyl, hoặc isopropyl.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, và R^{9e} độc lập là H, flo, clo, metyl, hoặc etyl và R^{9d} là $-C(O)N(R^{19})_2$; trong đó mỗi R^{9d} độc lập là H hoặc xyclopropyl, trong đó xyclopropyl tùy ý được thế bằng metyl, và trong đó metyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ flo và $-OCH_3$. Theo một số phương án, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, và R^{9e} độc lập là H, flo, clo, metyl, hoặc etyl và R^{9d} là $-C(O)N(R^{19})_2$; trong đó mỗi R^{19} độc lập là H hoặc xyclopropyl, trong đó xyclopropyl tùy ý được thế bằng metyl, và trong đó metyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm nhóm flo. Theo một số phương án, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, và R^{9e} độc lập là H, flo, clo, metyl, hoặc etyl và R^{9d} là $-C(O)NH(R^{19})$; trong đó R^{19} là xyclopropyl tùy ý được thế bằng metyl, và trong đó metyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm nhóm flo. Theo

một số phương án, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, và R^{9e} độc lập là H, flo, hoặc clo và R^{9d} là -C(O)NH(R^{19}); trong đó R^{19} là xyclopropyl tùy ý được thế bằng metyl, và trong đó metyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm nhóm flo. Theo một số phương án, R^{9a}, R^{9b}, và R^{9c} độc lập là flo hoặc clo, R^{9e} là H, và R^{9d} là -C(O)NH(R^{19}); trong đó R^{19} là xyclopropyl tùy ý được thế bằng metyl, trong đó metyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm nhóm flo. Theo một số phương án, R^{9d} là  .

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^7 là i) H; ii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng; hoặc iii) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^7 là H.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIb, IIa, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^7 là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^7 là metyl, etyl, isopropyl, hoặc sec-butyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^7 là etyl, isopropyl, hoặc sec-butyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^7 là isopropyl.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^7 là C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được

chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^7 là xyclopropyl tùy ý được thế bằng một nhóm metyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^7 là xyclopropyl.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^7 là metyl, etyl, isopropyl, sec-butyl, hoặc xyclopropyl, trong đó xyclopropyl tùy ý được thế bằng một metyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^7 là etyl, isopropyl, sec-butyl, hoặc xyclopropyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^7 là isopropyl hoặc xyclopropyl.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là $NR^{15}R^{16}$, trong đó R^{15} và R^{16} độc lập là i) H; ii) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy; iii) heteroxyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy; iv) -C(O)C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy; hoặc v) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ

a) -CN,

b) -OH,

c) halogen,

d) C_{1-3} alkoxy,

e) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, và

f) heteroxyclyl một vòng có 5 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là $NR^{15}R^{16}$, trong đó R^{15} và R^{16} độc lập là i) H; ii) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy; iii) heteroxyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy; iv) -C(O)C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy; hoặc v) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là $NR^{15}R^{16}$, trong đó R^{15} và R^{16} độc lập là i) H; hoặc ii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc cả R^{15} và R^{16} là H. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một trong số R^{15} và R^{16} là H.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc cả R^{15} và R^{16} là C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc cả R^{15} và R^{16} là xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl, mỗi nguyên tử tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc cả R^{15} và R^{16} là xyclobutyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ -OH và flo. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc cả R^{15} và R^{16} là xyclohexyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm flo. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc cả R^{15} và R^{16} là xyclobutyl; xyclobutyl được thế bằng một -OH; xyclobutyl được thế bằng 2 nhóm flo; hoặc xyclohexyl được thế bằng 2 nhóm flo.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc cả R^{15} và R^{16} là heteroxyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc cả R^{15} và R^{16} là heteroxyclyl một vòng có 5 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc cả R^{15} và R^{16} là tetrahydropyranyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc cả R^{15} và R^{16} là tetrahydropyranyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ flo và metyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc cả R^{15} và R^{16} là tetrahydropyranyl; tetrahydropyranyl được thế bằng một nhóm flo; hoặc tetrahydropyranyl được thế bằng một nhóm metyl.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc cả R^{15} và R^{16} là xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, hoặc tetrahydropyranyl, mỗi nguyên tử tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc cả R^{15} và R^{16} là -C(O)C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một trong hai hoặc R^{15} và R^{16} đều là -C(O)tert-butyl.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc cả R^{15} và R^{16} là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ

a) -CN,

b) -OH,

c) halogen,

d) C_{1-3} alkoxy,

e) C_{3-7}xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, và

f) heteroxyclyl một vòng có 5 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc cả R^{15} và R^{16} là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc,

VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc cả R^{15} và R^{16} là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và $-OCH_3$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc cả R^{15} và R^{16} là i) metyl; ii) isopropyl; iii) isobutyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ -OH, flo, và $-OCH_3$; iv) sec-butyl; hoặc v) C_5 alkyl tùy ý được thế bằng $-OCH_3$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một hoặc cả R^{15} và R^{16} là i) metyl; ii) isopropyl; iii) isobutyl; iv) $-CH_2C(CH_3)_2F$; v) $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$; vi) $-CH_2C(CH_3)_2OH$; vii) sec-butyl; hoặc viii) $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OCH_3$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{15} và R^{16} độc lập là i) H; ii) metyl; iii) isopropyl; iv) isobutyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ -OH, flo, và $-OCH_3$; v) sec-butyl; vi) C_5 alkyl tùy ý được thế bằng $-OCH_3$; vii) -C(O)(tert-butyl); viii) xyclobutyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ -OH và flo; ix) xyclohexyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm flo; hoặc x) tetrahydropyranyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ flo và metyl.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{15} và R^{16} độc lập là i) H; ii) metyl; iii) isopropyl; iv) isobutyl; v) $-CH_2C(CH_3)_2F$; vi) $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$; vii) $-CH_2C(CH_3)_2OH$; viii) sec-butyl; ix) $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OCH_3$; x) -C(O)(tert-butyl); xi) xyclobutyl; xii) xyclobutyl được thế bằng một -OH; xiii) xyclobutyl được thế bằng 2 nhóm flo; xiv) xyclohexyl được thế bằng 2 nhóm flo; xv) tetrahydropyranyl; xvi) tetrahydropyranyl được thế bằng một nhóm flo; hoặc xvii) tetrahydropyranyl được thế bằng một nhóm metyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{15} và R^{16} độc lập là i) H; ii) isopropyl; iii) $-CH_2C(CH_3)_2F$; iv) $-CH_2C(CH_3)_2OH$; v) $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$; vi) -C(O)(tert-butyl); vii) xyclobutyl được thế bằng 2 nhóm flo; viii)

xyclohexyl được thế bằng 2 nhóm flo; hoặc ix) tetrahydropyranyl được thế bằng một nhóm metyl.

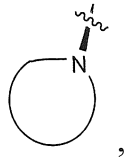
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{15} và R^{16} độc lập là H, metyl, hoặc isobutyl, trong đó isobutyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ -OH, flo, và $-OCH_3$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một trong số R^{15} và R^{16} là H hoặc metyl và nguyên tử khác của R^{15} và R^{16} là isobutyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ -OH, flo, và $-OCH_3$. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, R^{15} và R^{16} độc lập là H, metyl, isobutyl, $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$, $CH_2C(CH_3)_2OH$, hoặc $CH_2C(CH_3)_2F$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một trong số R^{15} và R^{16} là H và nguyên tử khác của R^{15} và R^{16} là i) isopropyl; iii) $-CH_2C(CH_3)_2F$; iv) $-CH_2C(CH_3)_2OH$; v) $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$; vi) -C(O)(tert-butyl); vii) xyclobutyl được thế bằng 2 nhóm flo; viii) xyclohexyl được thế bằng 2 nhóm flo; hoặc ix) tetrahydropyranyl được thế bằng một nhóm metyl.

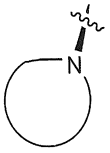
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là heteroxyclyl một vòng có 4 đến 10 cạnh, hai vòng được ngưng tụ, hai vòng có cầu, hoặc vòng spiro có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 10 cạnh, hai vòng được ngưng tụ, hai vòng có cầu, hoặc vòng spiro tùy ý được thế bằng 1-5 R^{18}.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là heteroxyclyl một vòng có 4 đến 8 cạnh, hai vòng được ngưng tụ, hai vòng có cầu, hoặc vòng spiro có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4 đến 8 cạnh, hai vòng được ngưng tụ, hai vòng có cầu, hoặc vòng spiro tùy ý được thế bằng 1-5 R^{18}.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là

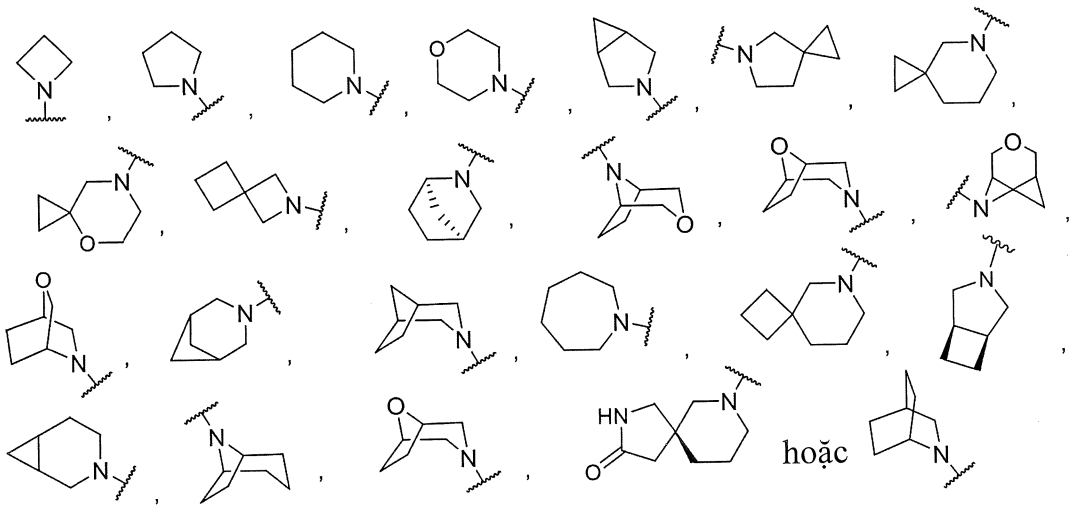


tùy ý được thế bằng 1-5 R^{18}. Như được sử dụng ở đây,



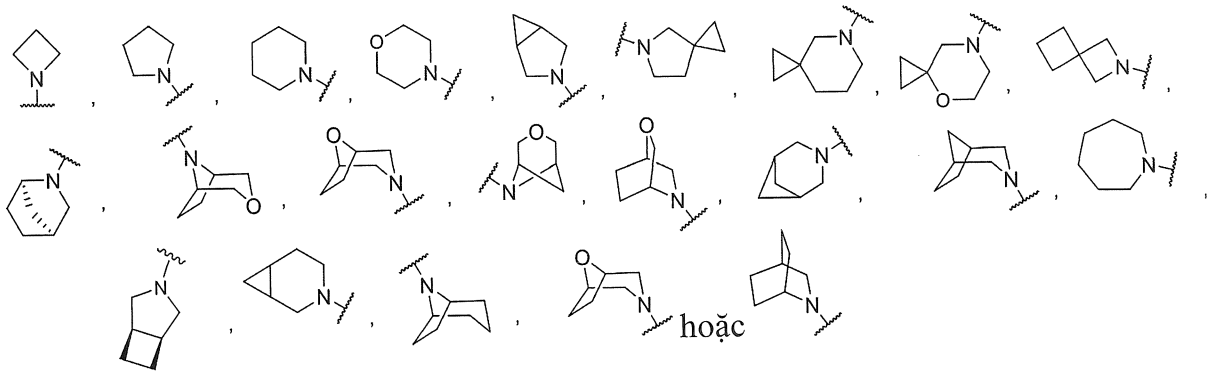
là heteroxyclyl một vòng có 4 đến 10 cạnh, hai vòng được ngưng tụ, hai vòng có cầu, hoặc vòng spiro với ít nhất một nguyên tử vòng nitơ, trong đó nguyên tử vòng nitơ là điểm gắn vào heteroxyclyl một vòng có 4 đến 10 cạnh, hai vòng được ngưng tụ, hai vòng có cầu, hoặc vòng spiro.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là



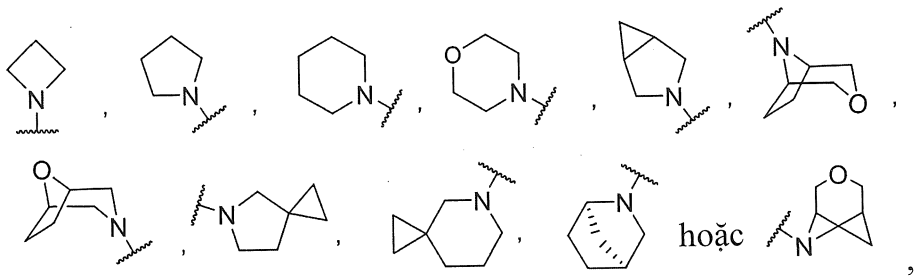
mỗi nguyên tử tùy ý được thế bằng 1-5 R^{18}.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là



mỗi nguyên tử tùy ý được thế bằng 1-5 R^{18}.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là



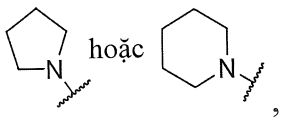
mỗi nguyên tử tùy ý được thế bằng 1-5 R^{18}.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, hoặc morpholinyl, mỗi nguyên tử tùy ý được thế bằng 1-5 R^{18}.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là azetidinyl tùy ý được thế bằng 1-4 R^{18}. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là azetidinyl tùy ý được thế bằng 1-3 R^{18}. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là azetidinyl tùy ý được thế bằng 1-2 R^{18}. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của

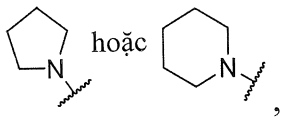
nó, X là pyrolidinyl tùy ý được thế bằng 1-5 R^{18}. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là piperidinyl tùy ý được thế bằng 1-5 R^{18}. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là morpholinyl tùy ý được thế bằng 1-5 R^{18}.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là



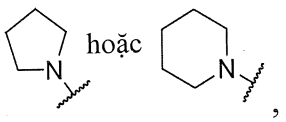
mỗi nguyên tử tùy ý được thế bằng 1-5 R^{18}.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là

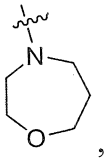


mỗi nguyên tử tùy ý được thế bằng 1-4 R^{18}.

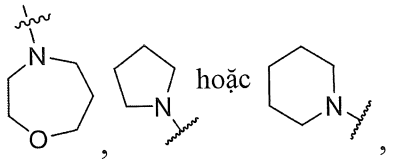
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là



mỗi nguyên tử tùy ý được thế bằng 1-3 R^{18}. Theo các phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là

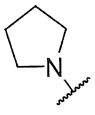


tùy ý được thế bằng 1-3 R^{18}. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là



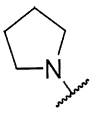
mỗi nguyên tử tùy ý được thế bằng 1-3 R^{18}.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là



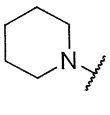
tùy ý được thế bằng 1-4 R^{18}.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là



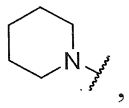
tùy ý được thế bằng 1-3 R^{18}.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là



tùy ý được thế bằng 1-4 R^{18}.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là



tùy ý được thế bằng 1-3 R^{18}.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X không được thế. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là được thế bằng 1-5 R^{18}. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X được thế bằng 1-4 R^{18}. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là được thế bằng 1-3 R^{18}. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là được thế bằng 1-2 R^{18}.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là được thế bằng một R^{18}. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là được thế bằng hai R^{18}. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là được thế bằng ba R^{18}. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là được thế bằng bốn R^{18}. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va,

Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là được thế bằng năm R^{18}.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, hai R^{18} được gắn với cacbon tương tự.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, mỗi R^{18} độc lập là i) -CN; ii) halogen; iii) -OH; iv) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng; v) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng; vi) -COOH; hoặc vii) $-C(O)N(R^{22})_2$, trong đó mỗi R^{22} độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, mỗi R^{18} độc lập là i) halogen; ii) -OH; hoặc iii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, mỗi R^{18} độc lập là -OH, flo, hoặc C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH và halogen.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, mỗi R^{18} độc lập là -OH, flo, hoặc metyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH và flo.

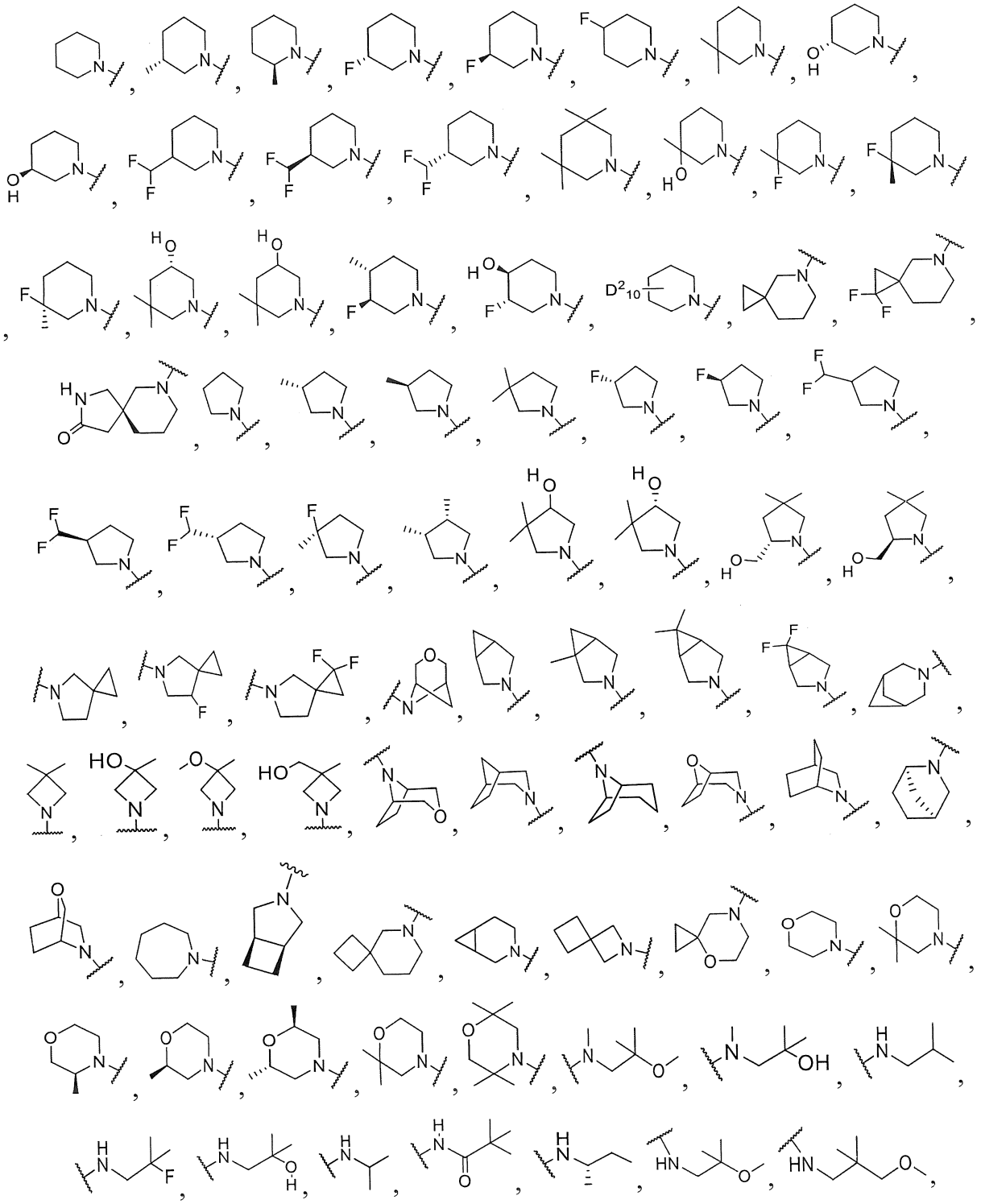
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một, hai, ba, bốn, hoặc năm R^{18} là -CN. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một, hai, ba, bốn, hoặc

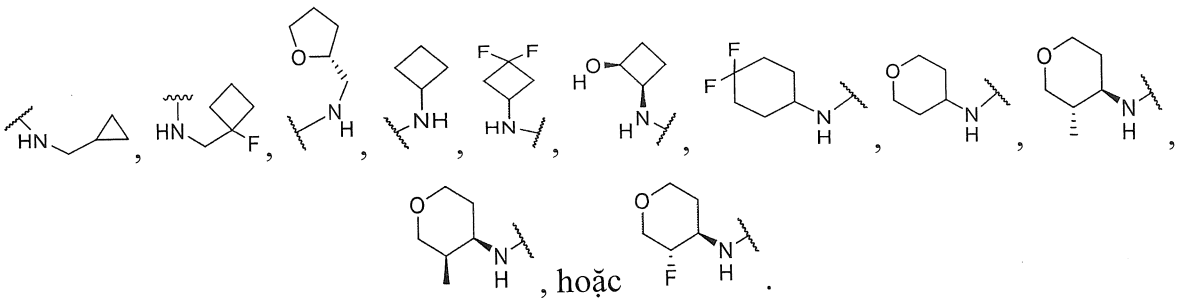
năm R^{18} là halogen. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một, hai, ba, bốn, hoặc năm R^{18} là flo. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một, hai, ba, bốn, hoặc năm R^{18} là -OH. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một, hai, ba, bốn, hoặc năm R^{18} là -COOH. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một, hai, ba, bốn, hoặc năm R^{18} là $-C(O)N(R^{22})_2$, trong đó mỗi R^{22} độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một, hai, ba, bốn, hoặc năm R^{18} là C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một, hai, ba, bốn, hoặc năm R^{18} là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7}xycloalkyl một vòng. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một, hai, ba, bốn, hoặc năm R^{18} là C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH và halogen. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một, hai, ba, bốn, hoặc năm R^{18} là metyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH và flo. Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một, hai, ba, bốn, hoặc năm R^{18} là metyl.

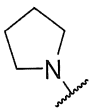
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, một, hai, ba, bốn, hoặc năm R^{18} là flo hoặc metyl.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là

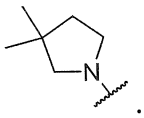




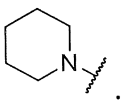
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là



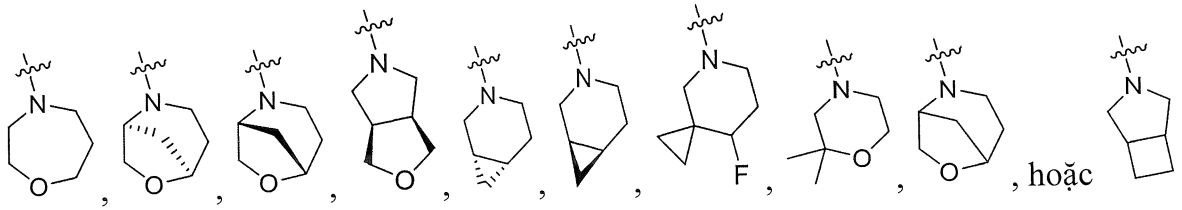
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là



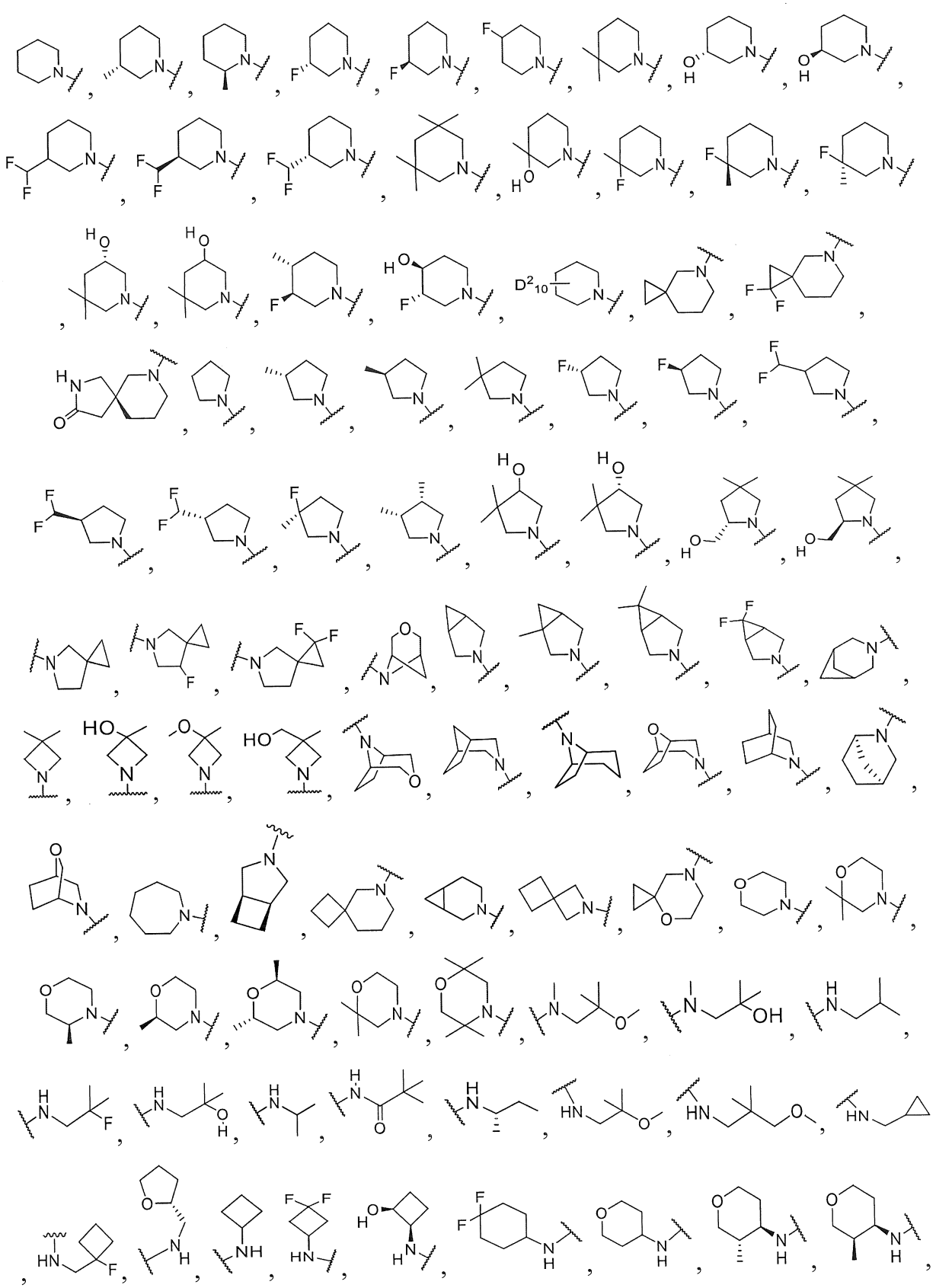
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là

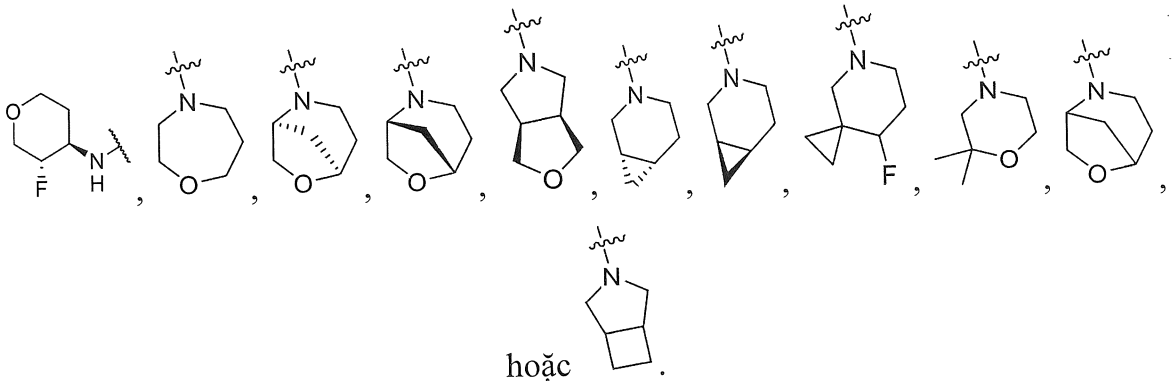


Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là được chọn từ nhóm gồm:



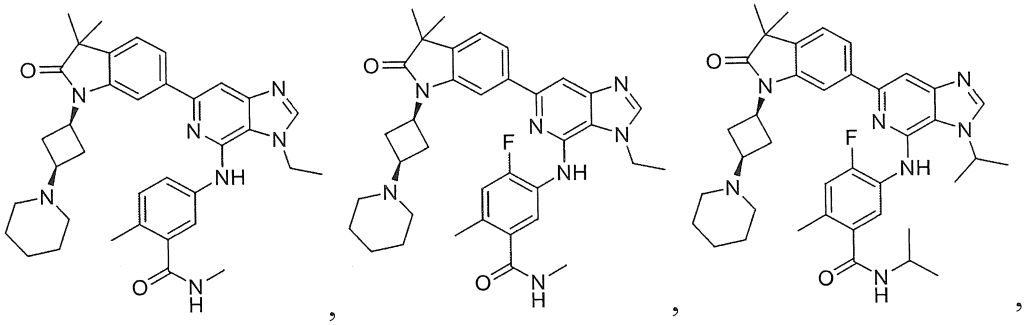
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó, X là

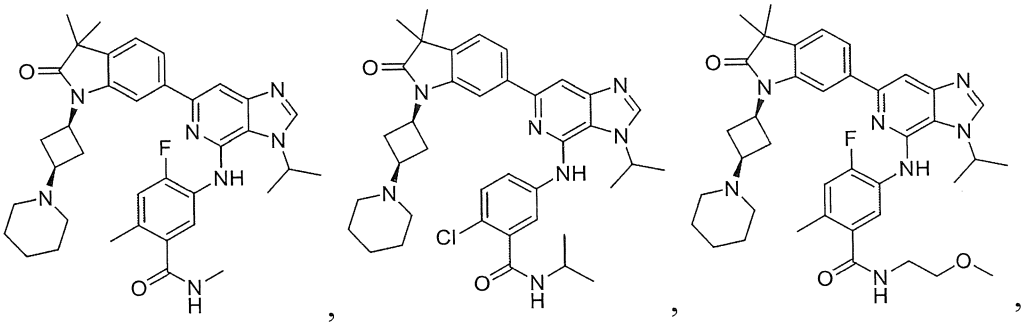


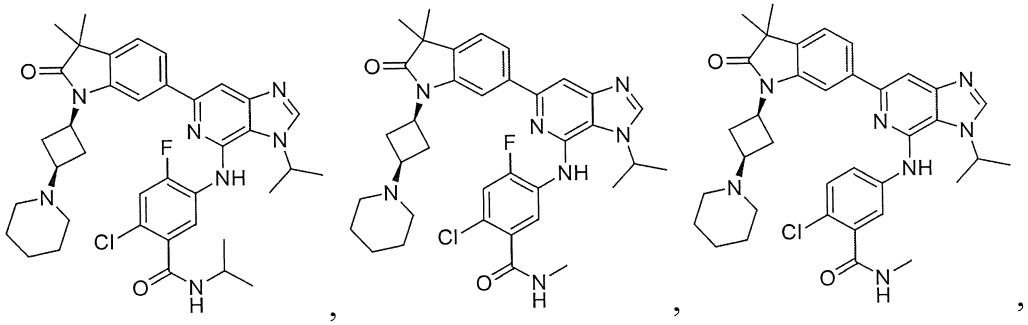


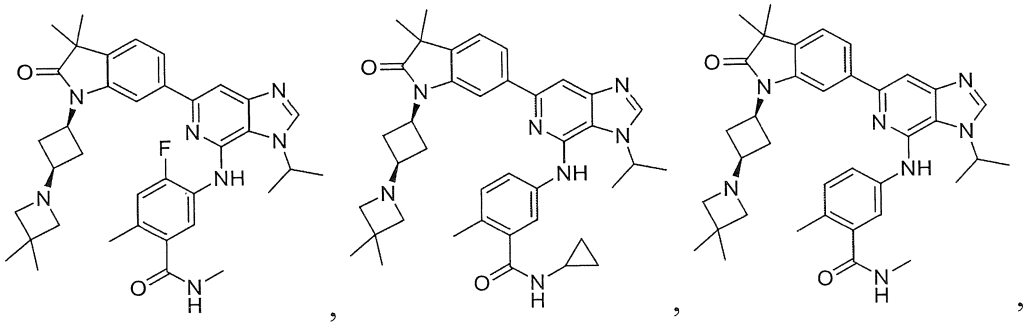
hoặc .

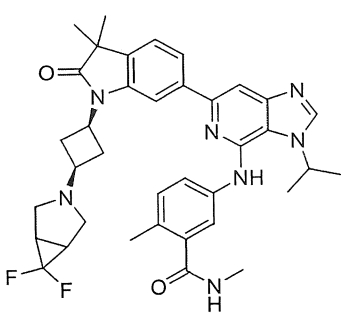
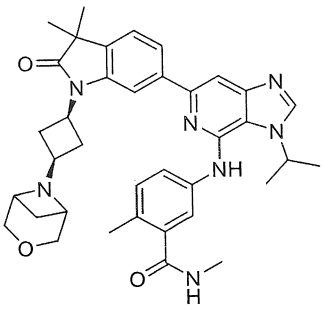
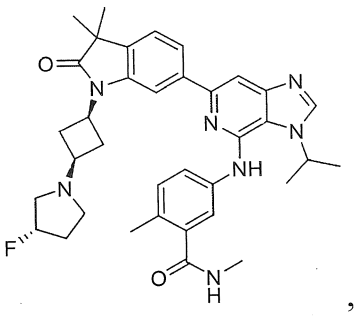
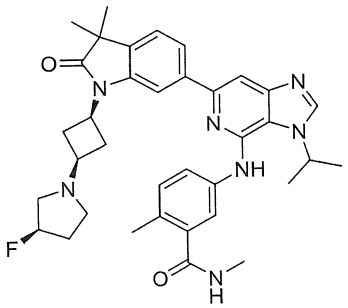
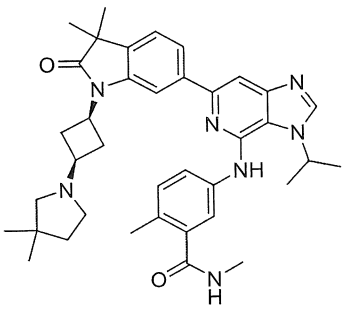
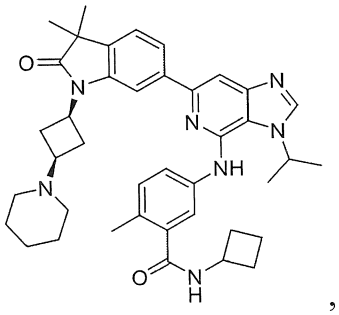
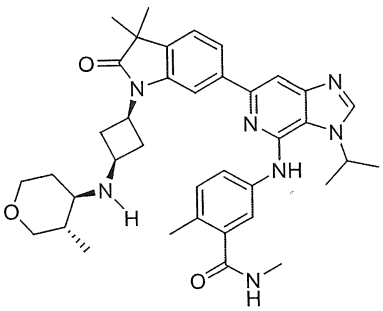
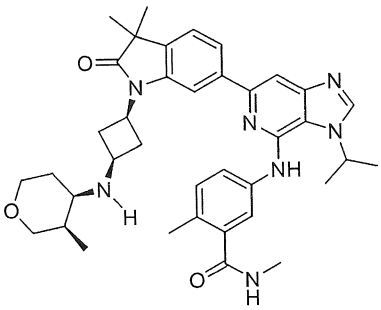
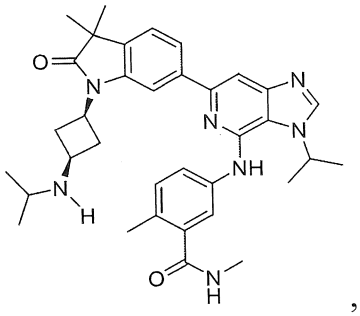
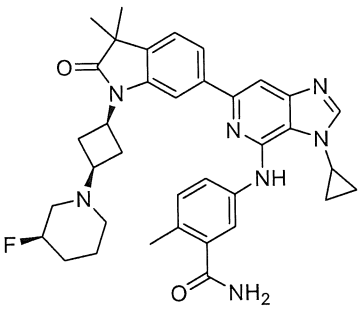
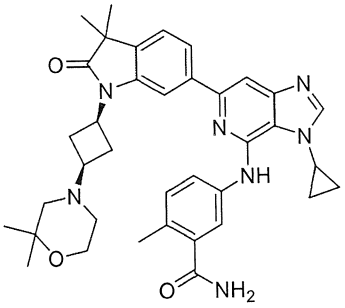
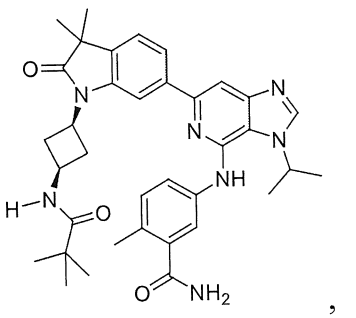
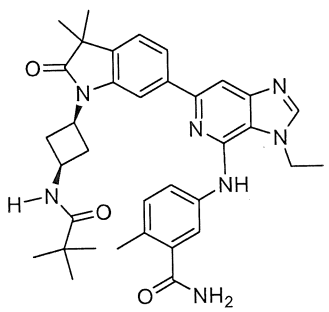
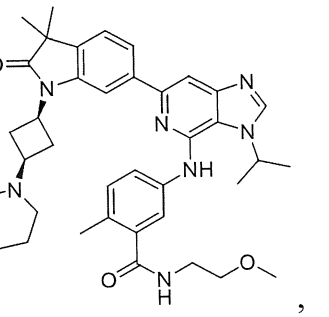
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, hoặc III, hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



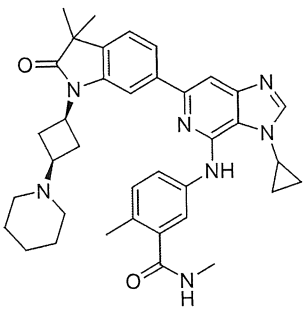




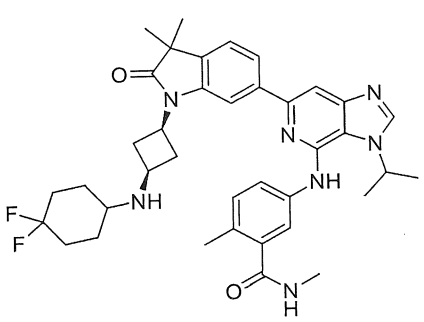
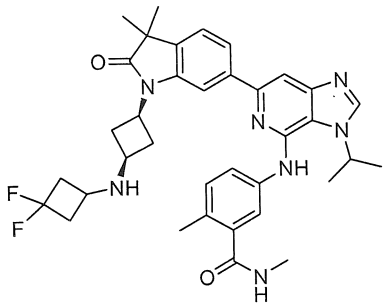
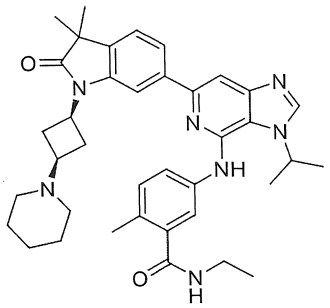
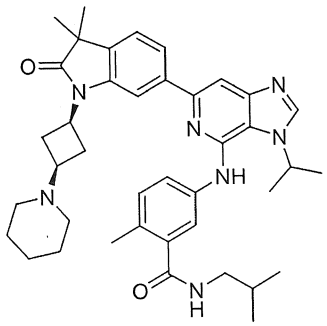
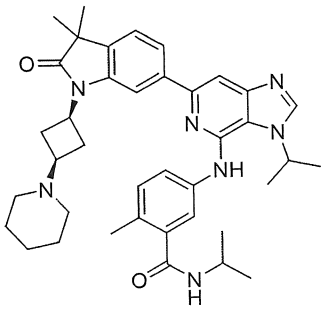
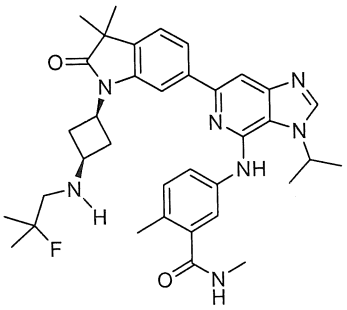
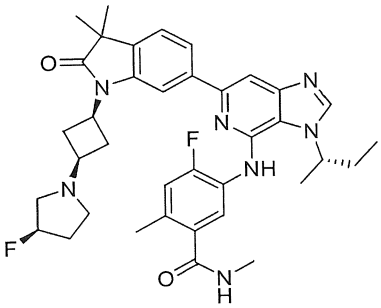
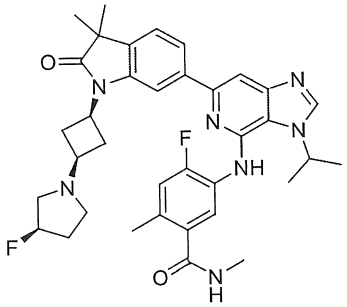
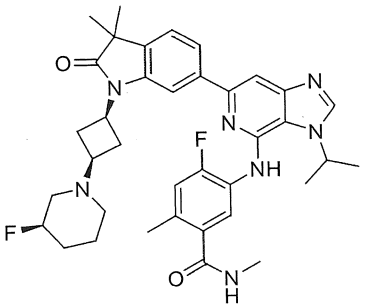
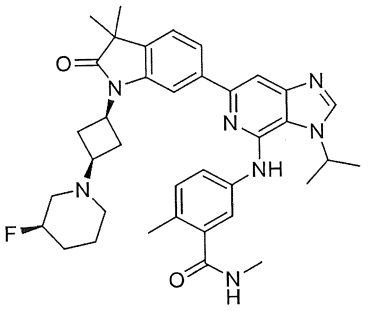
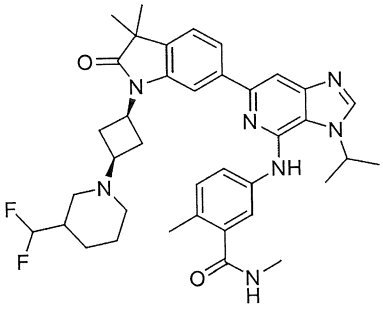
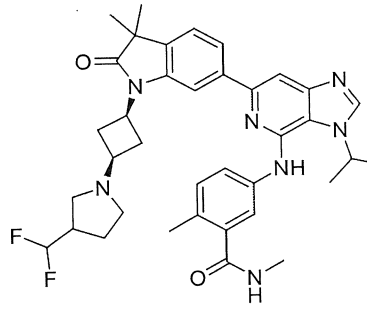
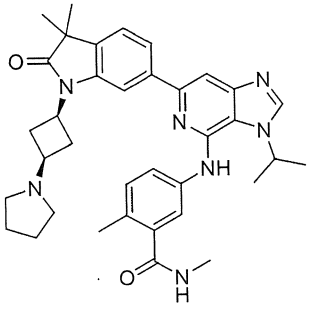
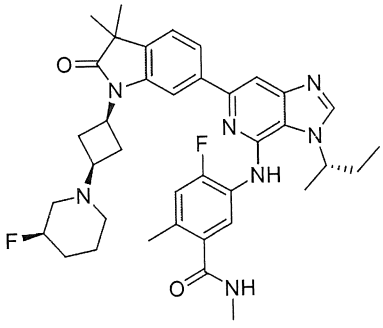
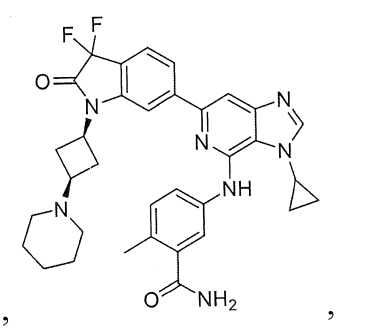


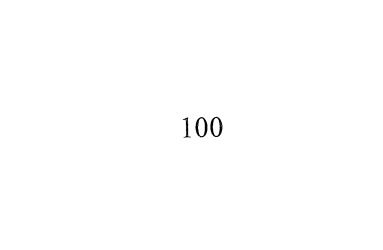

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

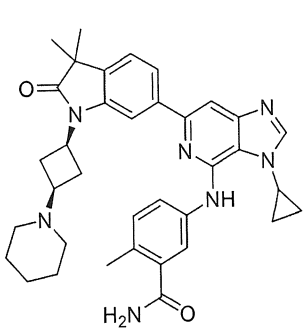
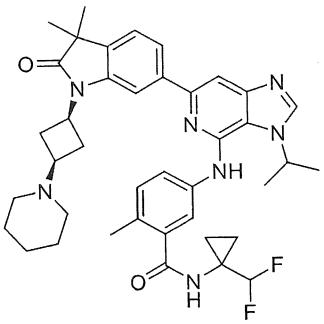
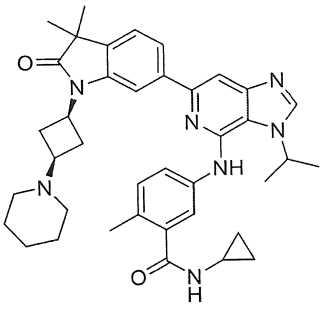
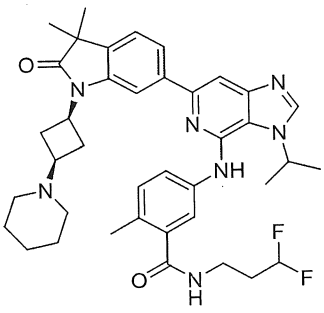
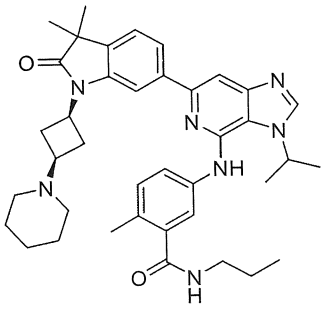
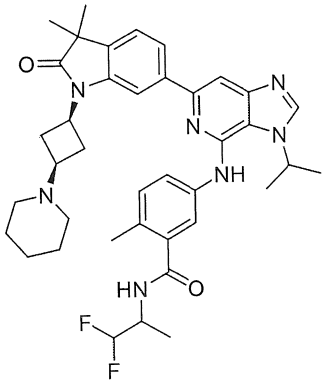
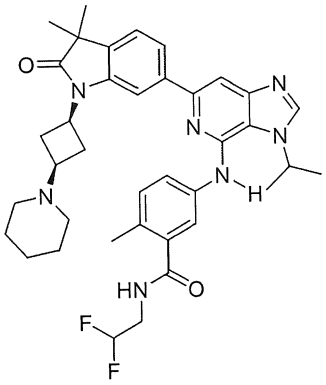
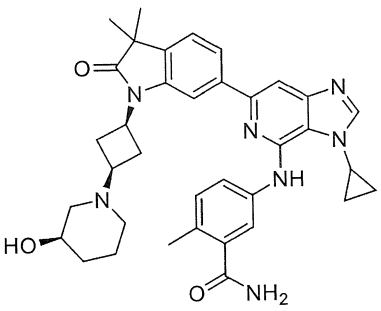
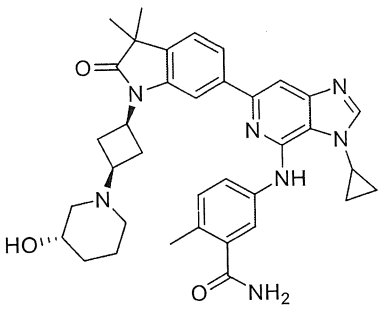
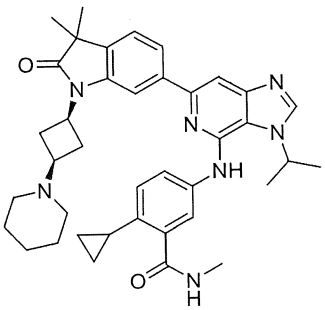
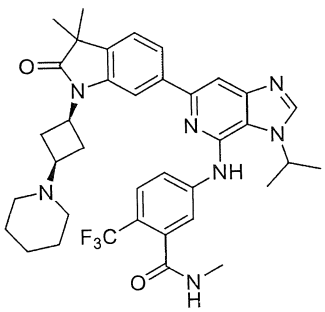
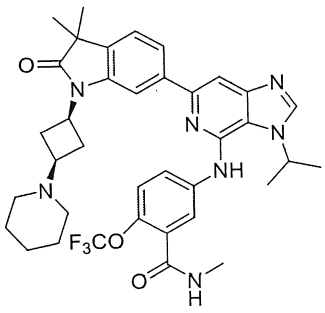
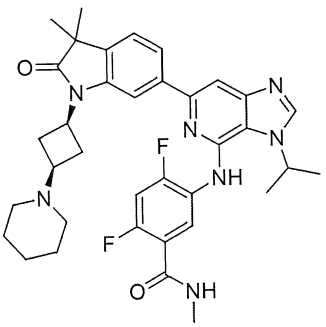
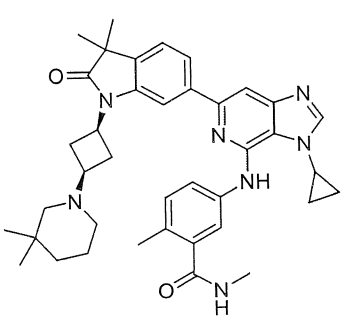
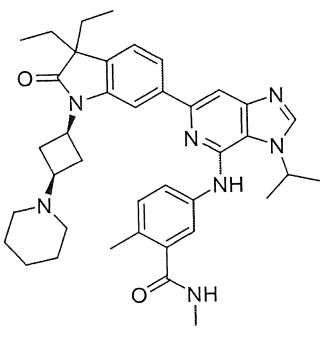
,

,

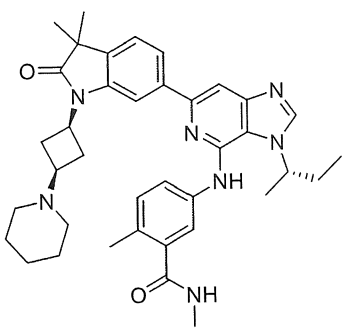
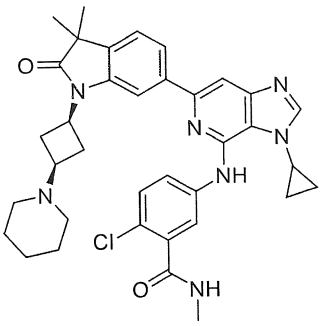
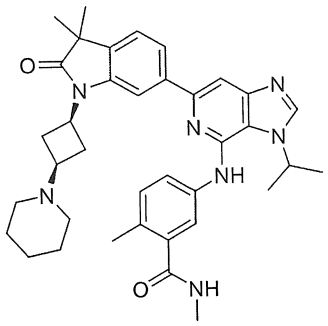
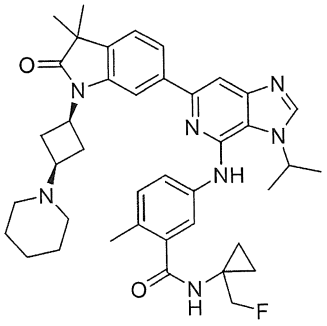
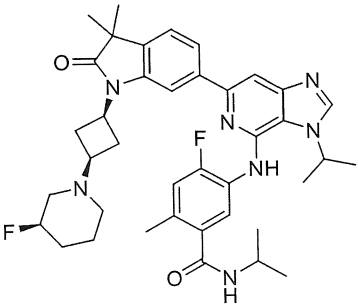
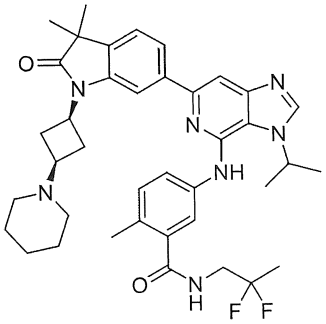
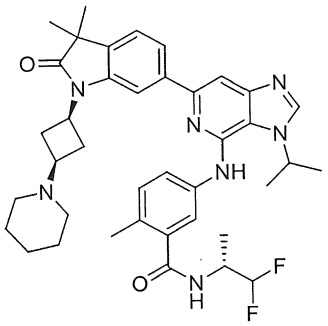
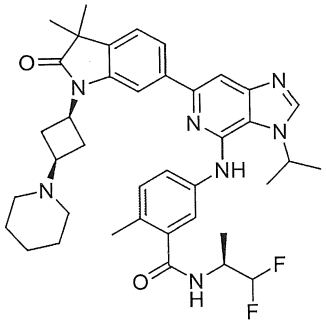
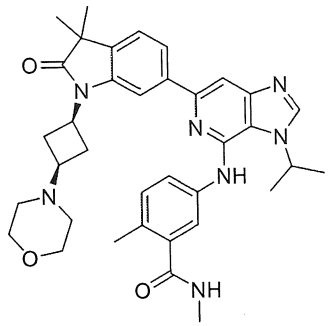
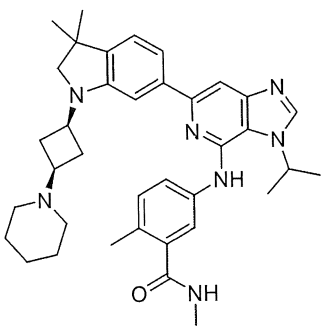
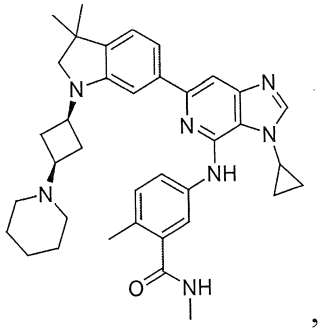
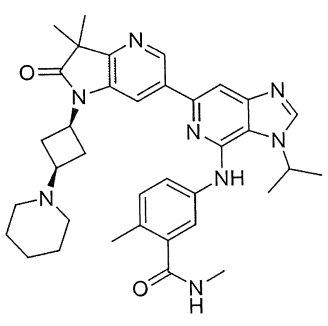
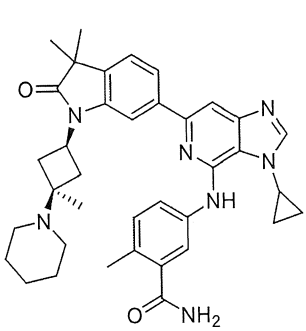
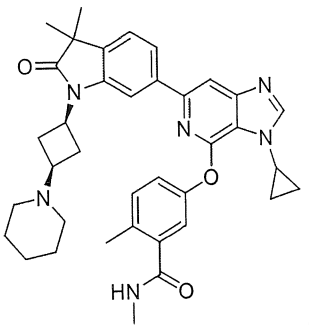
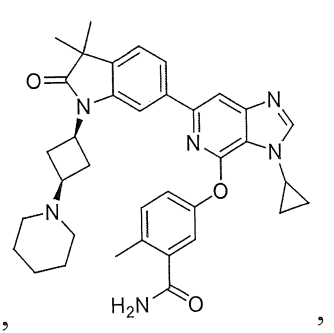
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

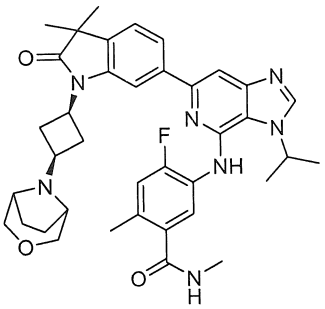
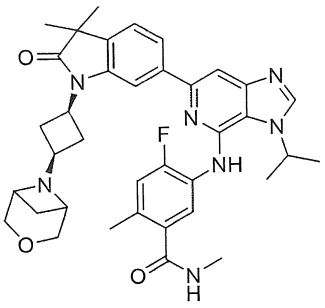
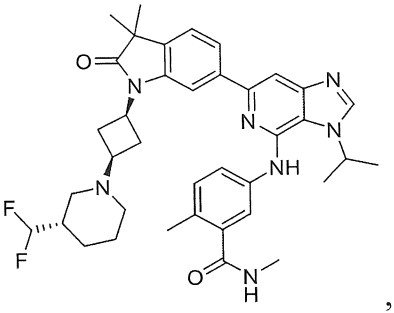
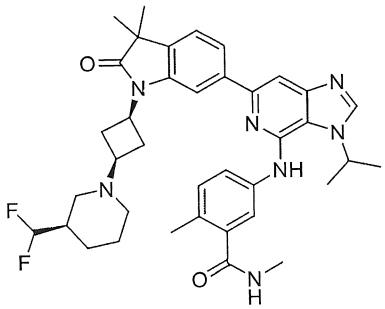
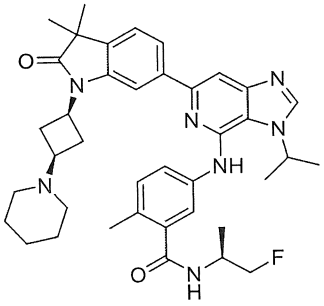
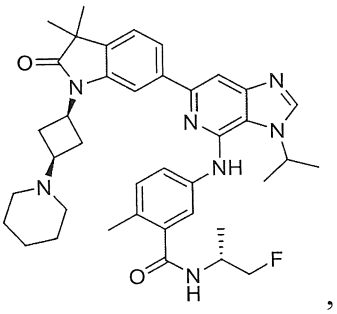
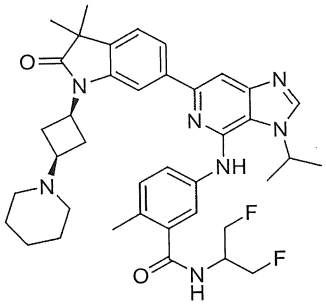
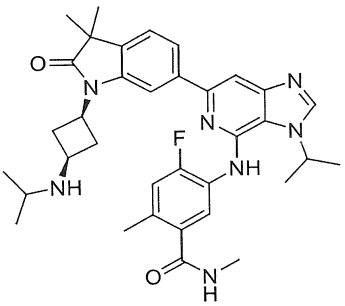
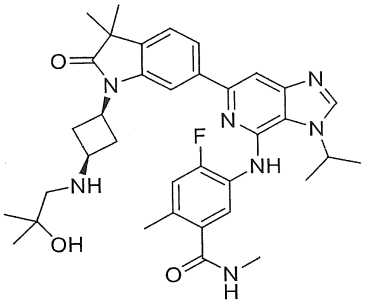
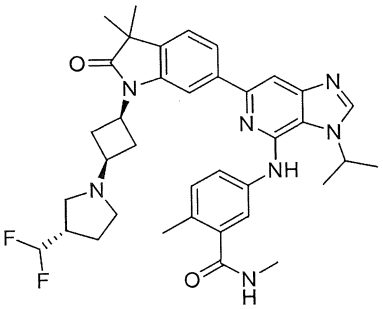
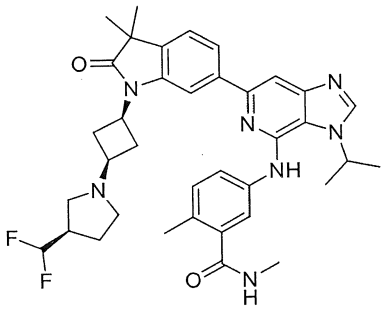
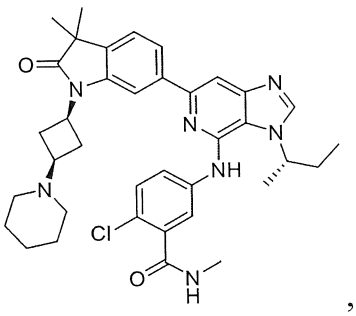
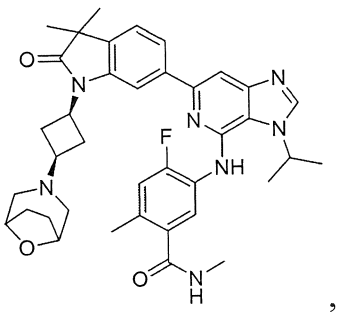
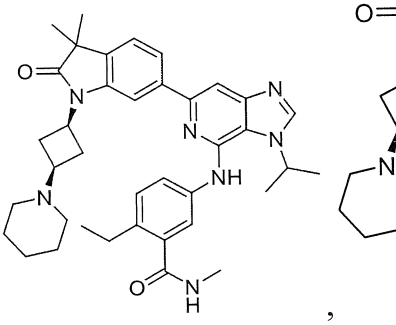
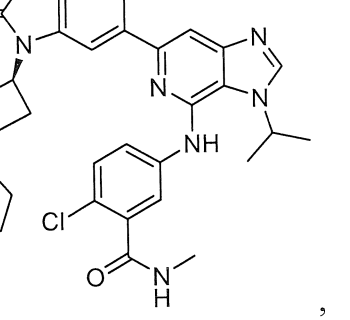

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

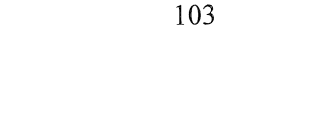

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

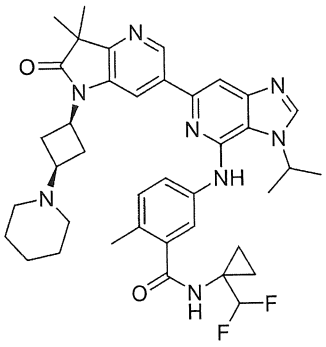
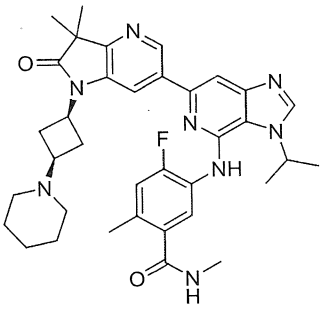
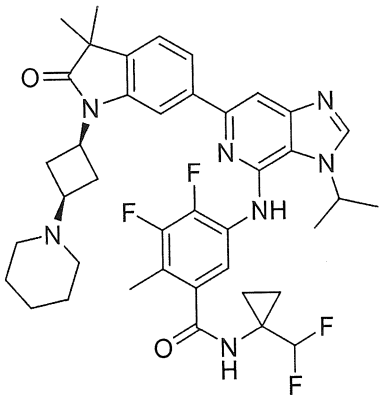
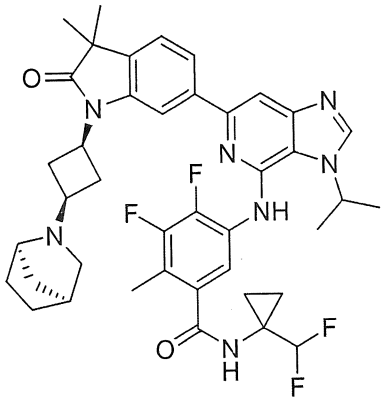
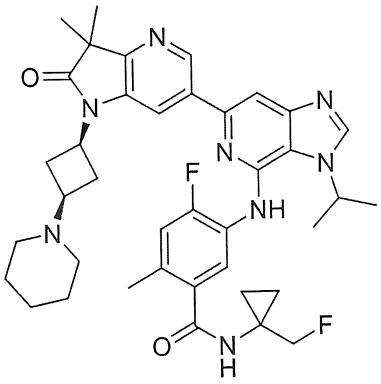
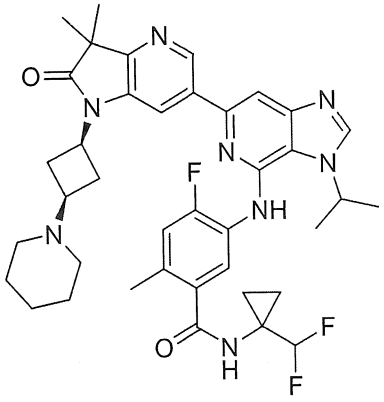
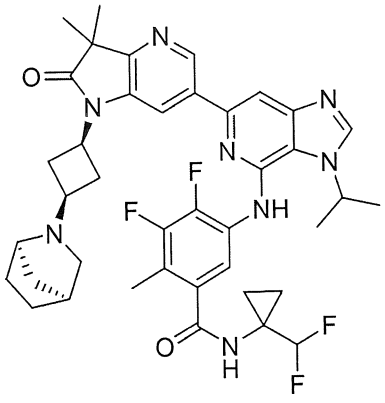
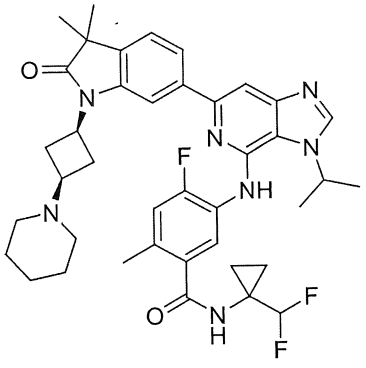
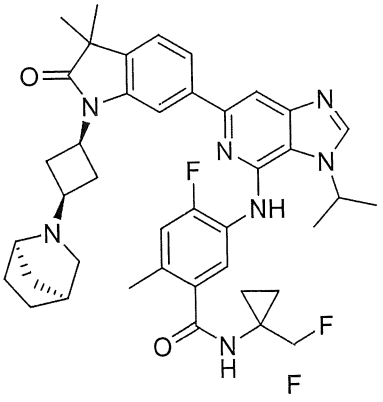
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

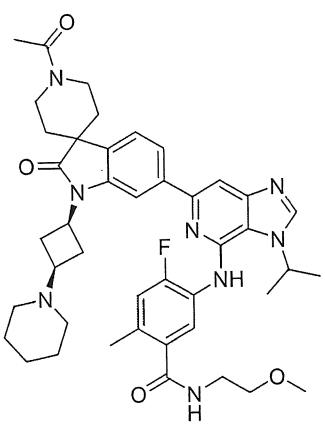
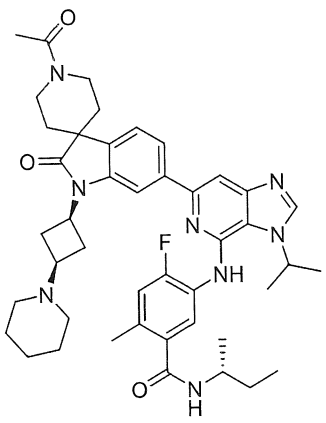
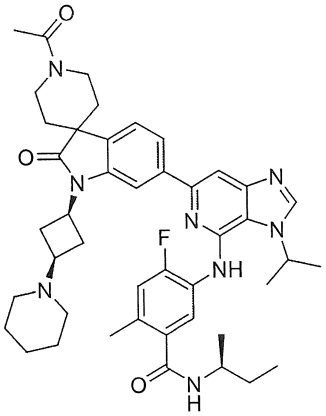
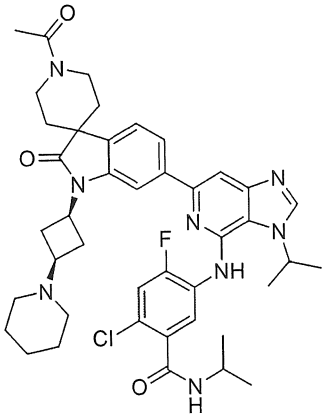
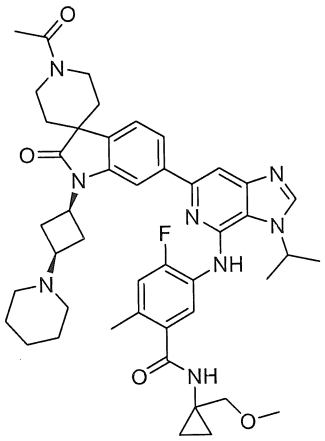
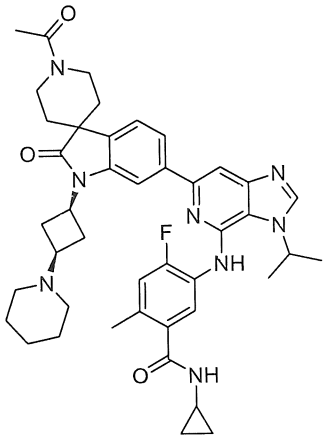
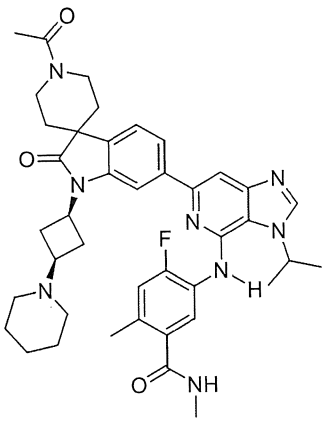
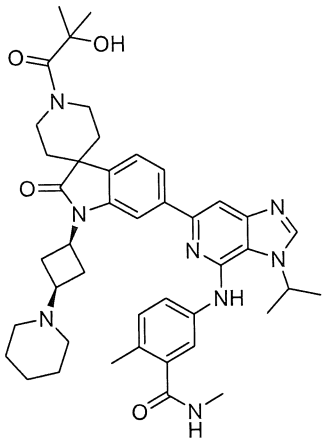
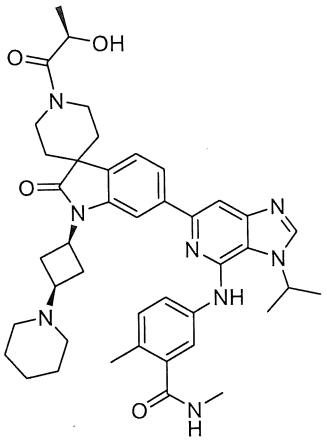
,

,

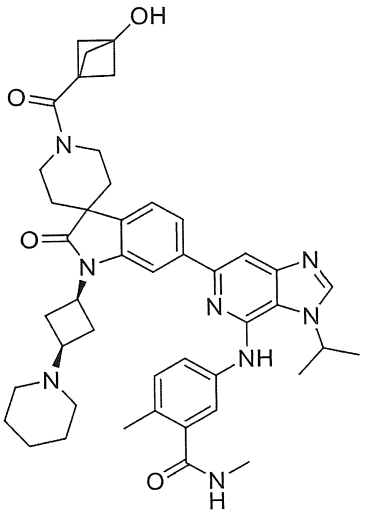
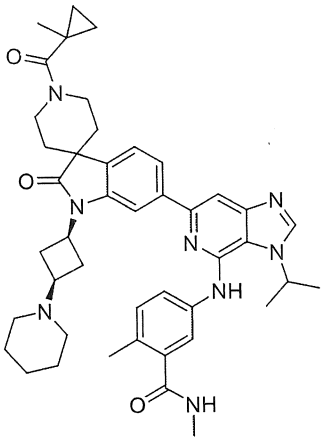
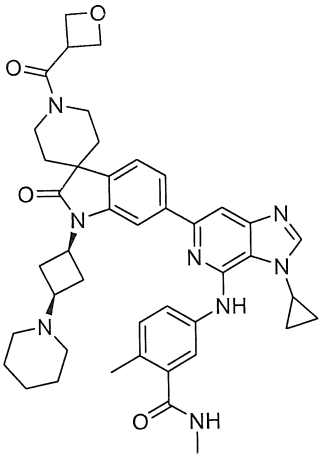
,

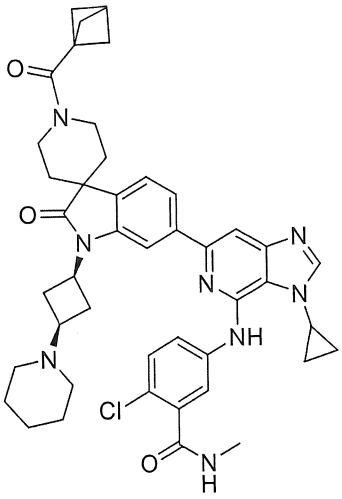
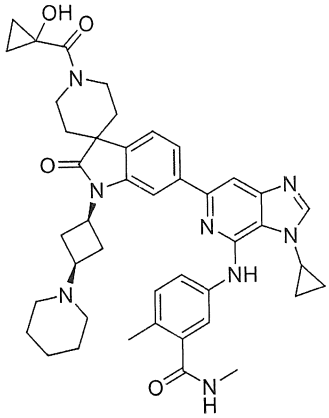
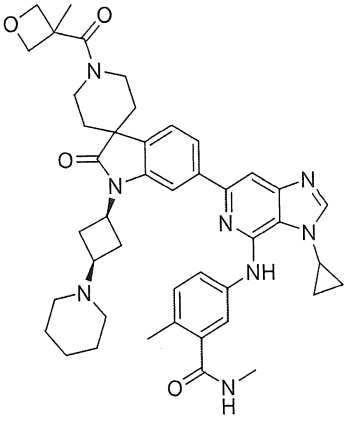

,

,

,

,

,

,

,

, và

,

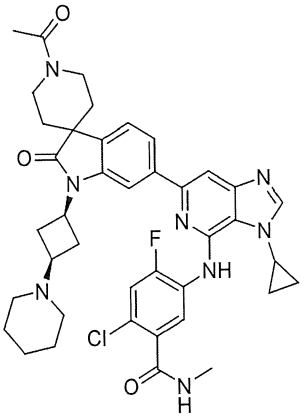
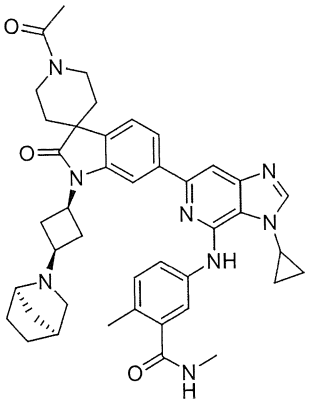
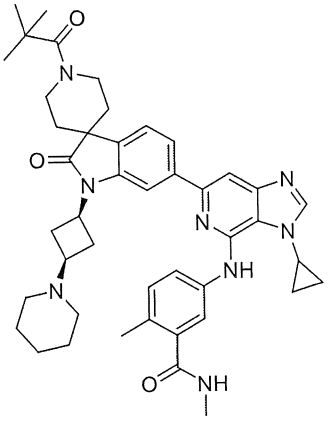
hoặc muối dược dụng của nó.

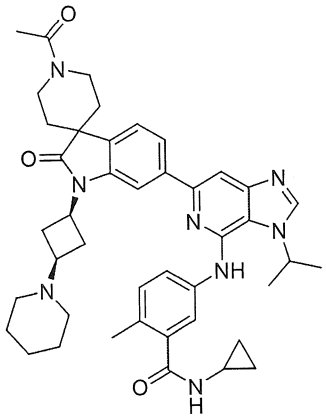
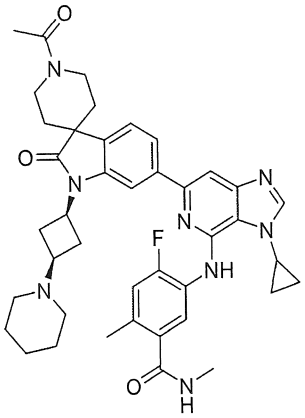
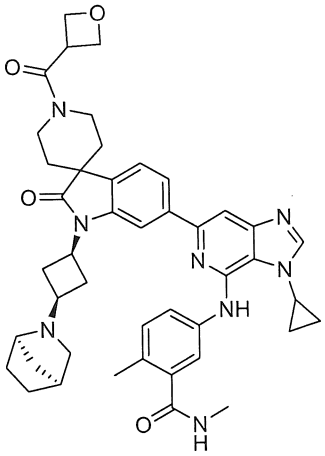
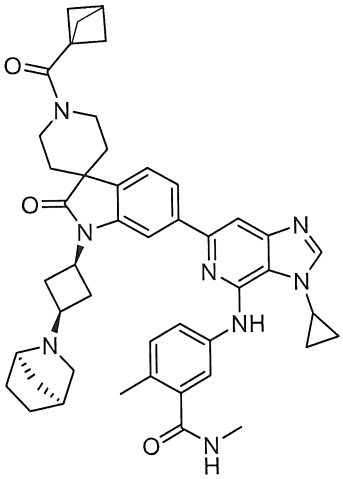
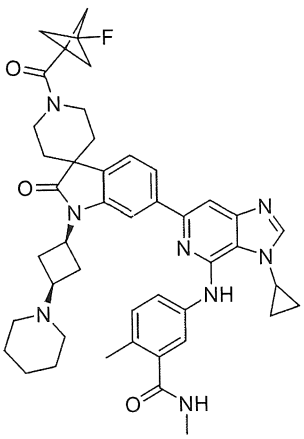
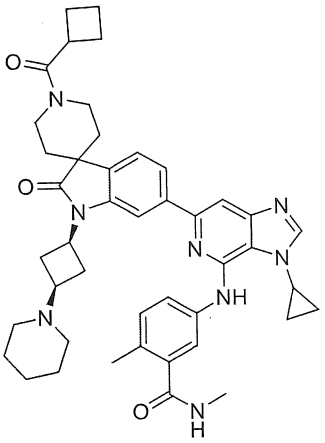
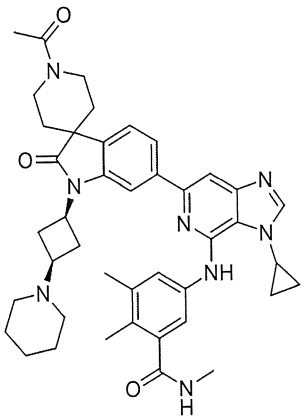
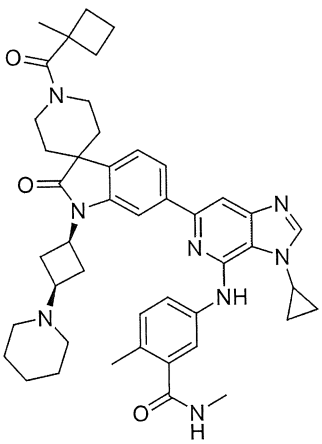
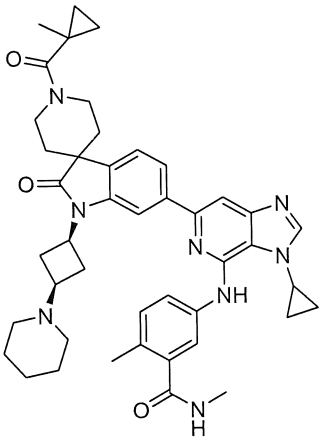
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, III, hoặc IV, hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

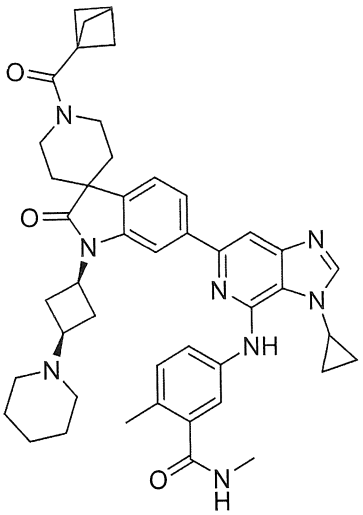
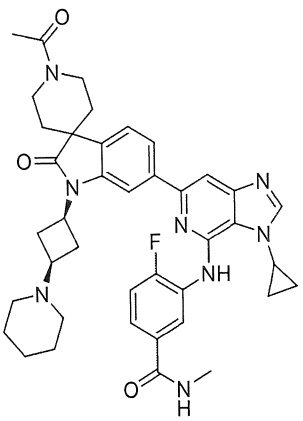
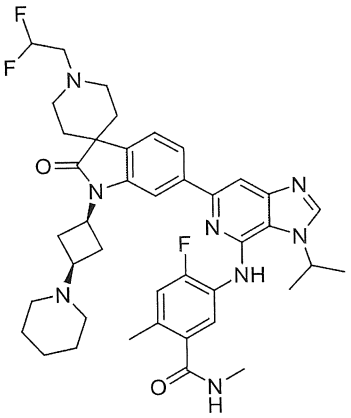
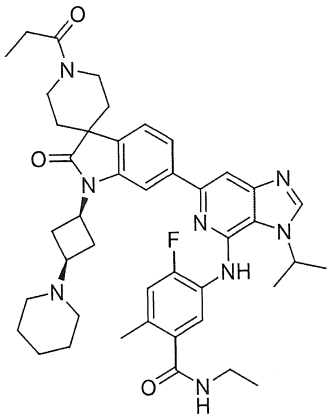
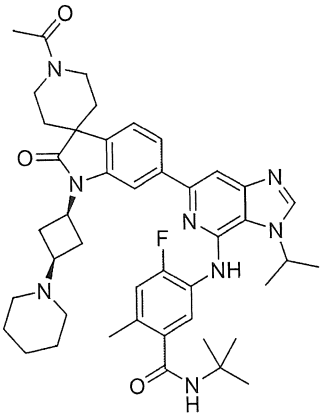
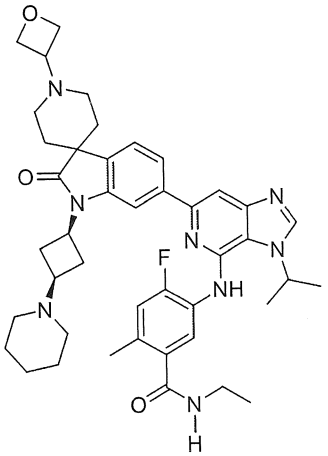
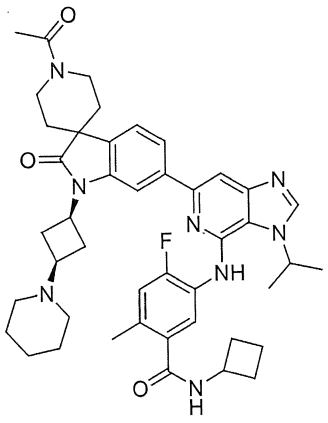
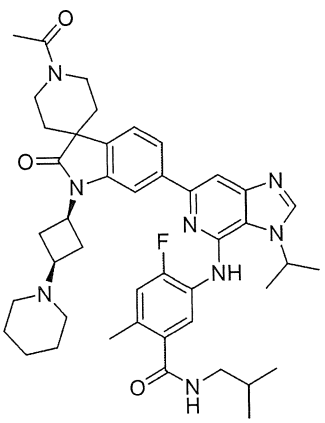
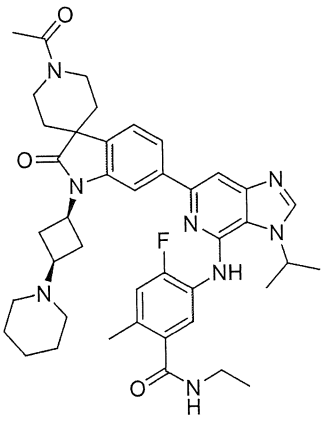

,

,

,

,

,

,

,

,

,

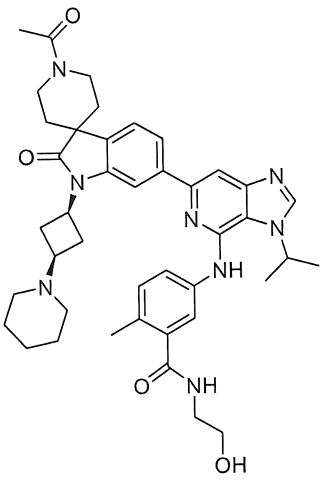
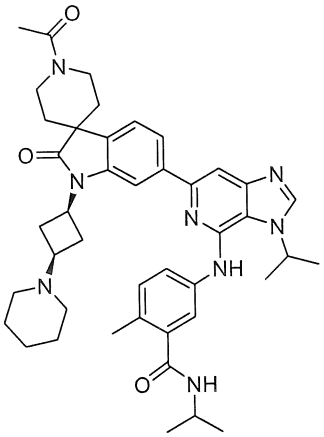
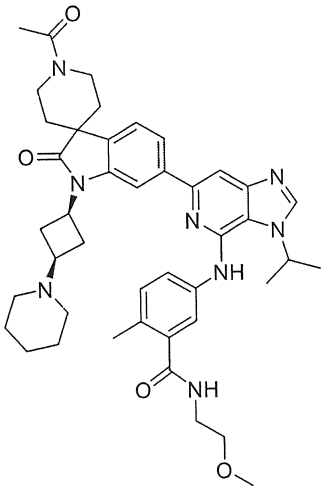
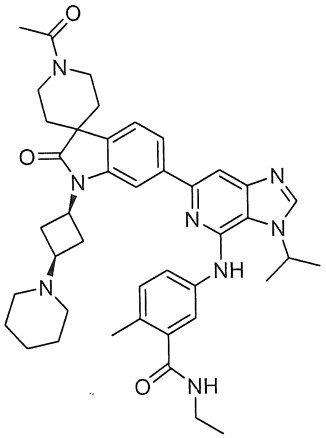
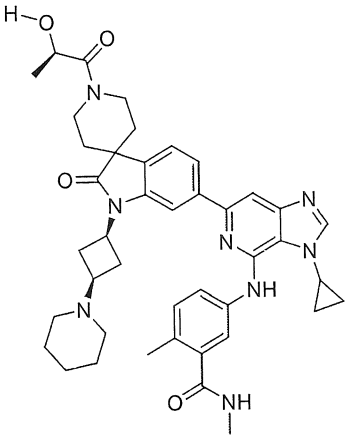
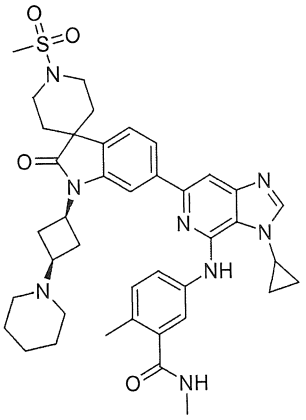
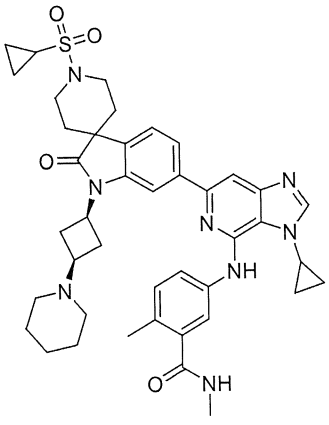
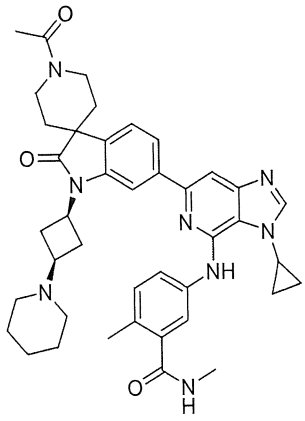
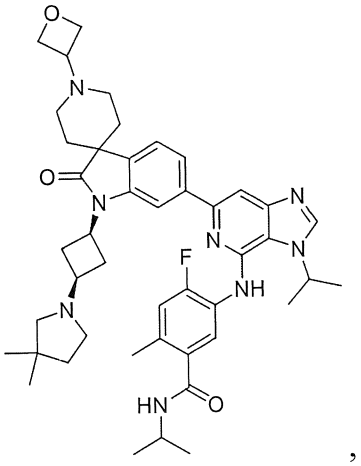

,

,

,

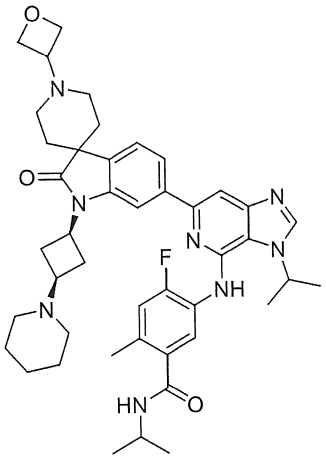
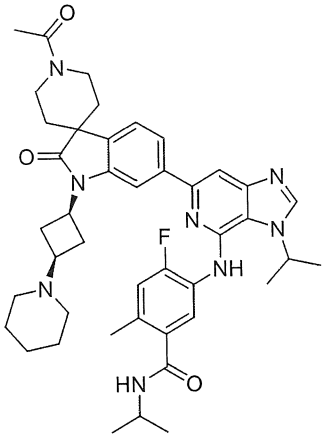
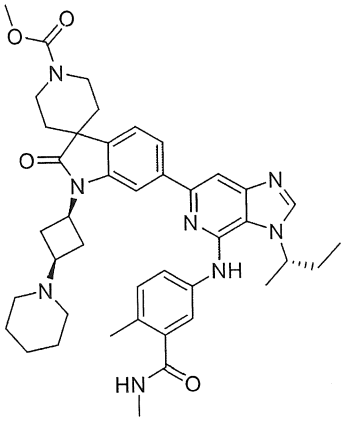
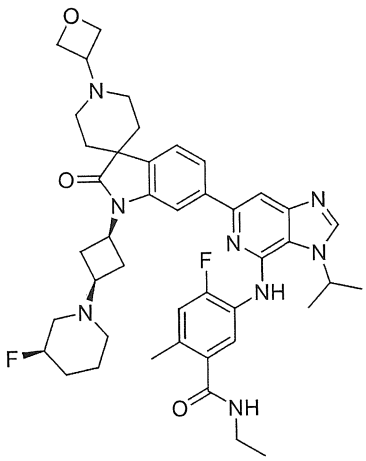
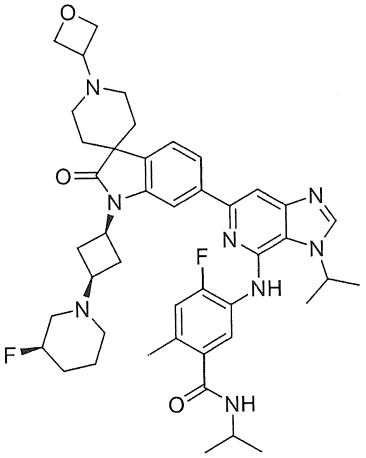
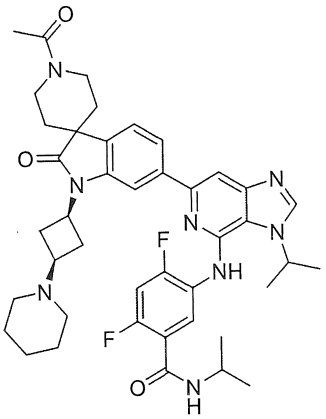
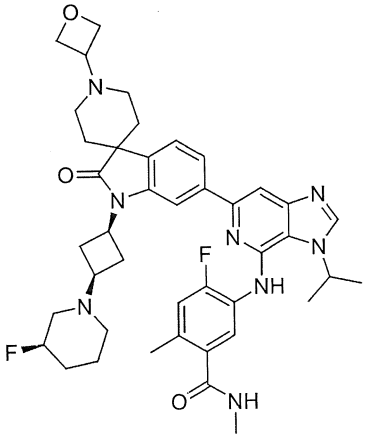
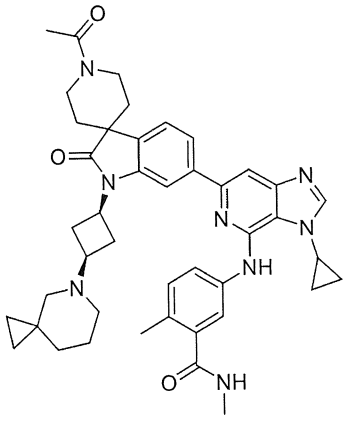
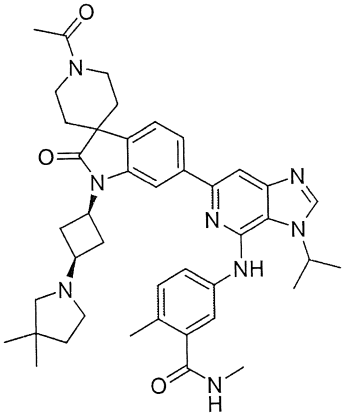

,

,

,

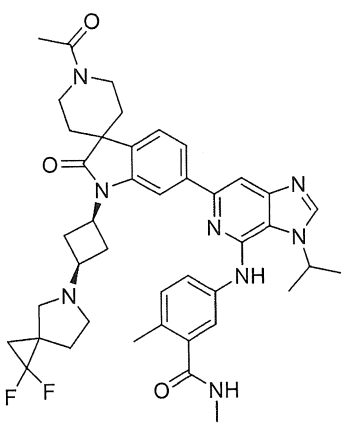
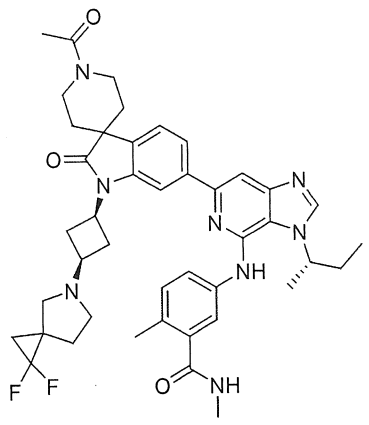
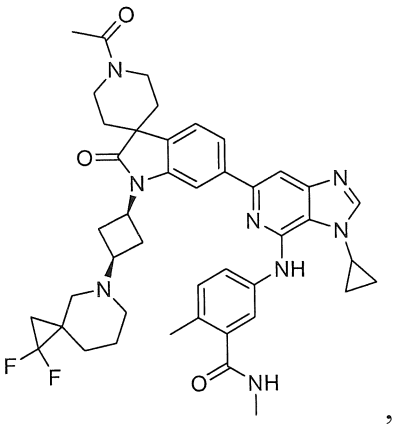
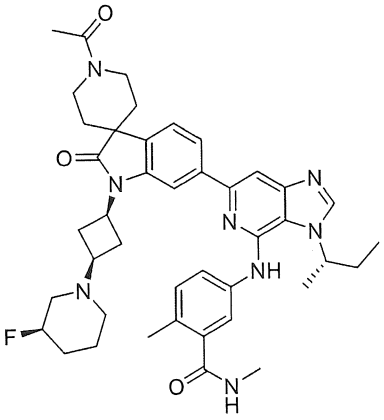
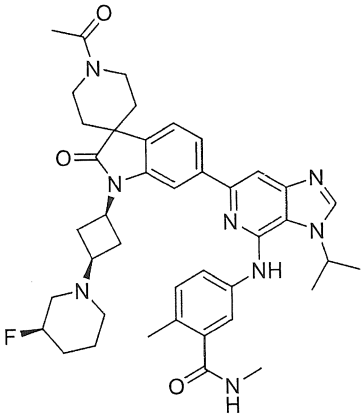
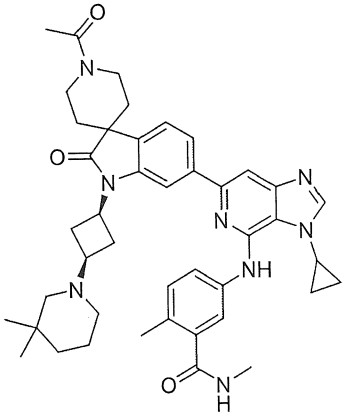
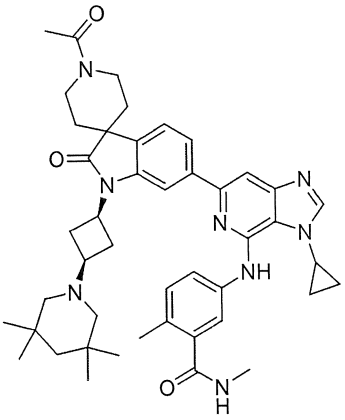
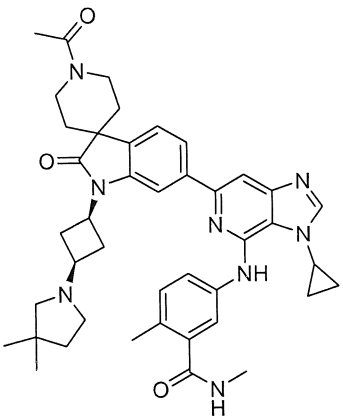
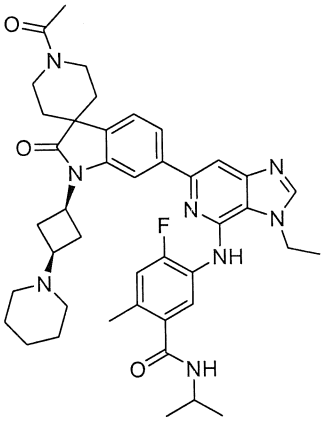
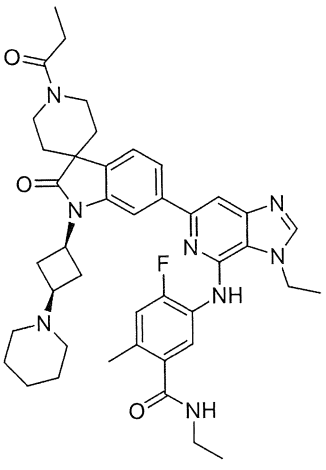
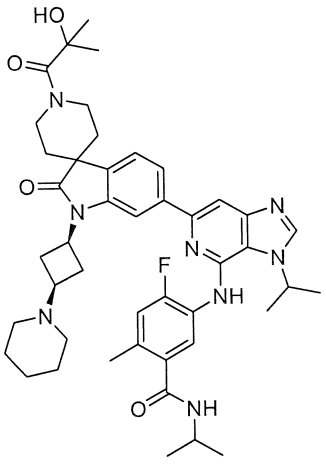
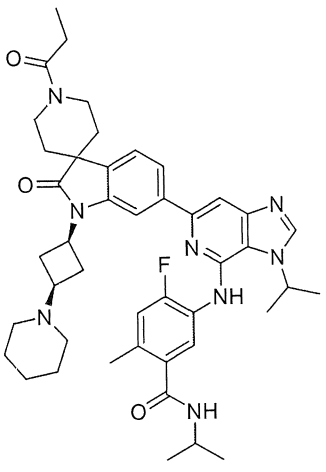

,

,

,

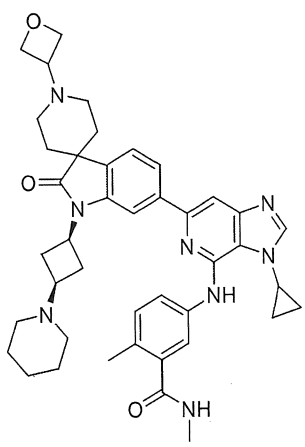
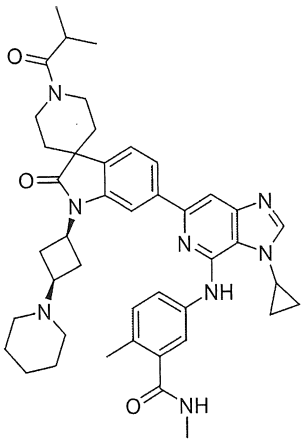
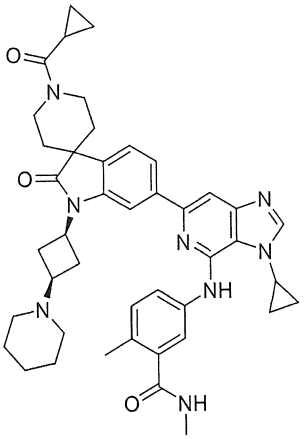
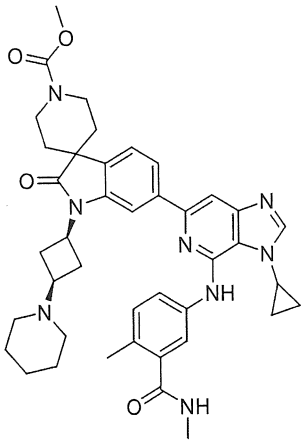
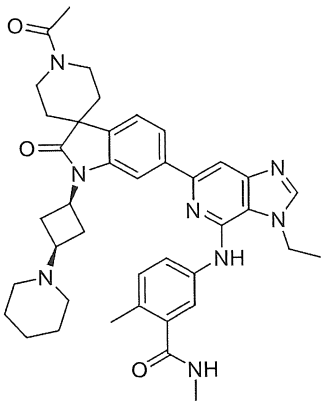
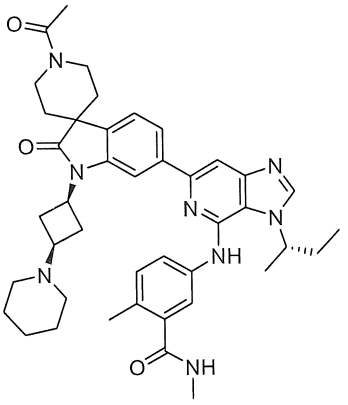
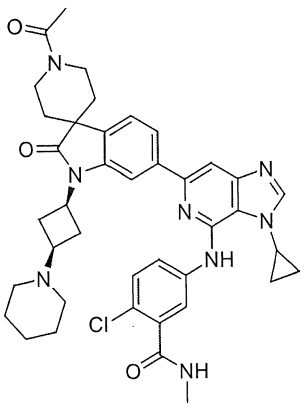
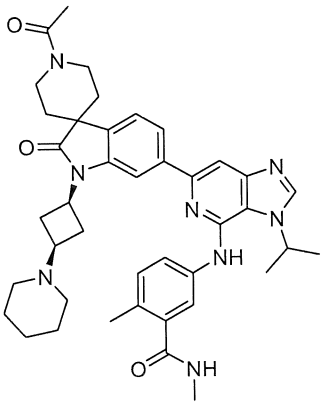
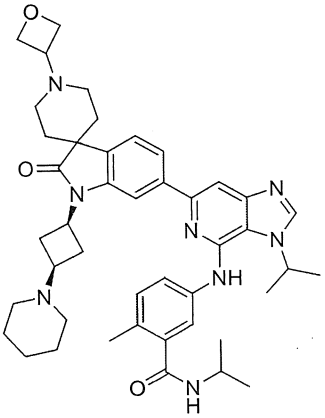
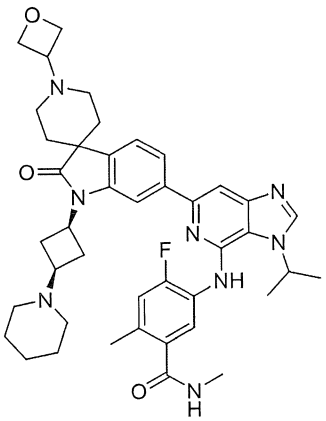
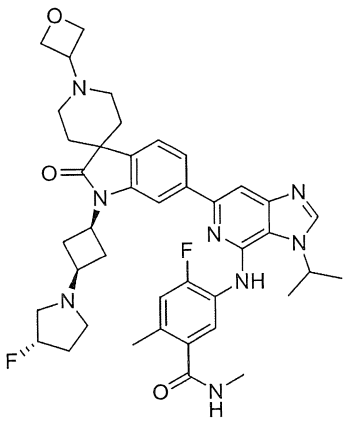
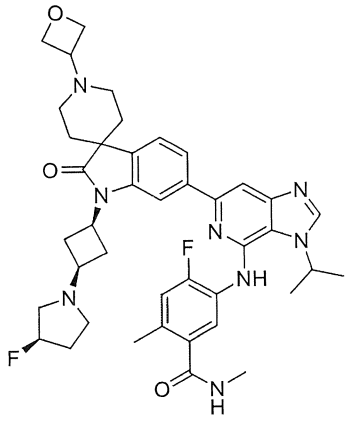

,

,

,

,

,

,

,

,

,

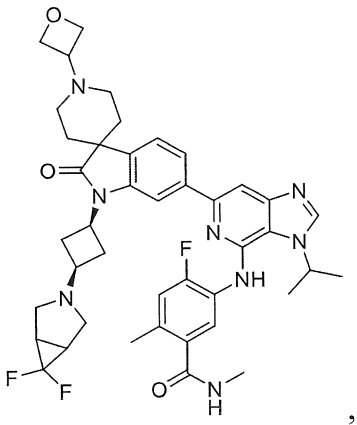
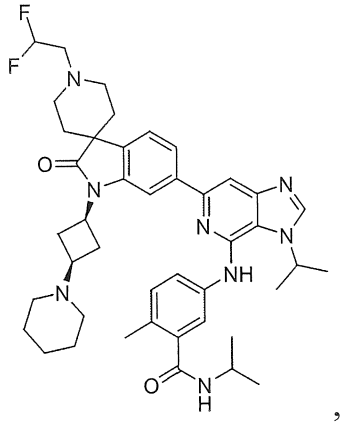

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

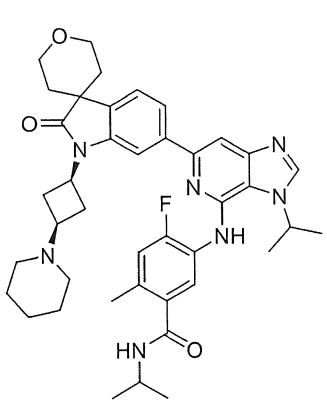
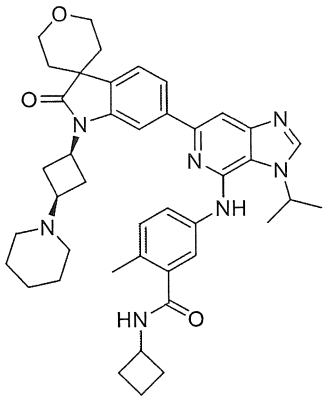
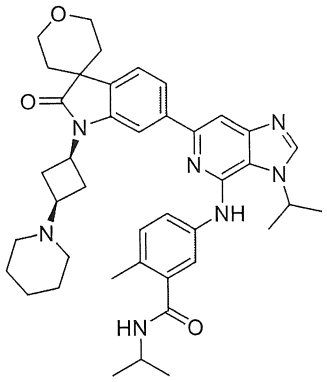
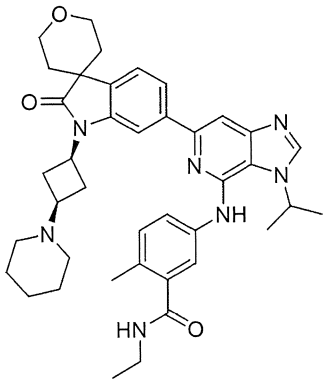
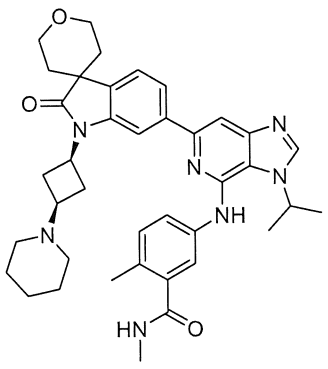
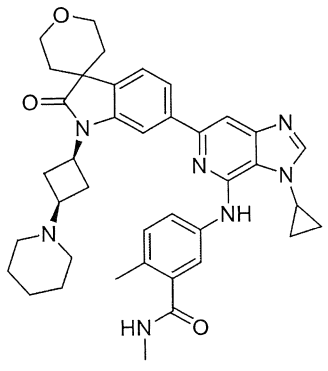

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

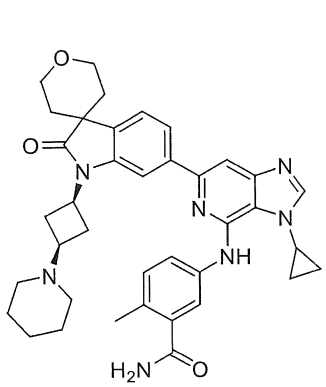
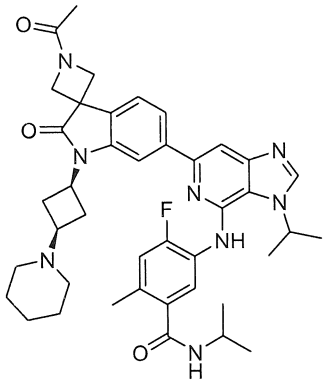
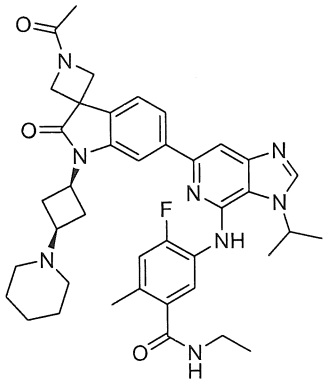
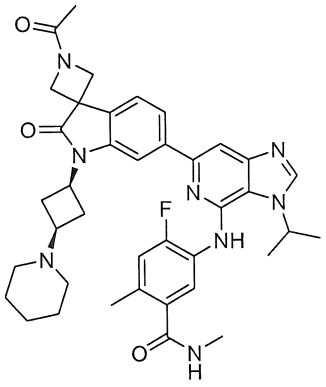
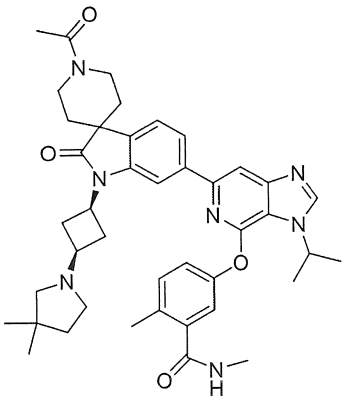
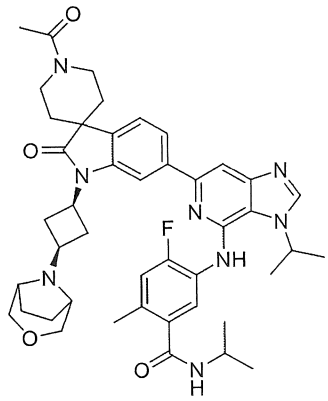
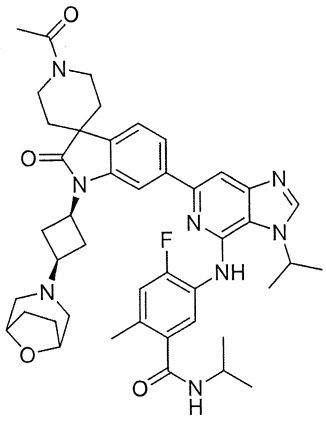
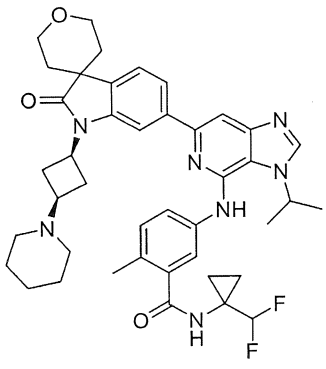
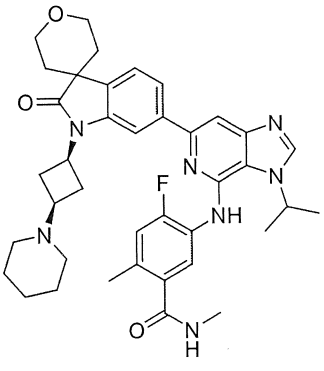

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


, và

,

hoặc muối dược dụng của nó.

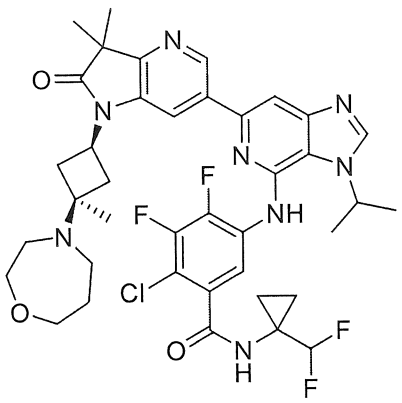
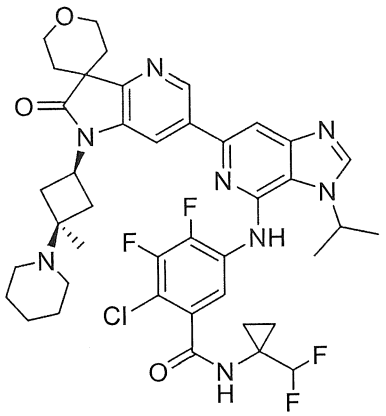
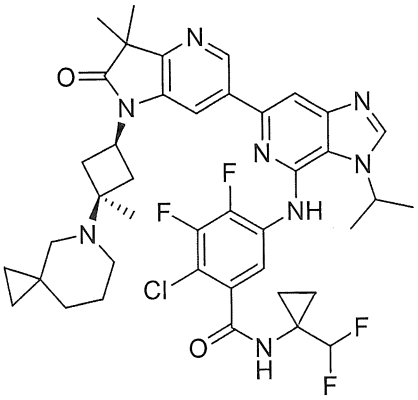
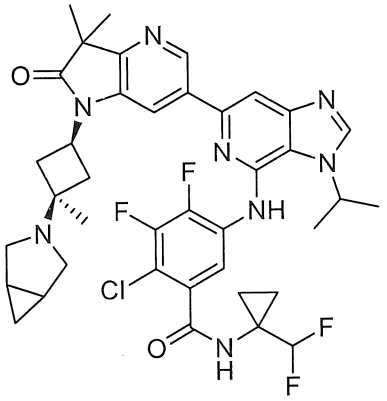
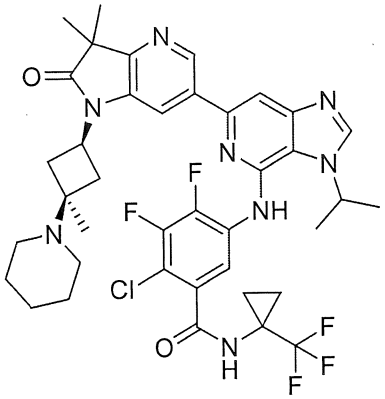
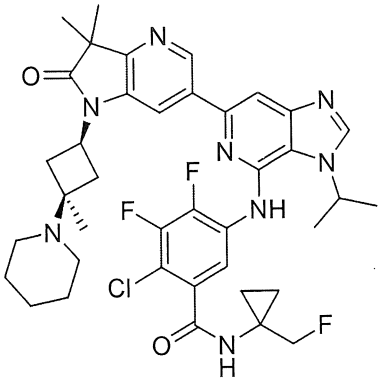
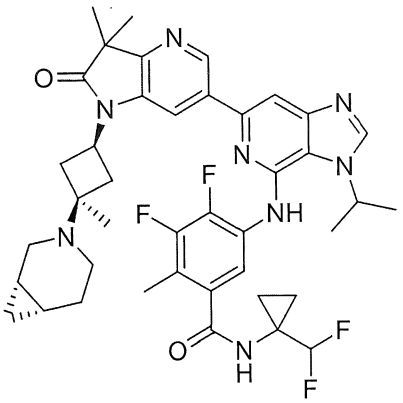
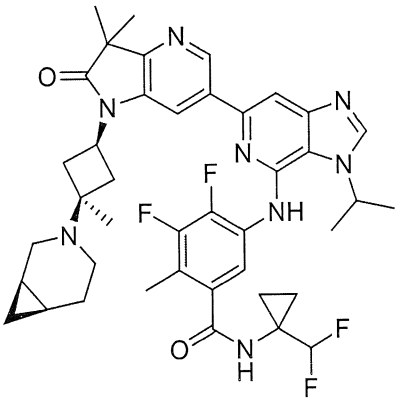
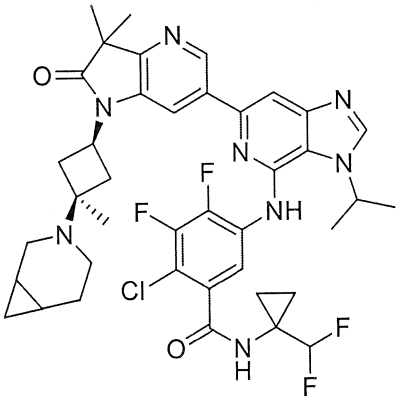
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, III, hoặc IV, hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

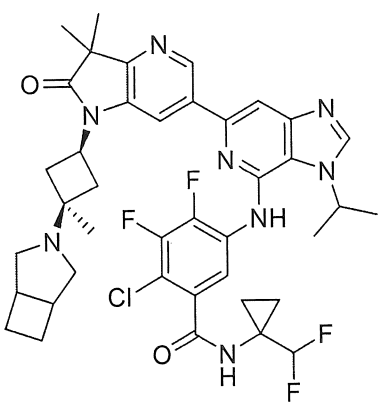
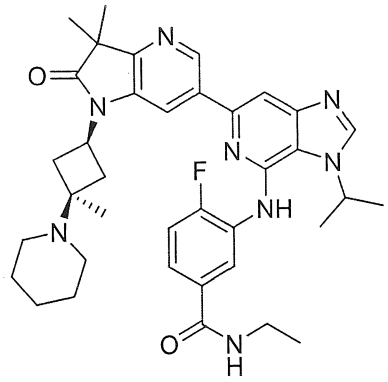
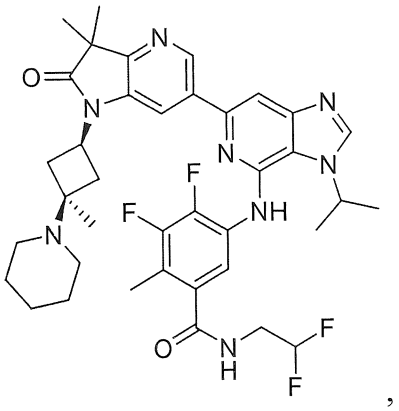
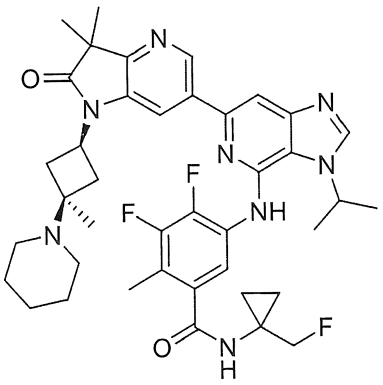
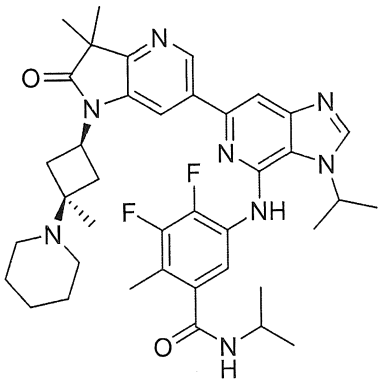
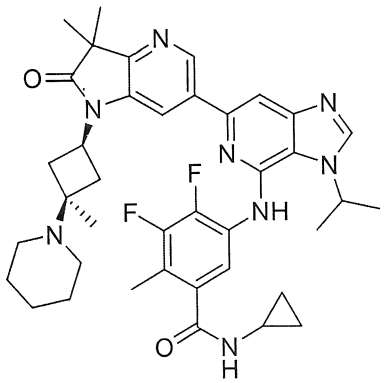
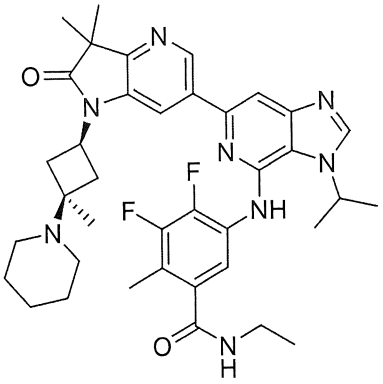
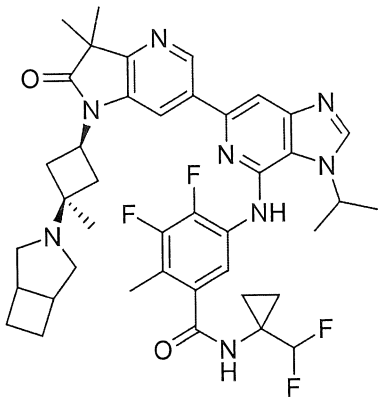
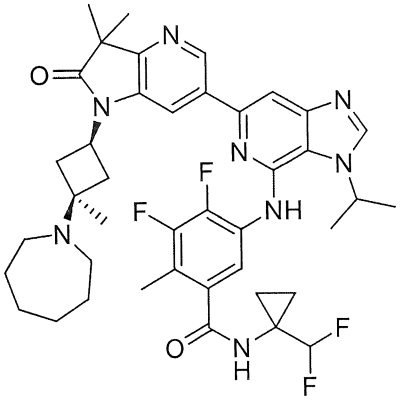
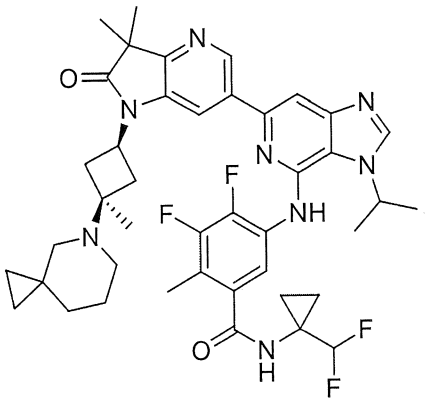
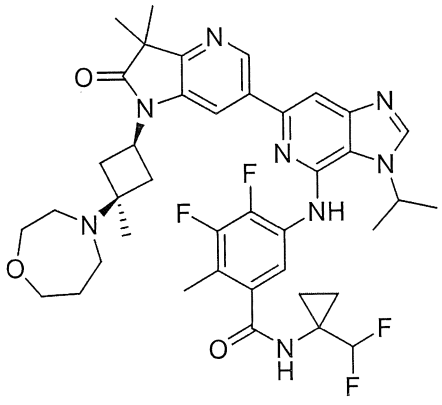

,

,

,

,

,

,

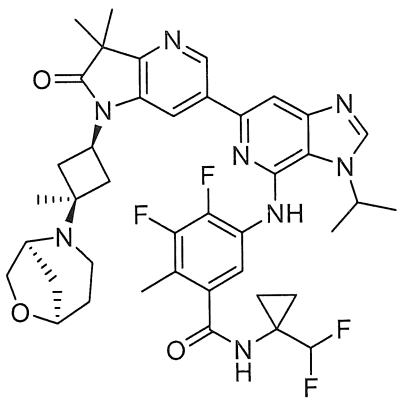
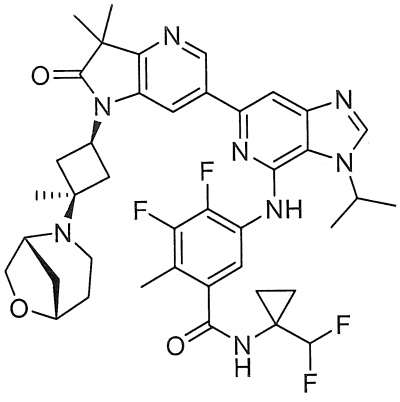
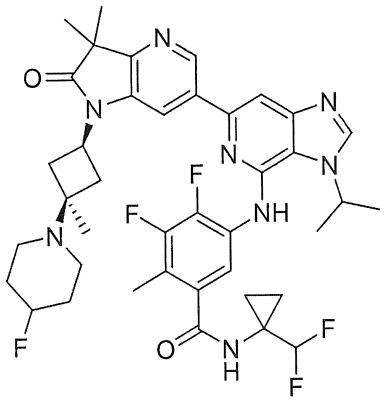
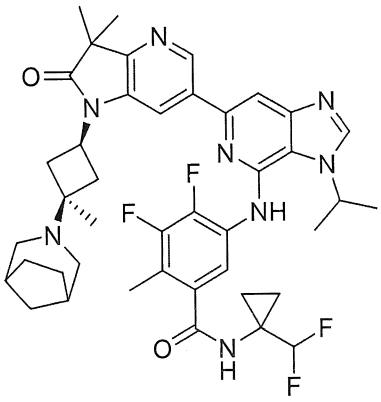
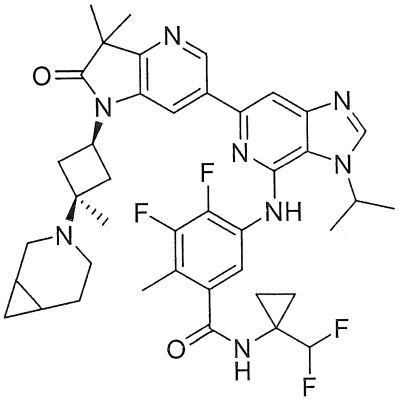
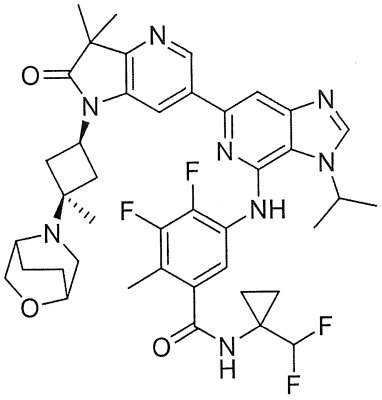
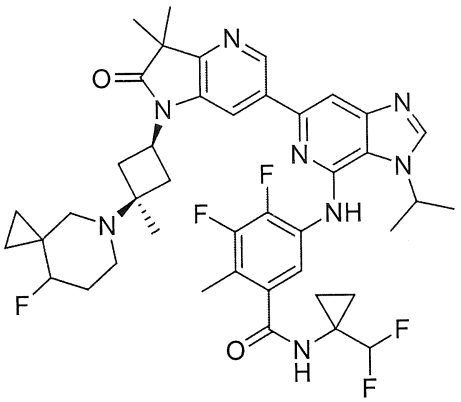
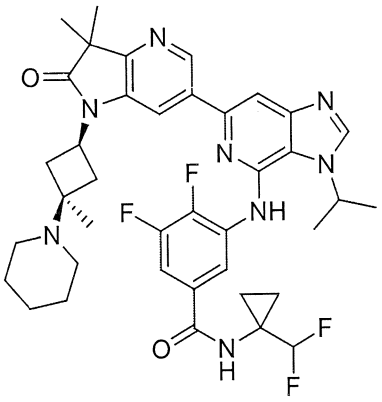
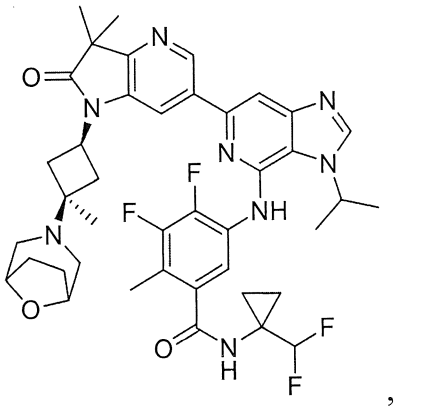

,

,

,

,

,

,

,

, và

,

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, hoặc IIIa, hợp chất là:

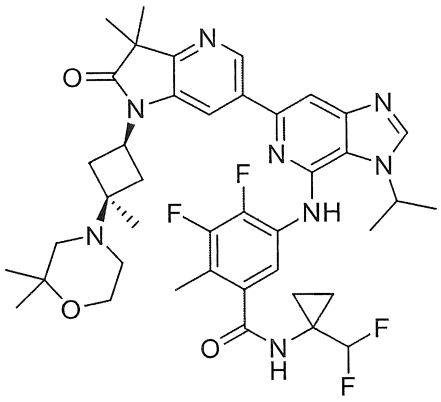
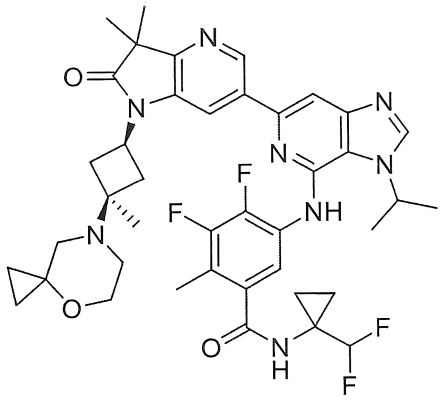
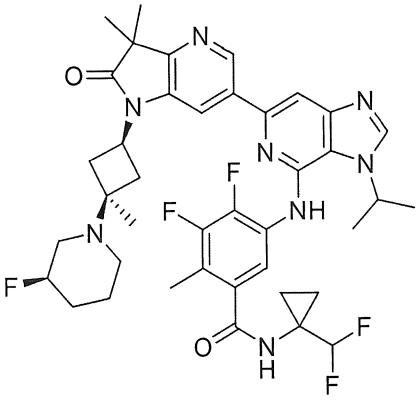
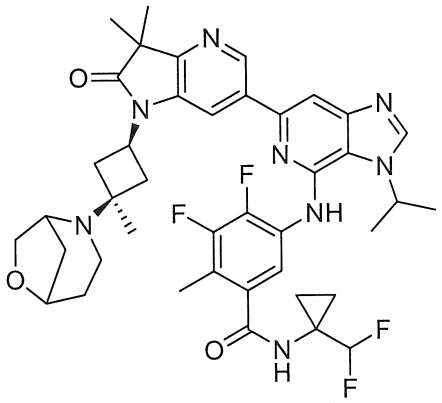
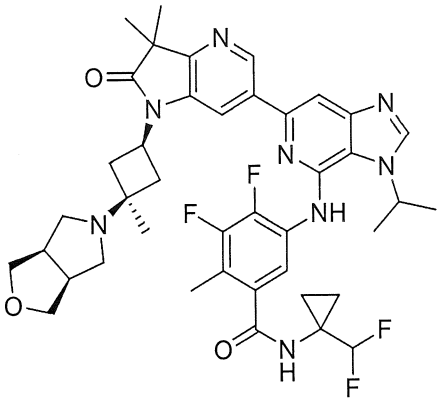
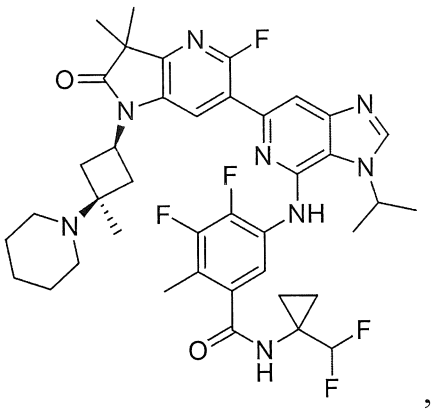
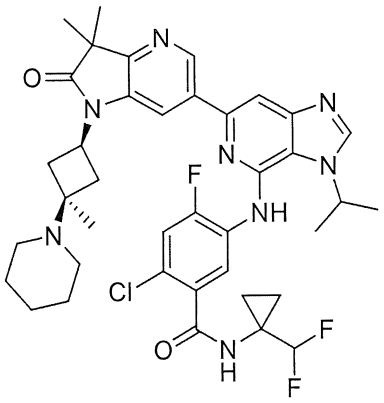
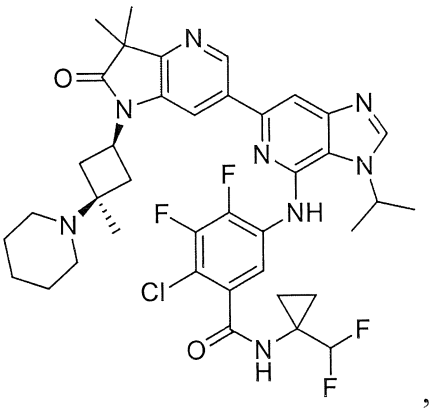

,

,

,

,

,

,

,

,

,

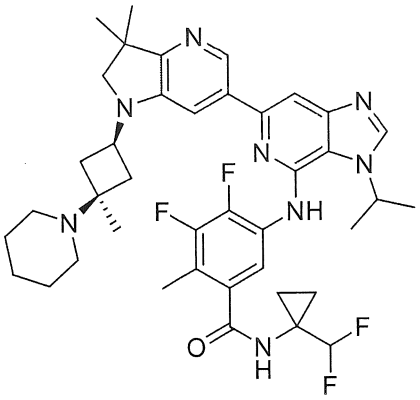
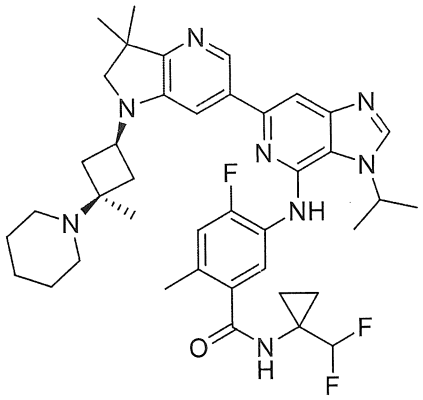
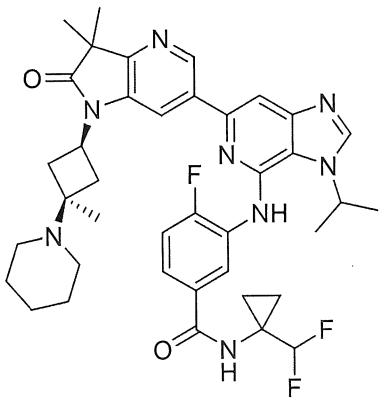
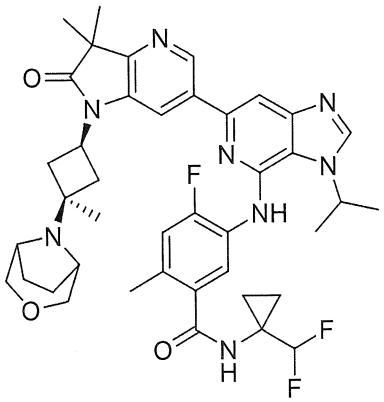
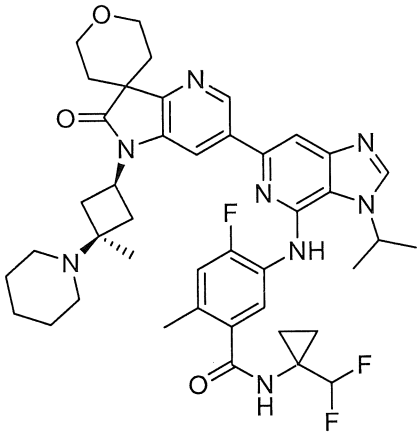
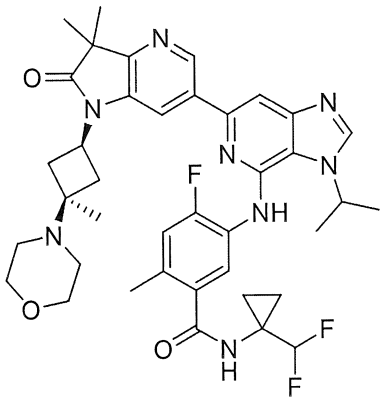
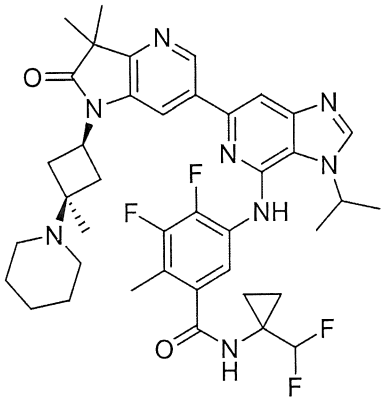
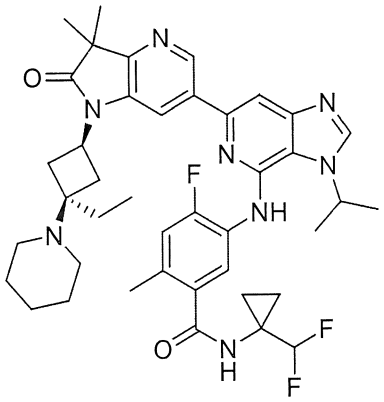
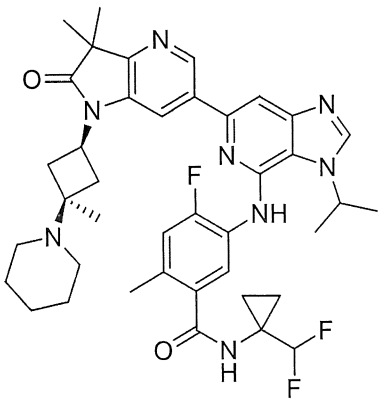

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

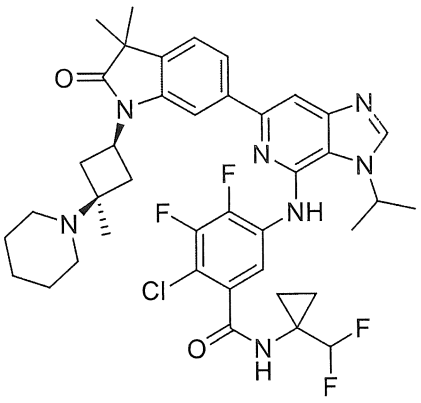
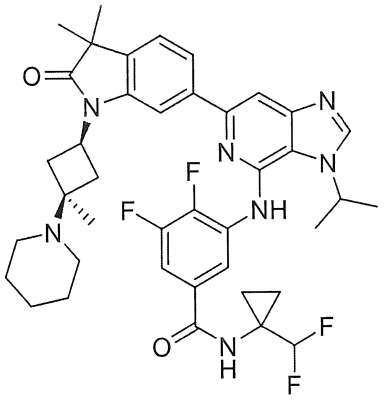
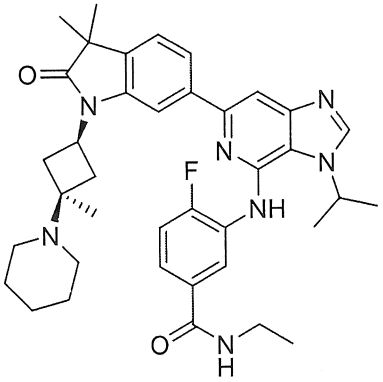
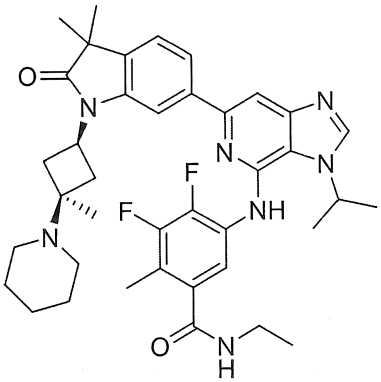
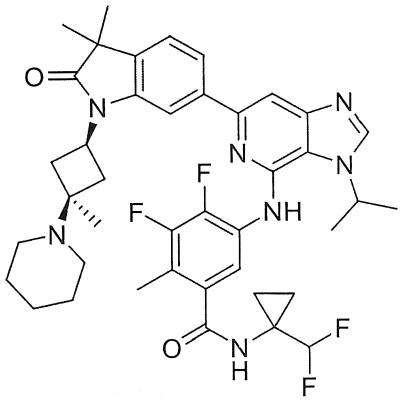
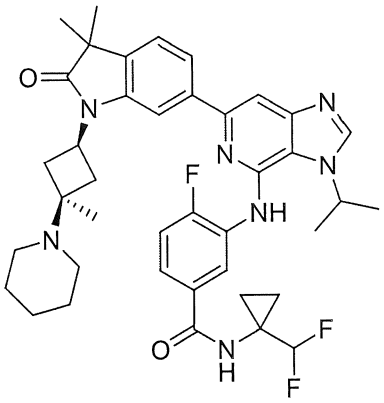
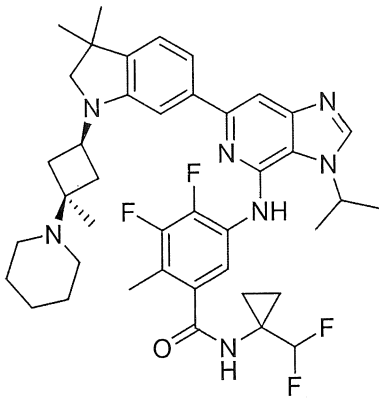
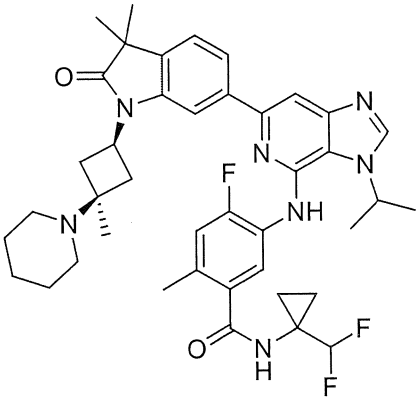
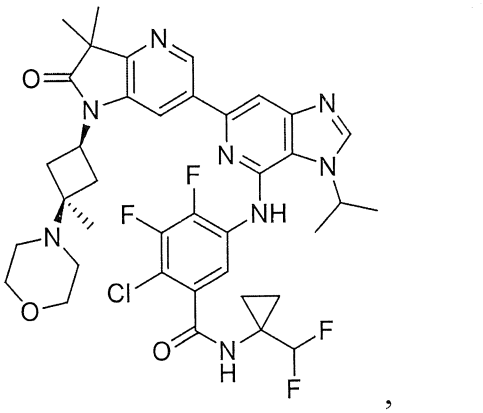

,

,

,

,

,

,

,

,

,

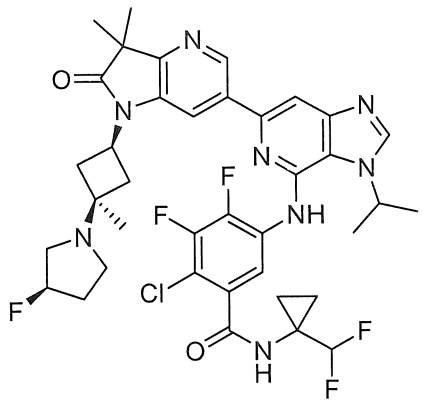
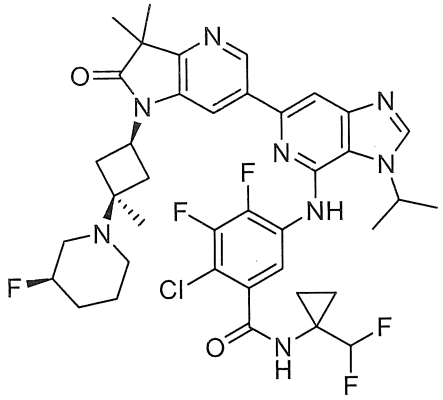
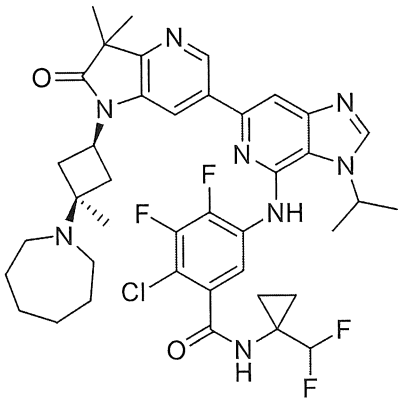
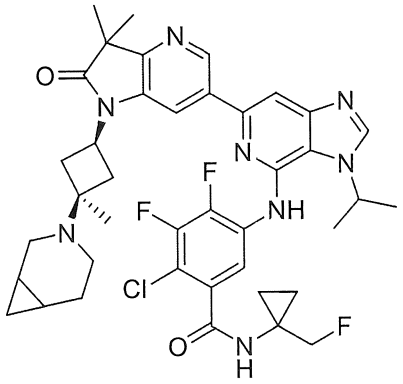
,

,

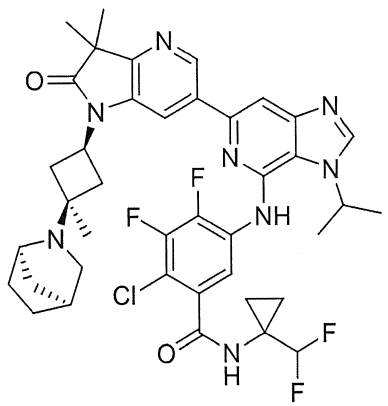
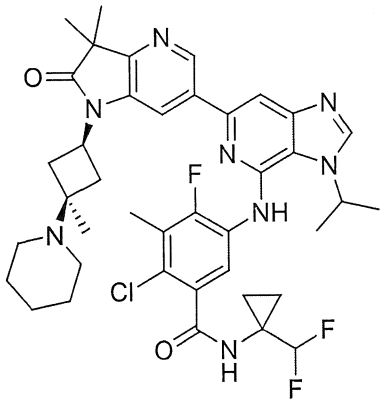
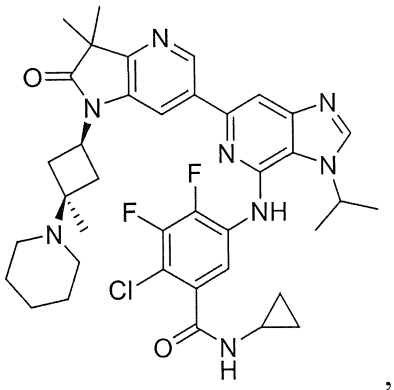
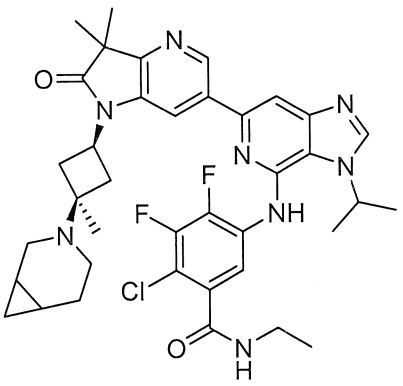
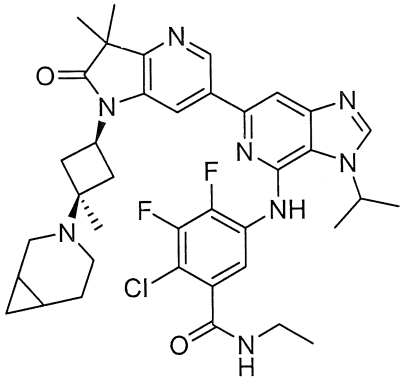

,

,

,

,

,

,

,

,

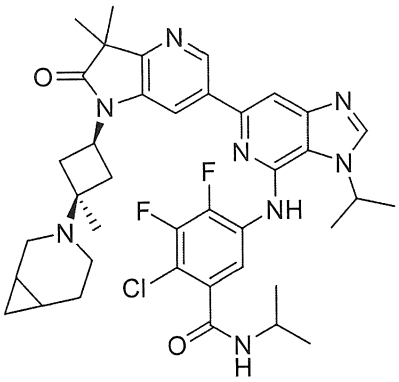
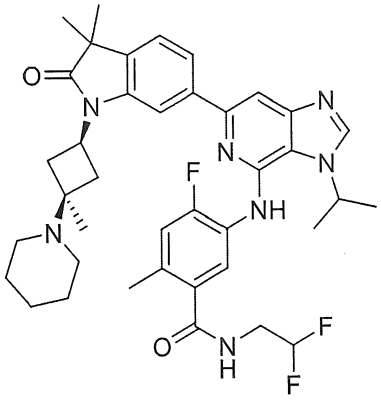
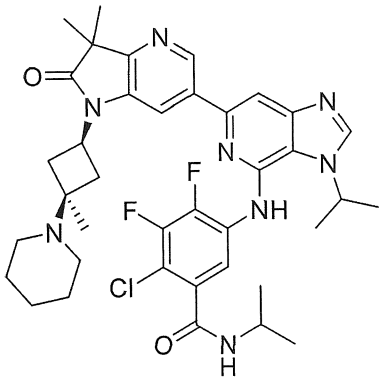
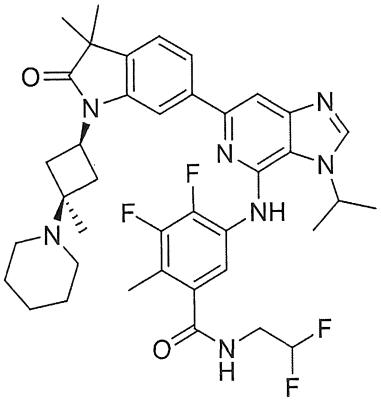
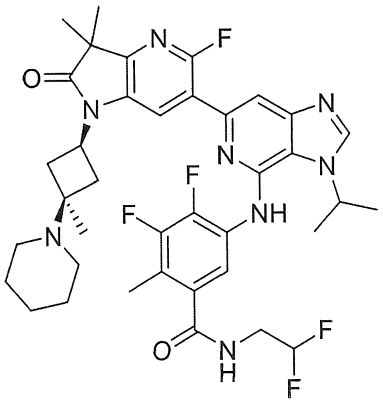
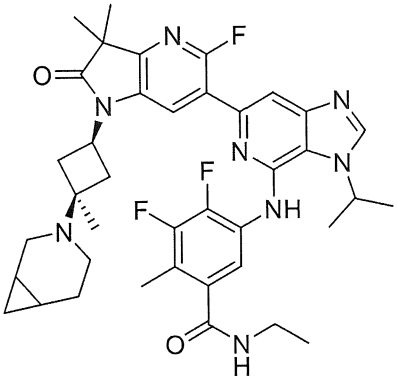
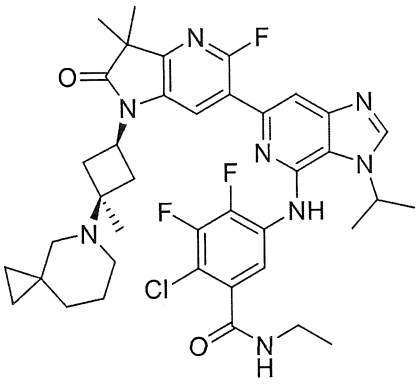
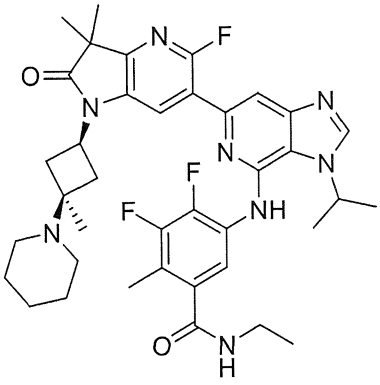
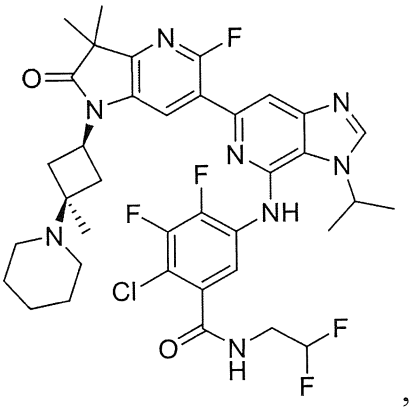

,

,

,

,

,

,

,

,

,

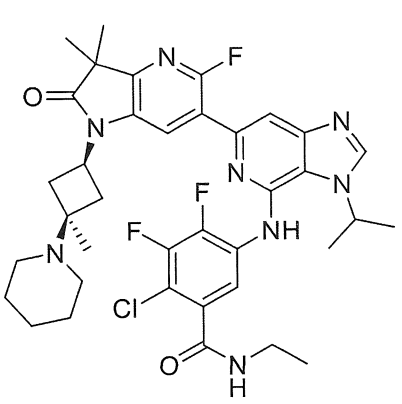
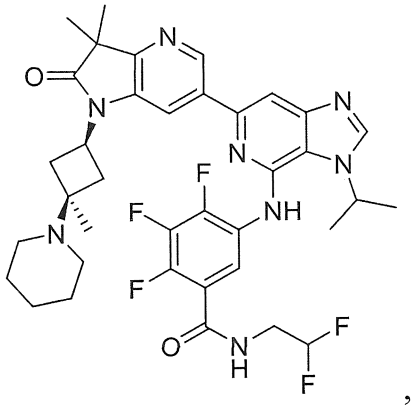
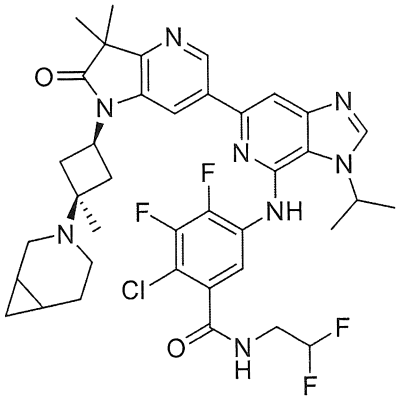
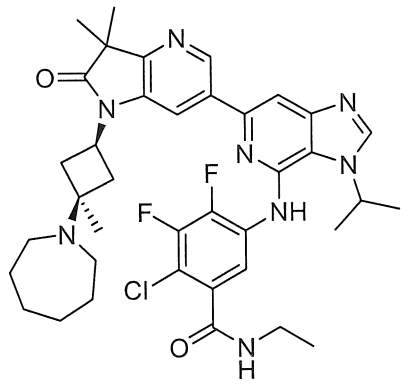
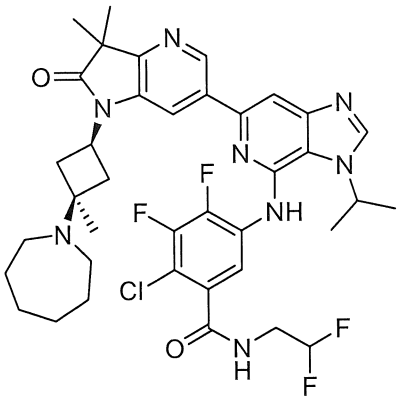
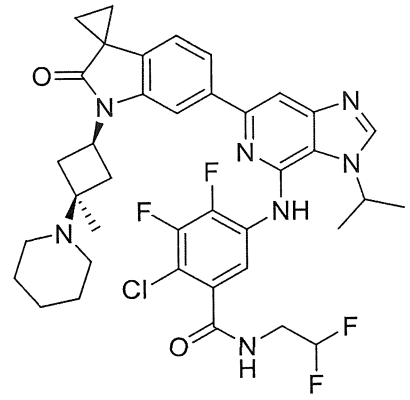
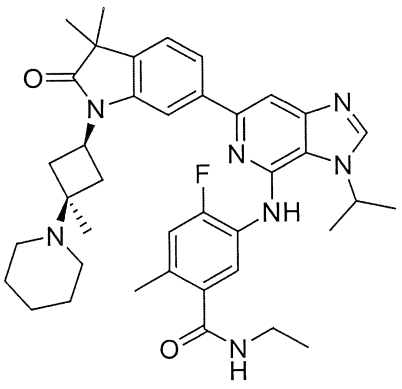
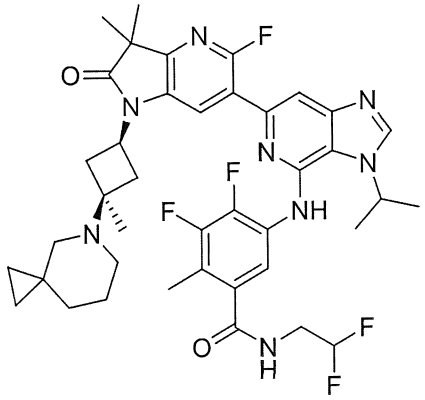

,

,

,

,

,

,

,

,

,

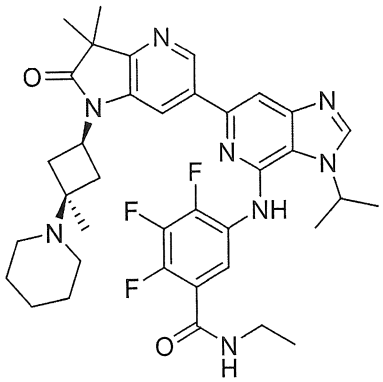
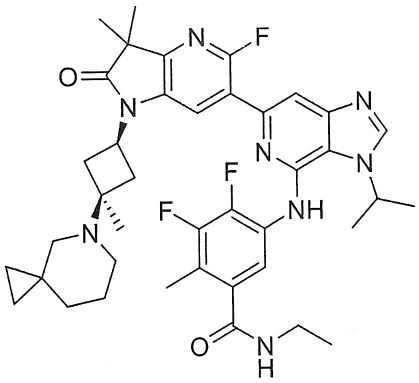
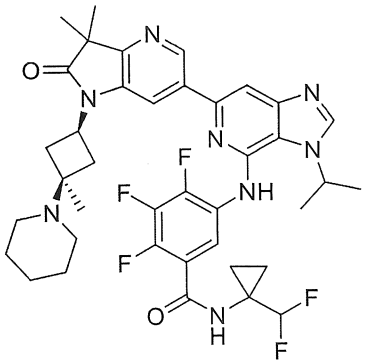
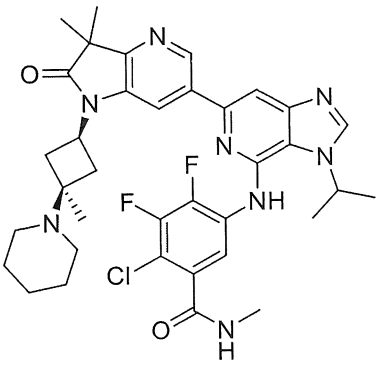
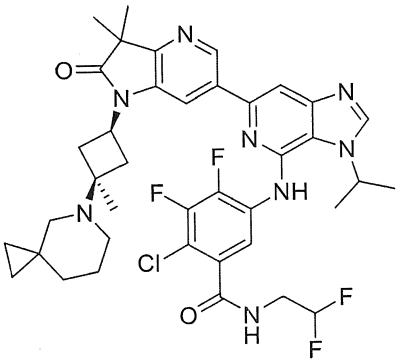
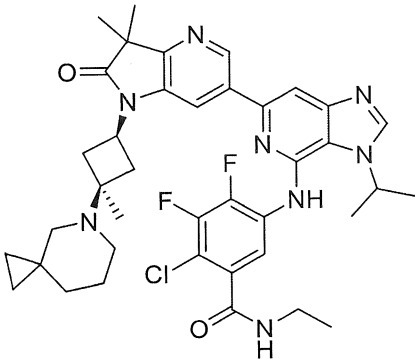
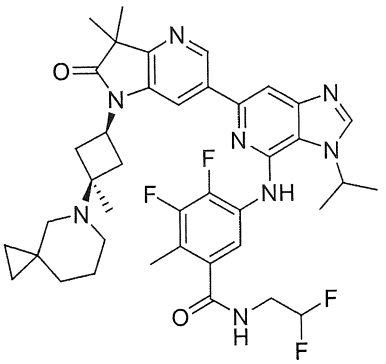
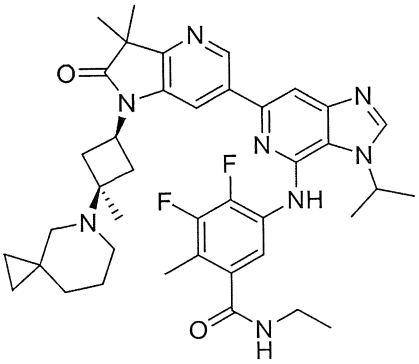
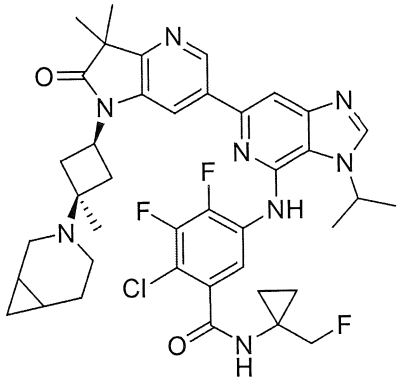

,

,

, hoặc

, hoặc muối dược dụng của nó.

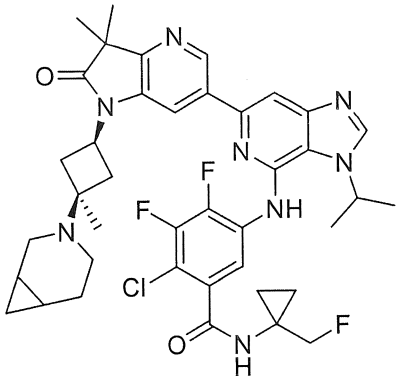
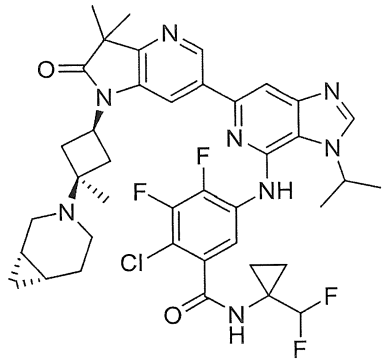
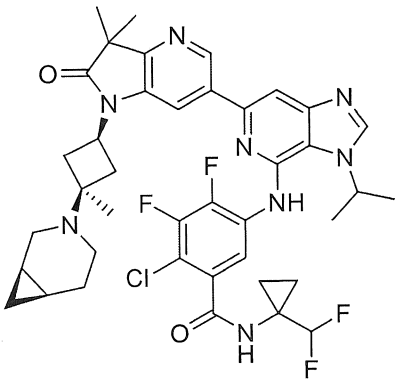
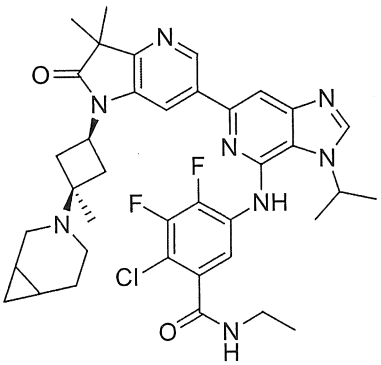
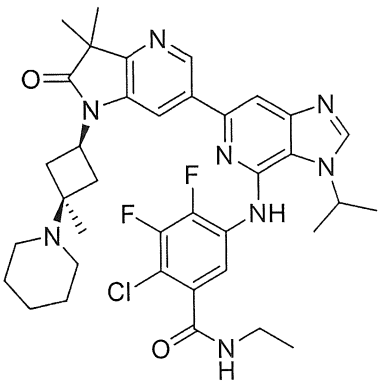
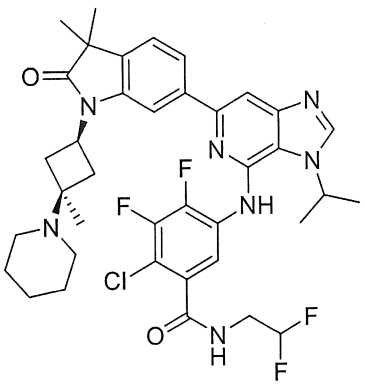
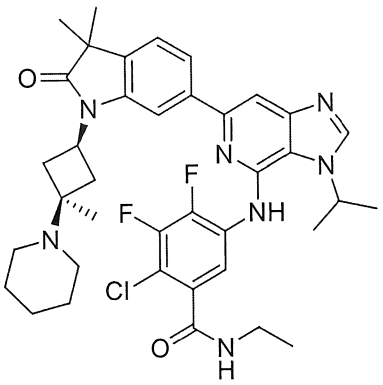
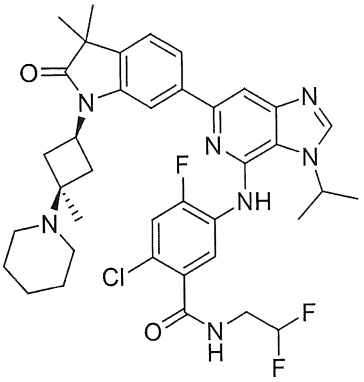
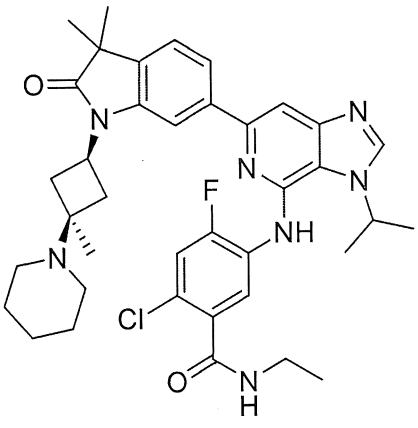
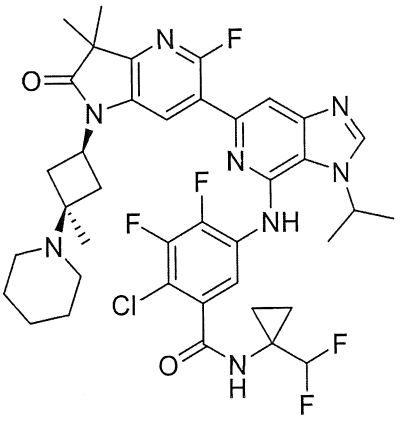
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, hoặc IIIa, hợp chất là:

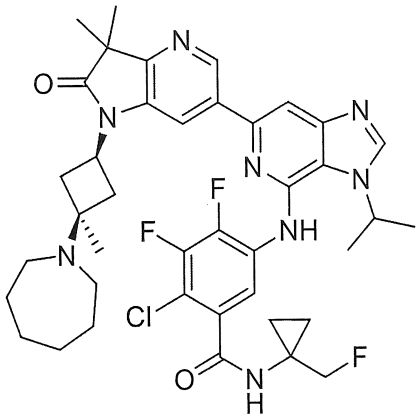
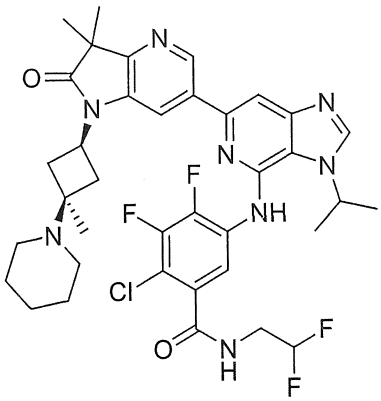
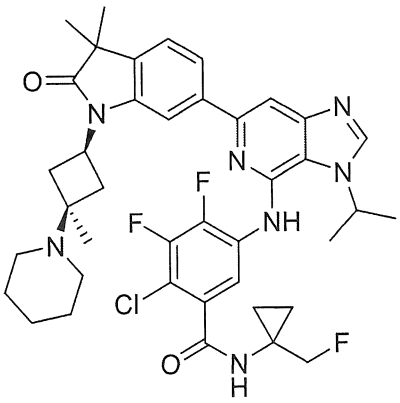
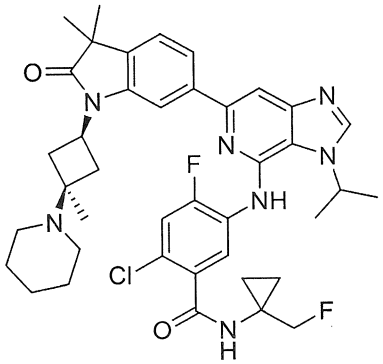
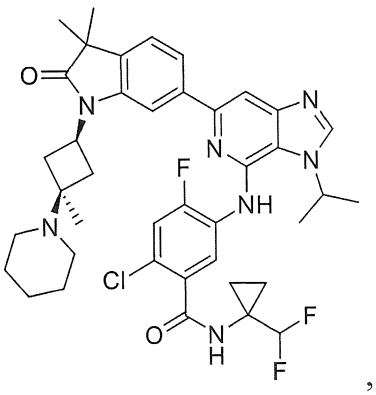
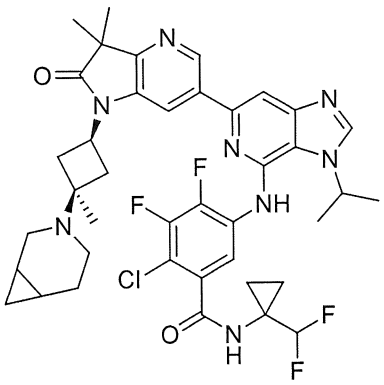
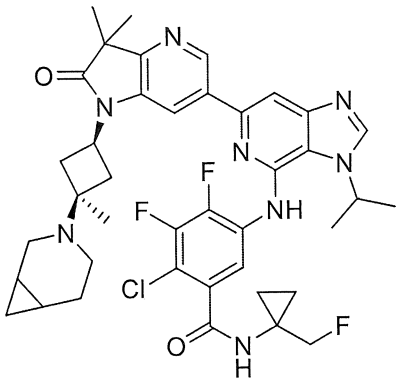
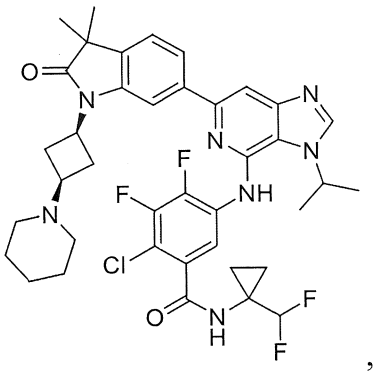

,

,

,

,

,

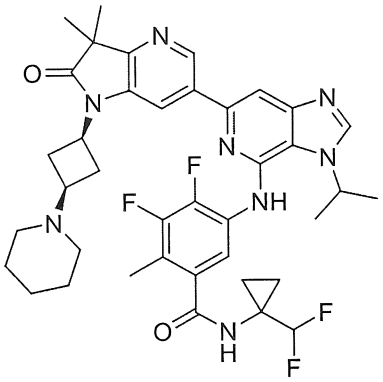
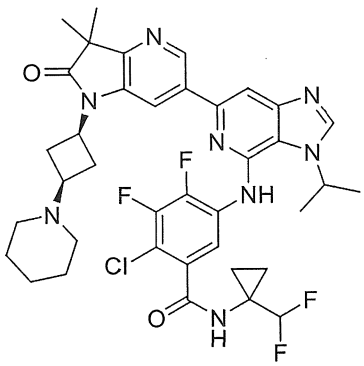
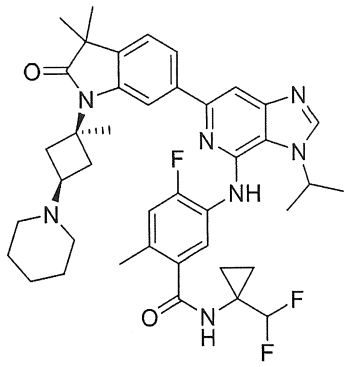
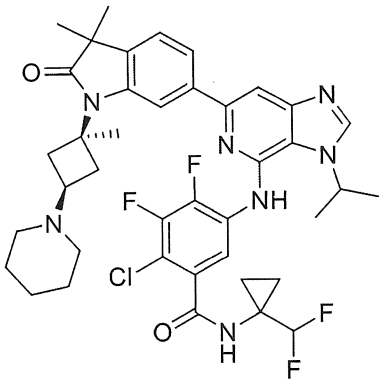
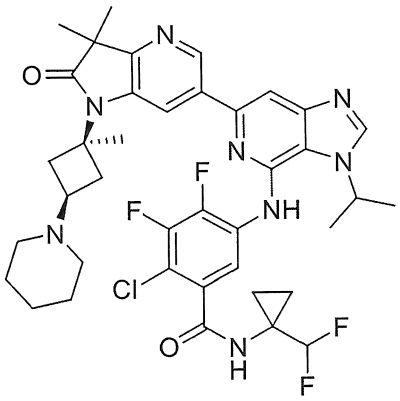

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

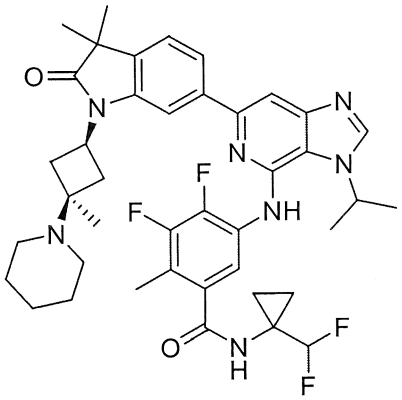

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

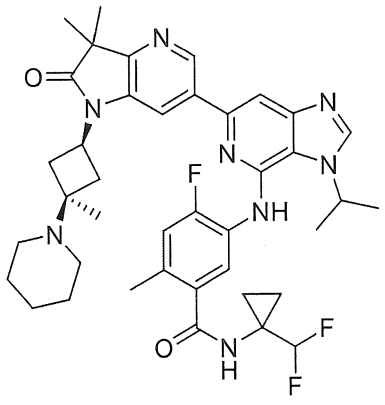

,

,

,

,


hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, hoặc IIIa, hợp chất là:

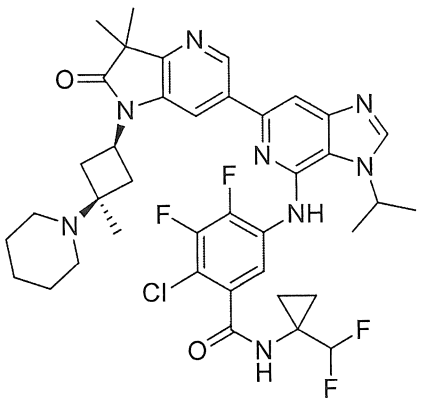

, hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, hoặc IIIa, hợp chất là:



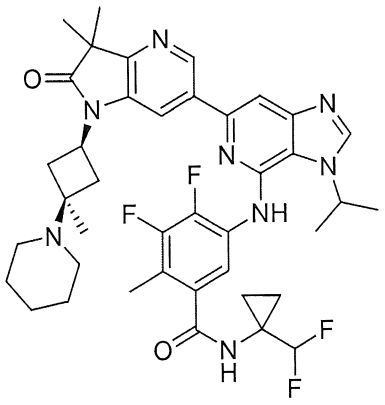
, hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, hoặc IIIa, hợp chất là:



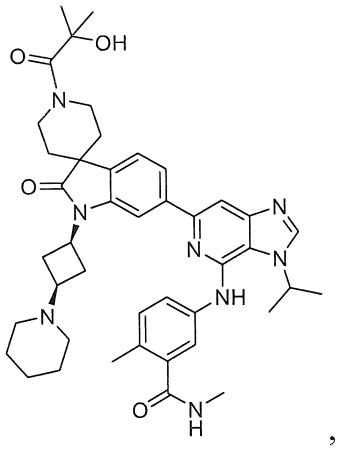
, hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, hoặc IIIa, hợp chất là:



, hoặc muối dược dụng của nó.

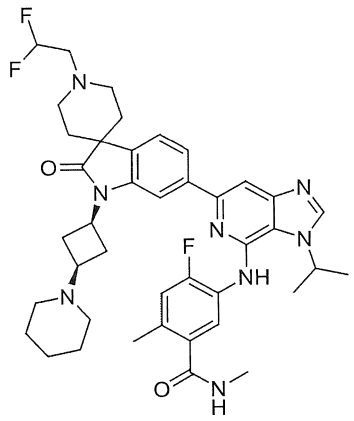
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, III, IV, hoặc VI, hợp chất là:



,

hoặc muối dược dụng của nó.

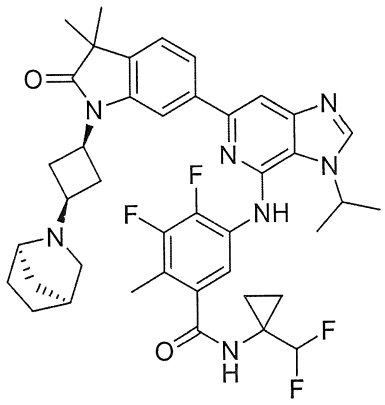
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, III, IV, hoặc VI, hợp chất là:



,

hoặc muối dược dụng của nó.

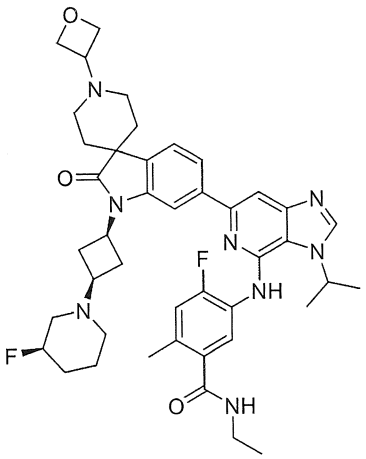
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, III, hoặc IV, hợp chất là:



,

hoặc muối dược dụng của nó.

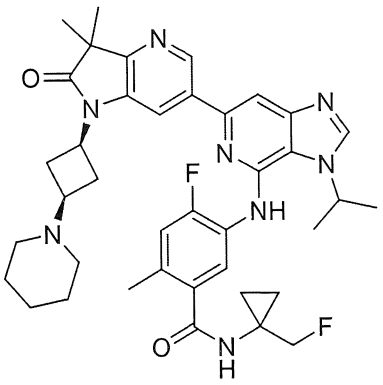
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, III, IV, hoặc VI, hợp chất là:



,

hoặc muối dược dụng của nó.

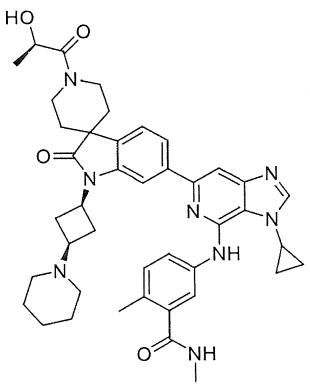
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, III, hoặc IV, hợp chất là:



,

hoặc muối dược dụng của nó.

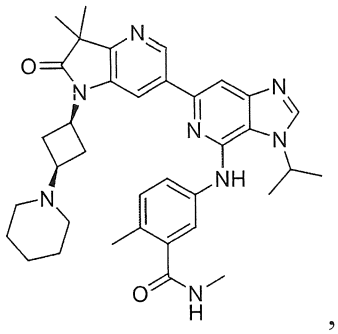
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, III, IV, hoặc VI, hợp chất là:



,

hoặc muối dược dụng của nó.

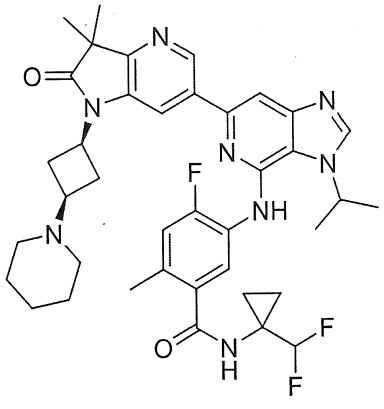
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, III, hoặc IV, hợp chất là:



,

hoặc muối dược dụng của nó.

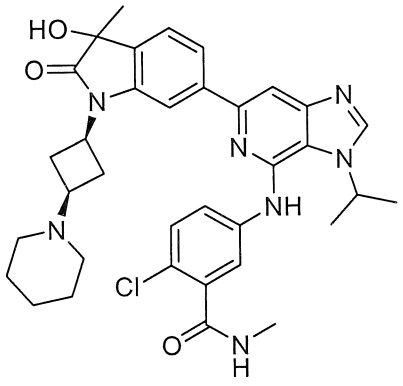
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, III, hoặc IV, hợp chất là:



,

hoặc muối dược dụng của nó.

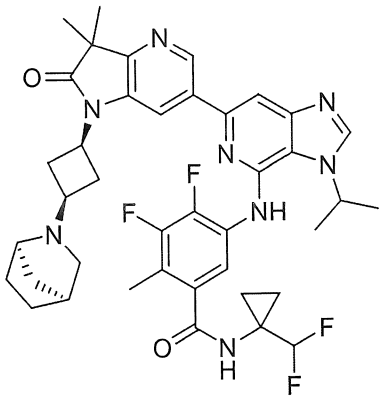
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, III, hoặc IV, hợp chất là:



,

hoặc muối dược dụng của nó.

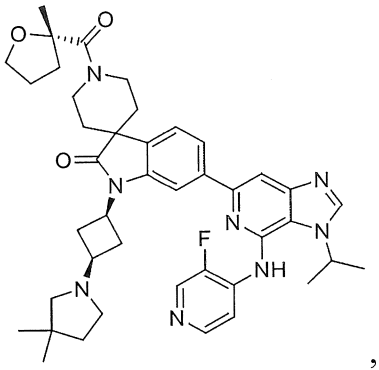
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, III, hoặc IV, hợp chất là:



,

hoặc muối dược dụng của nó.

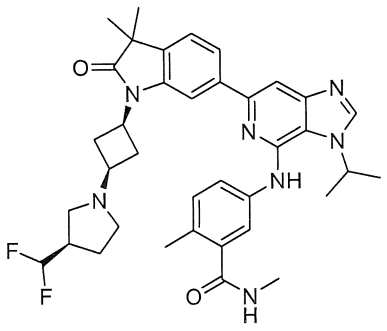
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, III, IV, hoặc VI, hợp chất là:



,

hoặc muối dược dụng của nó.

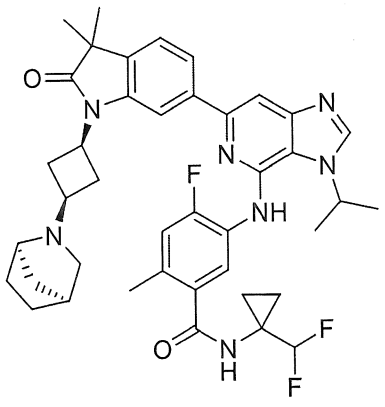
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, III, hoặc IV, hợp chất là:



,

hoặc muối dược dụng của nó.

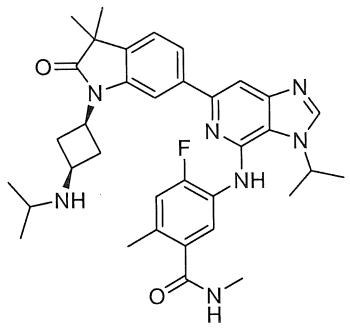
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, III, hoặc IV, hợp chất là:



,

hoặc muối dược dụng của nó.

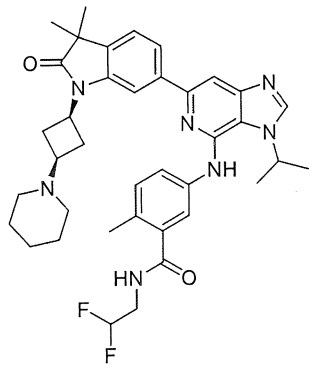
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, III, hoặc IV, hợp chất là:



,

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, II, IIa, III, hoặc IV, hợp chất là:

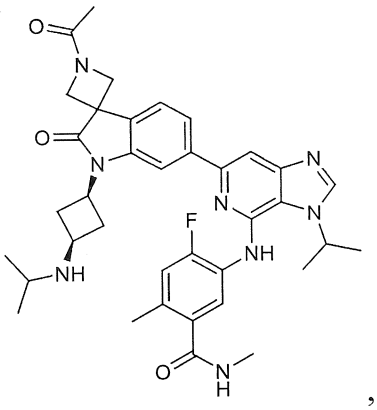


,

hoặc muối dược dụng của nó.

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

chất là:



,

hoặc muối dược dụng của nó.

III. Chế phẩm và bộ kit

Các hợp chất sáng chế đề cập đến thường được sử dụng ở dạng của dược phẩm. Do đó, sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm bao gồm một hoặc nhiều các hợp chất được đề cập ở đây hoặc chất đồng phân, muối dược dụng, hoặc hỗn hợp của nó và một hoặc nhiều tá dược lỏng dược dụng được chọn từ chất mang, chất phụ trợ và tá dược. Các hợp chất được đề cập ở đây có thể là thành phần có hoạt tính thực hoặc một thành phần có hoạt tính của dược phẩm. Tá dược lỏng dược dụng thích hợp có thể bao gồm, ví dụ, chất pha loãng chất rắn trơ và chất độn, chất pha loãng, bao gồm dung dịch nước vô trùng và các hữu cơ dung môi khác nhau, chất tăng cường thẩm thấu, chất hòa tan và chất phụ trợ. Các chế phẩm này được điều chế ở cách thức đã biết rõ trong lĩnh vực dược. Xem, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985); và Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến dược phẩm bao gồm hợp chất được đề cập ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc), hoặc muối dược dụng của nó, và tá dược hoặc chất mang dược dụng. Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất được đề cập ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, và tá dược hoặc chất mang dược dụng.

Theo một số phương án, dược phẩm được đề cập ở đây cũng bao gồm một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, bốn, một hoặc hai, một đến ba, hoặc một đến bốn) tác nhân

trị liệu bổ sung, hoặc muối dược dụng của nó. Theo một số phương án, dược phẩm cũng bao gồm lượng hữu hiệu để điều trị của một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, bốn, một hoặc hai, một đến ba, hoặc một đến bốn) tác nhân trị liệu bổ sung, hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung bao gồm chất điều trị cho nhiễm virut viêm gan B (HBV), nhiễm virut suy giảm miễn dịch ở người (HIV), ung thư, hoặc bệnh siêu tăng sinh. Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung bao gồm chất ức chế PD1 và/hoặc chất ức chế PDL1. Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung điều trị đối với lây nhiễm HBV bao gồm chất ức chế PDL1 và/hoặc chất ức chế PDL1. Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung điều trị đối với ung thư hoặc bệnh siêu tăng sinh bao gồm chất ức chế PD1 và/hoặc chất ức chế PDL1.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung bao gồm chất điều trị cho lây nhiễm HBV. Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm: adefovir (Hepsera®), tenofovir disoproxil fumarat + emtrixitabin (Truvada®), tenofovir disoproxil fumarat (Viread®), entecavir (Baraclude®), lamivudin (Epivir-HBV®), tenofovir alafenamit, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, telbivudin (Tyzeka®), Clevudine®, emtrixitabin (Emtriva®), peginterferon alfa-2b (PEG-Intron®), Multiferon®, interferon alpha 1b (Hapgen®), interferon alpha-2b (Intron A®), interferon alpha-2a pegyl hóa (Pegasys®), interferon alfa-n1 (Humoferon®), ribavirin, interferon beta-1a (Avmộtx®), Bioferon, Ingaron, Inmutag (Inferon), Algeron, Roferon-A, Oligotit, Zutectra, Shaferon, interferon alfa-2b (Axxo), Alfaferon, interferon alfa-2b, Feron, interferon-alpha 2 (CJ), Bevac, Laferonum, Vipeg, Blauferon-B, Blauferon-A, Intermax Alpha, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, peginterferon alfa-2b, Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferon alfa-2b, Anterferon, Shanferon, MOR-22, interleukin-2 (IL-2), interleukin-2 ở người tái tổ hợp (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, Intefen, Sinogen, Fukangtai, Alloferon và celmoleukin, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung bao gồm chất điều trị cho lây nhiễm HIV. Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm: 4′-etynyl-2-flo-2′-deoxyadenosin, bictegravir hoặc muối dược dụng của nó, abacavir sulfat, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, tenofovir alafenamit, tenofovir alafenamit hemifumarat, emtrixitabin, và lamivudin, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung bao gồm chất ức chế PD1 và/hoặc chất ức chế PDL1. Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm: nivolumab, lambrolizumab, pembrolizumab, pidilizumab, PDR001, TSR-001, atezolizumab, durvalumab, hoặc avelumab, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung bao gồm chất điều trị cho ung thư hoặc bệnh siêu tăng sinh. Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm: rituxan, doxorubixin, gemxitabin, pidilizumab, TSR-042, BMS-986016, ruxolitinib, N-(xyanometyl)-4-[2-(4-morpholinoanilino)pyrimidin-4-yl]benzamit, XL147, BKM120, GDC-0941, BAY80-6946, PX-866, CH5132799, XL756, BEZ235, và GDC-0980, wortmannin, LY294002, PI3K II, TGR-1202, AMG-319, GSK2269557, X-339, X-414, RP5090, KAR4141, XL499, OXY111A, IPI-145, IPI-443, GSK2636771, BAY 10824391, buparlisib, BYL719, RG7604, MLN1117, WX-037, AEZS-129, PA799, ZSTK474, AS252424, TGX221, TG100115, IC87114, IPI-549, INCB050465, (S)-2-(1-((9H-purin-6-yl)amino)propyl)-5-flo-3-phenylquinazolin-4(3H)-on, (S)-2-(1-((9H-purin-6-yl)amino)etyl)-6-flo-3-phenylquinazolin-4(3H)-on, (S)-2-(1-((9H-purin-6-yl)amino)etyl)-3-(2,6-diflophenyl)quinazolin-4(3H)-on, (S)-4-amino-6-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrimidin-5-cacbonitril, và ipilimumab, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm idelalisib, tirabrutinib, momelotinib, và entospletinib, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Dược phẩm có thể được sử dụng trong đơn liều hoặc đa liều. Dược phẩm có thể được dùng bằng các phương pháp khác nhau bao gồm, ví dụ, đường trực tràng, miệng, trong mũi và áp da. Theo một số phương án, dược phẩm có thể được dùng bằng cách tiêm trong động mạch, trong tĩnh mạch, trong màng bụng, ngoài ruột, trong cơ, dưới da, miệng, khu trú, hoặc như là xông.

Một cách thức sử dụng là ngoài ruột, ví dụ, bằng cách tiêm. Các dạng trong đó dược phẩm được mô tả ở đây có thể được kết hợp để sử dụng bằng cách tiêm bao gồm, ví dụ, hỗn dịch chứa nước hoặc dầu, hoặc nhũ tương, với dầu vừng, dầu ngô, dầu hạt bông, hoặc dầu lạc, cũng như cồn ngọt, manitol, dextroza, hoặc dung dịch nước vô trùng, và tá dược lỏng tương tự.

Sử dụng qua đường miệng có thể là đường khác để sử dụng các hợp chất được đề xuất ở đây. Việc sử dụng có thể thông qua, ví dụ, viên nang hoặc viên nén bao tan trong ruột. Trong việc tạo ra dược phẩm rằng bao gồm ít nhất một hợp chất được đề cập ở đây hoặc chất đồng phân, muối dược dụng, hoặc hỗn hợp của nó, thành phần có hoạt tính (như hợp chất được đề cập ở đây) thường được pha loãng bởi tá dược và/hoặc được bọc trong chất mang này có thể ở dạng của viên nang, gói, giấy hoặc vật chứa khác. Khi tá dược là chất pha loãng, nó có thể ở dạng của nguyên liệu rắn, bán rắn, hoặc lỏng, là tá dược lỏng, chất mang hoặc môi trường đối với thành phần có hoạt tính. Do đó, dược phẩm có thể là ở dạng của viên nén, viên thuốc, bột, viên ngậm hình thoi, gói, viên nhện, cồn ngọt, hỗn dịch, nhũ tương, dung dịch, xiro, sol khí (dưới dạng chất rắn hoặc trong môi trường lỏng), thuốc mỡ chứa, ví dụ, tối đa 10% khối lượng của hoạt chất, viên nang gelatin cứng và mềm, dung dịch tiêm được vô trùng, và bột đóng gói vô trùng.

Một vài ví dụ về tá dược thích hợp bao gồm lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, tinh bột, gôm acaxia, canxi phosphat, alginat, nhựa tragacan, gelatin, canxi silicat, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrolidon, xenluloza, nước vô trùng, xiro, và metyl xenluloza hoặc tổ hợp bất kỳ của nó. Dược phẩm có thể bao gồm bổ sung chất bôi trơn như talc, magie stearat, và dầu khoáng; chất làm ướt; chất tạo nhũ tương và chất tạo

huyền phù; chất bảo quản như metyl và propylhydroxy-benzoat; chất tạo ngọt; và chất tạo hương vị; hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Dược phẩm bao gồm ít nhất một hợp chất được mô tả ở đây hoặc chất đồng phân, muối dược dụng, hoặc hỗn hợp của nó có thể được bào chế để tạo ra việc giải phóng nhanh, duy trì hoặc trì hoãn của thành phần có hoạt tính (như hợp chất được đề cập ở đây) sau khi sử dụng cho đối tượng bằng cách sử dụng các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hệ thống vận chuyển thuốc giải phóng được kiểm soát để sử dụng cho đường miệng bao gồm hệ thống bơm thẩm thấu và hệ thống hòa tan chứa bể chứa phủ polyme hoặc chế phẩm nền thuốc-polyme. Ví dụ về hệ thống giải phóng được kiểm soát được đưa ra trong patent Mỹ số 3,845,770; 4,326,525; 4,902,514; và 5,616,345. Chế phẩm khác để sử dụng trong phương pháp theo sáng chế sử dụng thiết bị vận chuyển áp da ("miếng vá"). Các miếng vá áp da này có thể được sử dụng để tạo ra việc truyền liên tục hoặc không liên tục các hợp chất được đề cập ở đây với lượng được kiểm soát. Cấu trúc và việc sử dụng miếng vá áp da để vận chuyển dược chất đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Xem, ví dụ, patent Mỹ số 5,023,252, 4,992,445 và 5,001,139. Miếng vá này có thể được tạo ra để phân phối dược chất liên tục, theo nhịp, hoặc theo nhu cầu.

Để điều chế chế phẩm rắn như viên nén, thành phần có hoạt tính chủ yếu có thể được trộn bằng tá dược để tạo thành chế phẩm tiền bào chế rắn chứa hỗn hợp đồng nhất của hợp chất được mô tả ở đây hoặc chất đồng phân, muối dược dụng, hoặc hỗn hợp của nó. Khi đề cập đến chế phẩm tiền bào chế này như đồng nhất, thành phần có hoạt tính có thể được phân tán đều khắp chế phẩm sao cho chế phẩm có thể dễ dàng được chia thành các dạng liều lượng đơn vị có hiệu quả như nhau như viên nén, viên thuốc và viên nang.

Viên nén hoặc viên thuốc của các hợp chất được mô tả ở đây có thể được phủ hoặc được tạo hợp chất khác để tạo ra dạng liều lượng có ưu điểm của tác động kéo dài, hoặc để bảo vệ từ các tình trạng axit của dạ dày. Ví dụ, viên nén hoặc viên thuốc có thể bao gồm thành phần liều lượng bên trong và liều lượng bên ngoài, bên trong là dạng của vỏ bọc ra bên ngoài. Hai thành phần có thể được tách bằng lớp ruột rằng có vai trò chống lại sự phân hủy trong dạ dày và cho phép thành phần bên trong để vượt qua nguyên vẹn vào tá tràng hoặc được trì hoãn để giải phóng. Nhiều nguyên liệu có thể được sử dụng

cho lớp ruột này hoặc lớp phủ, như nguyên liệu bao gồm số lượng axit polyme và hỗn hợp của axit polyme với các nguyên liệu như senlac, rượu xetyl, và xenluloza axetat.

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

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến bộ kit bao gồm hợp chất được đề cập ở đây, (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc), hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, tiền dược, hoặc solvat của nó, và bao bì phù hợp. Theo một số phương án, bộ kit cũng bao gồm hướng dẫn sử dụng. Theo một số phương án, bộ kit bao gồm hợp chất được đề cập ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc), hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, tiền dược, hoặc solvat của nó, và nhãn và/hoặc hướng dẫn sử dụng của các hợp chất trong việc điều trị các chỉ định, bao gồm bệnh hoặc tình trạng, được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, bộ kit cũng bao gồm một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, bốn, một hoặc hai, một đến ba, hoặc một đến bốn) tác nhân trị liệu bổ sung, hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến sản phẩm bao gồm hợp chất được mô tả ở đây hoặc chất đồng phân, muối dược dụng, hoặc hỗn hợp của nó trong vật chứa thích hợp. Theo một số phương án, vật chứa có thể là lọ nhỏ, bình, ống thuốc tiêm, ống tiêm nạp trước, hoặc túi trong tĩnh mạch.

IV. Phương pháp

Phương pháp được đề cập ở đây có thể được áp dụng cho quần thể tế bào in vivo hoặc ex vivo. "In vivo" nghĩa là trong cá thể sống, như trong động vật hoặc người. Trong ngữ cảnh này, phương pháp được đề cập ở đây có thể được sử dụng điều trị cho cá thể. "Ex vivo" nghĩa là bên ngoài cá thể sống. Ví dụ về quần thể tế bào ex vivo bao gồm môi trường tế bào in vitro và các mẫu sinh học bao gồm các mẫu dịch lỏng hoặc mô thu được từ các cá thể. Các mẫu có thể thu được bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các mẫu dịch lỏng sinh học lấy làm ví dụ bao gồm máu, dịch não tủy, nước tiểu, và nước bọt. Các ví dụ mô lấy làm ví dụ bao gồm khối u và sinh tiết của nó. Trong ngữ cảnh này, sáng chế có thể được sử dụng cho các mục đích khác nhau, bao gồm mục đích điều trị và thử nghiệm. Ví dụ, sáng chế có thể được sử dụng ex vivo để xác định lịch trình tối ưu và/hoặc liều sử dụng của chất ức chế HPK1 cho dấu hiệu nhất định, loại tế bào, cá thể, và các thông số khác. Thông tin thu thập được từ việc sử dụng này có thể được sử dụng cho các mục đích thử nghiệm hoặc tại phòng khám để thiết lập các quy trình để điều trị in vivo. Việc sử dụng ex vivo khác trong bản mô tả có thể được thích hợp được mô tả bên dưới hoặc sẽ trở nên rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các hợp chất chọn lọc cũng có thể được đặc trưng để xét nghiệm độ an toàn hoặc liều lượng dung nạp ở các đối tượng người hoặc không phải là người. Các đặc tính này có thể được kiểm tra sử dụng các phương pháp đã biết thông thường đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế hoạt tính HPK1 ở đối tượng cần nó, bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất được đề cập ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc), hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm được đề cập ở đây.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến hoạt tính HPK1 tăng ở đối tượng cần nó, bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất được đề cập ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm được đề cập ở đây.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến phương pháp làm tăng sự hoạt hóa tế bào T ở đối tượng cần nó, bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất được đề cập ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV,

IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc), hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm được đề cập ở đây.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị ung thư ở đối tượng cần nó, bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất được đề cập ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc), hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm được đề cập ở đây.

Theo một số phương án, ung thư được chọn từ nhóm bao gồm ung thư bàng quang, ung thư vú, ung thư đại tràng, ung thư dạ dày, ung thư biểu mô tế bào vảy cổ và đầu, u lympho Hodgkin, ung thư biểu mô tế bào Merkel, u trung biểu mô, u melanin, ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư phổi, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư biểu mô tế bào thận, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp, ung thư đường niệu. Theo một số phương án, ung thư là khối u rắn.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế sự phát triển hoặc sự tăng sinh của tế bào ung thư ở đối tượng cần nó, bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất được đề cập ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc), hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm được đề cập ở đây.

Theo một số phương án, các phương pháp nêu trên cũng bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu để điều trị của một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung, hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm: chất chủ vận đồng kích thích tế bào T cảm ứng được (ICOS), kháng thể phong bế kháng nguyên lympho bào T độc hại tế bào (CTLA-4), PD1 và/hoặc chất ức chế PD-L1, chất ức chế cụm biệt hóa 47 (CD47), chất chủ vận OX40, chất chủ vận GITR, chất chủ vận CD27, chất chủ vận CD28, chất chủ vận CD40, chất chủ vận CD137, chất chủ vận thụ thể giống Toll 8 (TLR8), chất ức chế miền dịch nhầy và globulin miễn dịch tế bào T 3 (TIM-3), chất ức chế gen hoạt hóa lympho bào 3 (LAG-3), chất ức chế CEACAM1, chất ức chế các miền ITIM và thụ thể miễn dịch tế bào T với Ig (TIGIT), chất ức chế chất triệt chứa globulin miễn dịch miền V (Ig) của sự hoạt hóa tế bào T

(VISTA), chất ức chế thụ thể giống IgG kháng chất diệt, chất chủ vận STING, chất ức chế thụ thể chemokin C-X-C loại 4 (CXCR-4), chất ức chế B7-H3, chất ức chế CD73, ARN ức chế, protein dung hợp IL2/15/17, chất ức chế MKNK1/2, chất ức chế JAK, và chất ức chế PI3K, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm: rituxan, doxorubixin, gemxitabin, nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, PDR001, TSR-001, atezolizumab, durvalumab, avelumab, pidilizumab, TSR-042, BMS-986016, ruxolitinib, N-(xyanometyl)-4-[2-(4-morpholinoanilino)pyri midin-4-yl]benzamit, XL147, BKM120, GDC-0941, BAY80-6946, PX-866, CH5132799, XL756, BEZ235, và GDC-0980, wortmannin, LY294002, PI3K II, TGR-1202, AMG-319, GSK2269557, X-339, X-414, RP5090, KAR4141, XL499, OXY111A, IPI-145, IPI-443, GSK2636771, BAY 10824391, buparlisib, BYL719, RG7604, MLN1117, WX-037, AEZS-129, PA799, ZSTK474, AS252424, TGX221, TG100115, IC87114, IPI-549, INCB050465, (S)-2-(1-((9H-purin-6-yl)amino)propyl)-5-flo-3-phenylquinazolin-4(3H)-on, (S)-2-(1-((9H-purin-6-yl)amino)etyl)-6-flo-3-phe nylquinazolin-4(3H)-on, (S)-2-(1-((9H-purin-6-yl)amino)etyl)-3-(2,6-diflophenyl)qui nazolin-4(3H)-on, (S)-4-amino-6-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrimidin-5-cacbonitril, và ipilimumab, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm idelalisib, tirabrutinib, momelotinib, và entospletinib, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm virut viêm gan B (HBV) ở đối tượng cần nó, bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất được đề cập ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc), hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm được đề cập ở đây.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm HBV cũng bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu để điều trị của một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung, hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm thuốc kết hợp HBV, vacxin HBV, chất ức chế polymeraza ADN HBV, chất điều biến miễn dịch, chất điều biến thụ thể giống Toll (TLR), phối tử thụ thể alpha interferon, chất ức chế hyaluronidaza, chất ức chế kháng nguyên bề mặt viêm gan b (HBsAg), chất ức chế protein có liên quan đến lympho bào T độc hại tế bào 4 (ipi4), chất ức chế xyclophilin, chất ức chế sự xâm nhập của virut HBV, mARN virut gắn đích oligonucleotit đối nghĩa, chất điều biến endonucleaza ARN can thiệp ngắn (siARN) và ddARNi, chất ức chế ribonucleotit reductaza, chất ức chế kháng nguyên HBV E, chất ức chế ADN đóng vòng cộng hóa trị (cccADN), chất chủ vận thụ thể farnesoit X, kháng thể HBV, chất đối kháng chemokin CCR2, chất chủ vận thymosin, xytokin, chất điều biến nucleoprotein, chất kích thích gen 1 cảm ứng được axit retinoic, chất kích thích NOD2, chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K), chất ức chế đường indoleamin-2, 3-dioxyaza (IDO), chất ức chế PD-1, chất ức chế PD-L1, chất chủ vận thymosin alpha-1 tái tổ hợp, chất ức chế tyrosin kinaza của Bruton (BTK), chất ức chế KDM, chất ức chế sự sao chép HBV, chất ức chế arginaza, và các thuốc HBV khác, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm adefovir (Hepsera®), tenofovir disoproxil fumarat + emtrixitabin (Truvada®), tenofovir disoproxil fumarat (Viread®), entecavir (Baraclude®), lamivudin (Epivir-HBV®), tenofovir alafenamit, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, telbivudin (Tyzeka®), Clevudine®, emtrixitabin (Emtriva®), peginterferon alfa-2b (PEG-Intron®), Multiferon®, interferon alpha 1b (Hapgen®), interferon alpha-2b (Intron A®), interferon alpha-2a pegyl hóa (Pegasys®), interferon alfa-n1(Humoferon®), ribavirin, interferon beta-1a (Avmộtx®), Bioferon, Ingaron, Inmutag (Inferon), Algeron, Roferon-A, Oligotit, Zutectra, Shaferon, interferon alfa-2b (Axxo), Alfaferon, interferon alfa-2b, Feron, interferon-alpha 2 (CJ), Bevac, Laferonum, Vipeg, Blauferon-B, Blauferon-A, Intermax Alpha, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, peginterferon alfa-2b, Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferon alfa-2b, Anterferon, Shanferon, MOR-22, interleukin-2 (IL-2), interleukin-2 ở người tái tổ hợp (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, Intefen, Sinogen, Fukangtai,

Alloferon và celmoleukin, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm entecavir, adefovir, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamit, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, telbivudin và lamivudin, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm tenofovir alafenamit, tenofovir alafenamit fumarat, và tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) ở đối tượng cần nó, bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất được đề cập ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc), hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm được đề cập ở đây.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm HIV cũng bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị của một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung, hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm: hỗn hợp thuốc đối với HIV, thuốc khác để điều trị HIV, chất ức chế proteaza HIV, chất ức chế không nucleosit hoặc nucleotit HIV của transcriptaza đảo, chất ức chế nucleosit hoặc nucleotit HIV của transcriptaza đảo, chất ức chế integraza HIV, chất ức chế integraza (hoặc dị lập thể) vị trí không xúc tác HIV, chất ức chế đường vào HIV, chất ức chế sự trưởng thành HIV, chất đảo chiều độ trễ, các hợp chất gắn đích capsit HIV, liệu pháp dựa trên cơ sở miễn dịch, chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K), kháng thể HIV, và protein điều trị "giống kháng thể" và kháng thể đặc hiệu kép, chất ức chế protein lưỡi HIV p17, chất đối kháng IL-13, chất điều biến peptidyl-prolyl cis-trans isomeraza A, chất ức chế protein disulfit isomeraza, chất đối kháng thụ thể C5a bổ thể, chất ức chế DNMetyltransferaza, chất điều biến gen HIV vif,

chất đối kháng dime hóa Vif, chất ức chế yếu tố nhiễm virut HIV-1, chất ức chế TAT protein, chất điều biến HIV-1 Nef, chất điều biến Hck tyrosin kinaza, chất ức chế kinaza-3 dòng dõi được trộn (MLK-3), chất ức chế ghép HIV-1, chất ức chế Rev protein, chất đối kháng integrin, chất ức chế nucleoprotein, chất điều biến yếu tố ghép, chất điều biến protein 1 chứa miền COMM, chất ức chế HIV ribonucleaza H, chất điều biến retroxyclin, chất ức chế CDK-9, chất ức chế không integrin 1 ngoạm ICAM-3 dạng nhánh cây, chất ức chế HIV GAG protein, chất ức chế HIV POL protein, chất điều biến yếu tố H bổ thể, chất ức chế ubiquitin ligaza, chất ức chế deoxyxytidin kinaza, chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin, chất kích thích proprotein convertaza PC9, chất ức chế ARN helicaza DDX3X phụ thuộc ATP, chất ức chế phức chất tạo đoạn mồi transcriptaza đảo ngược, chất ức chế NADH-oxidaza và G6PD, chất tăng cường dược động học, liệu pháp gen HIV, và vacxin HIV, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất ức chế proteaza HIV, chất ức chế không nucleosit HIV của transcriptaza đảo, chất ức chế không nucleotit HIV của transcriptaza đảo, chất ức chế nucleosit HIV của transcriptaza đảo, chất ức chế nucleotit HIVcủa transcriptaza đảo, chất ức chế integraza HIV, chất ức chế gp41, chất ức chế CXCR4, chất ức chế gp120, chất ức chế CCR5, chất ức chế polyme hóa capsit, chất tăng cường dược động học, và thuốc khác để điều trị HIV, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm 4′-etynyl-2-flo-2′-deoxyadenosin, bictegravir, abacavir sulfat, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, tenofovir alafenamit, và tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm 4′-etynyl-2-flo-2′-deoxyadenosin, bictegravir, tenofovir alafenamit, tenofovir alafenamit fumarat và tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm 4′-etynyl-2-flo-2′-deoxyadenosin, bictegravir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil hemifumarat, và tenofovir disoproxil fumarat, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm emtrixitabin và lamivudin, hoặc muối dược dụng của mỗi chất của nó.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung là emtrixitabin hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm HIV cũng bao gồm việc sử dụng một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm gồm 4′-etynyl-2-flo-2′-deoxyadenosin, bictegravir, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, tenofovir alafenamit, và tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó, và cũng bao gồm việc sử dụng chất điều trị khác được chọn từ nhóm gồm emtrixitabin và lamivudin, hoặc muối dược dụng của mỗi chất của nó.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm HIV cũng bao gồm việc sử dụng một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm gồm 4′-etynyl-2-flo-2′-deoxyadenosin, bictegravir, tenofovir alafenamit, và tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó, và cũng bao gồm việc sử dụng chất điều trị khác được chọn từ nhóm gồm emtrixitabin và lamivudin, hoặc muối dược dụng của mỗi chất của nó.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm HIV cũng bao gồm việc sử dụng một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm gồm 4′-etynyl-2-flo-2′-deoxyadenosin, bictegravir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, và tenofovir disoproxil hemifumarat, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó, và cũng bao gồm việc sử dụng chất điều trị khác được chọn từ nhóm gồm emtrixitabin và lamivudin, hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, phương pháp được mô tả ở đây bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất được đề cập ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc), hoặc muối dược dụng của nó. Theo một số phương án, phương pháp được mô tả ở đây bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị của dược phẩm được đề cập ở đây.

Theo một khía cạnh, được đề cập ở đây là hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng trong trị liệu.

Theo một khía cạnh, được đề cập ở đây là hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng trong phương pháp ức chế hoạt tính kinaza nguyên bản tạo máu 1 (HPK1) ở đối tượng cần nó.

Theo một khía cạnh, được đề cập ở đây là hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn có liên quan đến hoạt tính kinaza nguyên bản tạo máu 1 (HPK1) được tăng ở đối tượng cần nó.

Theo một khía cạnh, được đề cập ở đây là hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng trong phương pháp tăng sự hoạt hóa tế bào T ở đối tượng cần nó.

Theo một khía cạnh, được đề cập ở đây là hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị ung thư ở đối tượng cần nó.

Theo một số phương án, ung thư được chọn từ nhóm bao gồm ung thư bàng quang, ung thư vú, ung thư đại tràng, ung thư dạ dày, ung thư biểu mô tế bào vảy cổ và đầu, u lympho Hodgkin, ung thư biểu mô tế bào Merkel, u trung biểu mô, u melanin, ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư phổi, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư biểu mô tế bào thận, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp, và ung thư đường niệu. Theo một số phương án, ung thư là khối u rắn.

Theo một khía cạnh, được đề cập ở đây là hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng trong phương pháp ức chế sự phát triển hoặc sự tăng sinh của tế bào ung thư ở đối tượng cần nó.

Theo một số phương án, việc sử dụng trong phương pháp ức chế sự phát triển hoặc sự tăng sinh của tế bào ung thư ở đối tượng cần nó cũng bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị của một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung, hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, việc sử dụng trong phương pháp ức chế sự phát triển hoặc sự tăng sinh của tế bào ung thư ở đối tượng cần nó cũng bao gồm việc sử dụng một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm gồm: chất chủ vận đồng kích thích tế bào T cảm ứng được (ICOS), kháng thể phong bế kháng nguyên lympho bào T độc hại tế bào (CTLA-4), PD1 và/hoặc chất ức chế PD-L1, chất ức chế cụm biệt hóa 47 (CD47), chất chủ vận OX40, chất chủ vận GITR, chất chủ vận CD27, chất chủ vận CD28, chất chủ vận CD40, chất chủ vận CD137, chất chủ vận thụ thể giống Toll 8 (TLR8), chất ức chế miền dịch nhầy và globulin miễn dịch tế bào T 3 (TIM-3), chất ức chế gen hoạt hóa lympho bào 3 (LAG-3), chất ức chế CEACAM1, chất ức chế các miền ITIM và thụ thể miễn dịch tế bào T với Ig (TIGIT), chất ức chế chất triệt chứa globulin miễn dịch miền V (Ig) của sự hoạt hóa tế bào T (VISTA), chất ức chế thụ thể giống IgG kháng chất diệt, chất chủ vận STING, chất ức chế thụ thể chemokin C-X-C loại 4 (CXCR-4), chất ức chế B7-H3, chất ức chế CD73, ARN ức chế, protein dung hợp IL2/15/17, chất ức chế MKNK1/2, chất ức chế JAK, và chất ức chế PI3K, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Theo một số phương án, việc sử dụng trong phương pháp ức chế sự phát triển hoặc sự tăng sinh của tế bào ung thư ở đối tượng cần nó cũng bao gồm việc sử dụng một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm gồm: rituxan, doxorubixin, gemxitabin, nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, PDR001, TSR-001, atezolizumab, durvalumab, avelumab, pidilizumab, TSR-042, BMS-986016, ruxolitinib, N-(xyanometyl)-4-[2-(4-morpholinoanilino)pyrimidin-4-yl]benzamit, XL147, BKM120, GDC-0941, BAY80-6946, PX-866, CH5132799, XL756, BEZ235, và GDC-0980, wortmannin, LY294002, TGR-1202, AMG-319, GSK2269557, X-339, X-414, RP5090, KAR4141, XL499, OXY111A, IPI-145, IPI-443, GSK2636771, BAY 10824391, buparlisib, BYL719, RG7604, MLN1117, WX-037, AEZS-129, PA799, ZSTK474, AS252424, TGX221, TG100115, IC87114, IPI-549, INCB050465, (S)-2-(1-((9H-purin-6-yl)amino)propyl)-5-flo-3-phenylquinazolin-4(3H)-on, (S)-2-(1-((9H-purin-6-yl)amino)etyl)-6-flo-3-phenylquinazolin-4(3H)-on, (S)-2-(1-((9H-purin-6-

yl)amino)etyl)-3-(2,6-diflophenyl)quinazolin-4(3H)-on, (S)-4-amino-6-((1-(5-clo-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)etyl)amino)pyrimidin-5-cacbonitril, và ipilimumab, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Theo một số phương án, việc sử dụng trong phương pháp ức chế sự phát triển hoặc sự tăng sinh của tế bào ung thư ở đối tượng cần nó cũng bao gồm việc sử dụng một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm gồm idelalisib, tirabrutinib, momelotinib, và entospletinib, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Theo một khía cạnh, được đề cập ở đây là hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm virut viêm gan B (HBV) ở đối tượng cần nó.

Theo một số phương án, việc sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm virut viêm gan B (HBV) ở đối tượng cần nó cũng bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị của một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung, hoặc dược dụng của nó.

Theo một số phương án, việc sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm virut viêm gan B (HBV) ở đối tượng cần nó cũng bao gồm việc sử dụng một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm gồm thuốc kết hợp HBV, vacxin HBV, chất ức chế polymeraza ADN HBV, chất điều biến miễn dịch, chất điều biến thụ thể giống Toll (TLR), phối tử thụ thể alpha interferon, chất ức chế hyaluronidaza, chất ức chế kháng nguyên bề mặt viêm gan b (HBsAg), chất ức chế protein có liên quan đến lympho bào T độc hại tế bào 4 (ipi4), chất ức chế xyclophilin, chất ức chế sự xâm nhập của virut HBV, mARN virut gắn đích oligonucleotit đối nghĩa, chất điều biến endonucleaza ARN can thiệp ngắn (siARN) và ddARNi, chất ức chế ribonucleotit reductaza, chất ức chế kháng nguyên HBV E, chất ức chế ADN đóng vòng cộng hóa trị (cccADN), chất chủ vận thụ thể farnesoit X, kháng thể HBV, chất đối kháng chemokin CCR2, chất chủ vận thymosin, xytokin, chất điều biến nucleoprotein, chất kích thích gen 1 cảm ứng được axit retinoic, chất kích thích NOD2, chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K), chất ức chế đường indoleamin-2, 3-dioxyaza (IDO), chất ức chế PD-1, chất ức chế PD-L1, chất chủ vận thymosin alpha-1 tái tổ hợp,

chất ức chế tyrosin kinaza của Bruton (BTK), chất ức chế KDM, chất ức chế sự sao chép HBV, chất ức chế arginaza, và các thuốc HBV khác, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Theo một số phương án, việc sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm virut viêm gan B (HBV) ở đối tượng cần nó cũng bao gồm việc sử dụng một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm gồm adefovir (Hepsera®), tenofovir disoproxil fumarat + emtrixitabin (Truvada®), tenofovir disoproxil fumarat (Viread®), entecavir (Baraclude®), lamivudin (Epivir-HBV®), tenofovir alafenamit, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, telbivudin (Tyzeka®), Clevudine®, emtrixitabin (Emtriva®), peginterferon alfa-2b (PEG-Intron®), Multiferon®, interferon alpha 1b (Hapgen®), interferon alpha-2b (Intron A®), interferon alpha-2a pegyl hóa (Pegasys®), interferon alfa-n1(Humoferon®), ribavirin, interferon beta-1a (Avmộtx®), Bioferon, Ingaron, Inmutag (Inferon), Algeron, Roferon-A, Oligotit, Zutectra, Shaferon, interferon alfa-2b (Axxo), Alfaferon, interferon alfa-2b, Feron, interferon-alpha 2 (CJ), Bevac, Laferonum, Vipeg, Blauferon-B, Blauferon-A, Intermax Alpha, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, peginterferon alfa-2b, Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferon alfa-2b, Anterferon, Shanferon, MOR-22, interleukin-2 (IL-2), interleukin-2 ở người tái tổ hợp (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, Intefen, Sinogen, Fukangtai, Alloferon và celmoleukin, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Theo một số phương án, việc sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm virut viêm gan B (HBV) ở đối tượng cần nó cũng bao gồm việc sử dụng một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm gồm entecavir, adefovir, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamit, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, telbivudin và lamivudin, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Theo một số phương án, việc sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm virut viêm gan B (HBV) ở đối tượng cần nó cũng bao gồm việc sử dụng một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm gồm tenofovir alafenamit, tenofovir

alafenamit fumarat, và tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Theo một khía cạnh, được đề cập ở đây là hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) ở đối tượng cần nó.

Theo một số phương án, việc sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm virut viêm gan B (HBV) ở đối tượng cần nó cũng bao gồm việc sử dụng một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung, hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, việc sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm virut viêm gan B (HBV) ở đối tượng cần nó cũng bao gồm việc sử dụng một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm gồm: hỗn hợp thuốc đối với HIV, thuốc khác để điều trị HIV, chất ức chế proteaza HIV, chất ức chế không nucleosit hoặc nucleotit HIV của transcriptaza đảo, chất ức chế nucleosit hoặc nucleotit HIV của transcriptaza đảo, chất ức chế integraza HIV, chất ức chế integraza (hoặc dị lập thể) vị trí không xúc tác HIV, chất ức chế đường vào HIV, chất ức chế sự trưởng thành HIV, chất đảo chiều độ trễ, các hợp chất gắn đích capsit HIV, liệu pháp dựa trên cơ sở miễn dịch, chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K), kháng thể HIV, và protein điều trị "giống kháng thể" và kháng thể đặc hiệu kép, chất ức chế protein lười HIV p17, chất đối kháng IL-13, chất điều biến peptidyl-prolyl cis-trans isomeraza A, chất ức chế protein disulfit isomeraza, chất đối kháng thụ thể C5a bổ thể, chất ức chế DNMetyltransferaza, chất điều biến gen HIV vif, chất đối kháng dime hóa Vif, chất ức chế yếu tố nhiễm virut HIV-1, chất ức chế TAT protein, chất điều biến HIV-1 Nef, chất điều biến Hck tyrosin kinaza, chất ức chế kinaza-3 dòng dõi được trộn (MLK-3), chất ức chế ghép HIV-1, chất ức chế Rev protein, chất đối kháng integrin, chất ức chế nucleoprotein, chất điều biến yếu tố ghép, chất điều biến protein 1 chứa miền COMM, chất ức chế HIV ribonucleaza H, chất điều biến retroxyclin, chất ức chế CDK-9, chất ức chế không integrin 1 ngoạm ICAM-3 dạng nhánh cây, chất ức chế HIV GAG protein, chất ức chế HIV POL protein, chất điều biến yếu tố H bổ thể, chất ức chế ubiquitin ligaza, chất ức chế deoxyxytidin kinaza, chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin, chất kích thích proprotein convertaza PC9, chất ức chế ARN helicaza DDX3X phụ thuộc ATP, chất ức chế phức chất tạo đoạn mồi transcriptaza đảo ngược, chất ức chế NADH-oxidaza

và G6PD, chất tăng cường dược động học, liệu pháp gen HIV, và vacxin HIV, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Theo một số phương án, việc sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm virut viêm gan B (HBV) ở đối tượng cần nó cũng bao gồm việc sử dụng một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm gồm các hợp chất ức chế proteaza HIV, chất ức chế không nucleosit HIV của transcriptaza đảo, chất ức chế không nucleotit HIV của transcriptaza đảo, chất ức chế nucleosit HIV của transcriptaza đảo, chất ức chế nucleotit HIVcủa transcriptaza đảo, chất ức chế integraza HIV, chất ức chế gp41, chất ức chế CXCR4, chất ức chế gp120, chất ức chế CCR5, chất ức chế polyme hóa capsit, chất tăng cường dược động học, và thuốc khác để điều trị HIV, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Theo một số phương án, việc sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm virut viêm gan B (HBV) ở đối tượng cần nó cũng bao gồm việc sử dụng một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm gồm 4′-etynyl-2-flo-2′-deoxyadenosin, bictegravir, abacavir sulfat, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, tenofovir alafenamit, và tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Theo một số phương án, việc sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm virut viêm gan B (HBV) ở đối tượng cần nó cũng bao gồm việc sử dụng một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm gồm 4′-etynyl-2-flo-2′-deoxyadenosin, bictegravir, tenofovir alafenamit, tenofovir alafenamit fumarat hoặc tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Theo một số phương án, việc sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm virut viêm gan B (HBV) ở đối tượng cần nó cũng bao gồm việc sử dụng một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm gồm 4′-etynyl-2-flo-2′-deoxyadenosin, bictegravir hoặc muối dược dụng của nó, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil hemifumarat hoặc tenofovir disoproxil fumarat, hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Theo một số phương án, việc sử dụng được mô tả ở đây bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất được đề cập ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc), hoặc muối dược dụng của nó.

V. Cách dùng

Các hợp chất theo sáng chế (cũng được gọi ở đây là thành phần có hoạt tính), có thể được dùng bằng bất kỳ con đường nào thích hợp với tình trạng điều trị. Các con đường thích hợp bao gồm đường miệng, trực tràng, mũi, khu trú (bao gồm miệng và dưới lưỡi), áp da, âm đạo và ngoài ruột (bao gồm dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch, trong da, nội tủy mạc và trên màng cứng), và tương tự. Sẽ được đánh giá cao rằng đường được ưu tiên có thể thay đổi bằng, ví dụ, tình trạng của người nhận. Lợi thế của các hợp chất được bộc lộ ở đây là chúng có khả dụng sinh học qua đường miệng và có thể được định lượng bằng miệng.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng cho cá thể phù hợp với chế độ dùng thuốc hiệu quả trong khoảng thời gian hoặc thời gian mong muốn, như ít nhất khoảng một tháng, ít nhất khoảng 2 tháng, ít nhất khoảng 3 tháng, ít nhất khoảng 6 tháng, hoặc ít nhất khoảng 12 tháng hoặc dài hơn. Theo một số phương án, hợp chất được dùng theo lịch trình hàng ngày hoặc từng đợt trong suốt cuộc đời của cá thể.

Mức liều cụ thể của hợp chất theo sáng chế cho bất ký đối tượng cụ thể nào sẽ phụ thuộc vào sự đa dạng của các yếu tố bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, tuổi, khối lượng cơ thể, sức khỏe chung, giới tính, chế độ ăn, thời gian sử dụng, con đường sử dụng, và tốc độ bài tiết, tổ hợp thuốc và mức độ nghiêm trọng của bệnh cụ thể ở đối tượng trải qua liệu pháp. Ví dụ, liều lượng có thể được biểu hiện như một số miligam của hợp chất được mô tả ở đây mỗi kilogam của khối lượng cơ thể của đối tượng (mg/kg). Liều lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến 150 mg/kg có thể thích hợp. Theo một số phương án, khoảng 0,1 đến 100 mg/kg có thể thích hợp. Theo các phương án khác liều lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 60 mg/kg có thể thích hợp. Chuẩn hóa theo khối lượng cơ thể của đối tượng cụ thể là hữu ích khi điều chỉnh liều lượng giữa đối tượng có kích cỡ chênh lệch rộng rãi, như xảy ra khi sử dụng thuốc ở cả trẻ em và người lớn hoặc khi chuyển đổi liều lượng hiệu quả ở đối tượng không phải là người như chó với liều lượng thích hợp cho đối tượng người.

Liều lượng hàng ngày cũng có thể được mô tả như tổng số hợp chất được mô tả ở đây được sử dụng mỗi liều hoặc mỗi ngày. Liều lượng hàng ngày của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng hoặc tautome dược dụng của nó, có thể nằm trong khoảng từ khoảng 1 mg đến 4.000 mg, nằm trong khoảng từ khoảng 2,000 đến 4.000 mg/ngày, nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến 2.000 mg/ngày, nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến 1.000 mg/ngày, nằm trong khoảng từ khoảng 10 đến 500 mg/ngày, nằm trong khoảng từ khoảng 20 đến 500 mg/ngày, nằm trong khoảng từ khoảng 50 đến 300 mg/ngày, nằm trong khoảng từ khoảng 75 đến 200 mg/ngày, hoặc nằm trong khoảng từ khoảng 15 đến 150 mg/ngày.

Liều lượng hoặc tần suất dùng thuốc của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chỉnh trong quá trình điều trị, dựa trên sự đánh giá của việc sử dụng của bác sĩ.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng có cá thể (ví dụ, người) với lượng hữu hiệu để điều trị. Theo một số phương án, hợp chất được sử dụng một lần một ngày.

Các hợp chất được đề cập ở đây có thể được dùng bằng bất kỳ con đường và phương pháp hữu ích, như bằng cách sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài ruột (ví dụ, trong tĩnh mạch). Lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có thể bao gồm từ khoảng 0,00001 mg/kg khối lượng cơ thể mỗi ngày đến khoảng 10 mg/kg khối lượng cơ thể mỗi ngày, như từ khoảng 0,0001 mg/kg khối lượng cơ thể mỗi ngày đến khoảng 10 mg/kg khối lượng cơ thể mỗi ngày, hoặc như từ khoảng 0,001 mg/kg khối lượng cơ thể mỗi ngày đến khoảng 1 mg/kg khối lượng cơ thể mỗi ngày, hoặc như từ khoảng 0,01 mg/kg khối lượng cơ thể mỗi ngày đến khoảng 1 mg/kg khối lượng cơ thể mỗi ngày, hoặc như từ khoảng 0,05 mg/kg khối lượng cơ thể mỗi ngày đến khoảng 0,5 mg/kg khối lượng cơ thể mỗi ngày. Theo một số phương án, lượng hữu hiệu để điều trị của các hợp chất được đề cập ở đây bao gồm từ khoảng 0,3 mg đến khoảng 30 mg mỗi ngày, hoặc từ khoảng 30 mg đến khoảng 300 mg mỗi ngày, hoặc từ khoảng 0,3 μg đến khoảng 30 mg mỗi ngày, hoặc từ khoảng 30 μg đến khoảng 300 μg mỗi ngày.

Hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung trong lượng liều lượng bất kỳ của hợp chất theo sáng chế (ví dụ, từ 1 mg đến 1000 mg của hợp chất). Lượng hữu hiệu để điều trị có thể bao gồm từ khoảng 0,1 mg mỗi liều đến khoảng 1000 mg mỗi liều, như từ khoảng 50 mg mỗi liều đến khoảng 500

mg mỗi liều, hoặc như từ khoảng 100 mg mỗi liều đến khoảng 400 mg mỗi liều, hoặc như từ khoảng 150 mg mỗi liều đến khoảng 350 mg mỗi liều, hoặc như từ khoảng 200 mg mỗi liều đến khoảng 300 mg mỗi liều, hoặc như từ khoảng 0,01 mg mỗi liều đến khoảng 1000 mg mỗi liều, hoặc như từ khoảng 0,01 mg mỗi liều đến khoảng 100 mg mỗi liều, hoặc như từ khoảng 0,1 mg mỗi liều đến khoảng 100 mg mỗi liều, hoặc như từ khoảng 1 mg mỗi liều đến khoảng 100 mg mỗi liều, hoặc như từ khoảng 1 mg mỗi liều đến khoảng 10 mg mỗi liều, hoặc như từ khoảng 1 mg mỗi liều đến khoảng 1000 mg mỗi liều. Lượng hữu hiệu khác để điều trị của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc là khoảng 1 mg mỗi liều, hoặc khoảng 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, hoặc khoảng 100 mg mỗi liều. Lượng hữu hiệu khác để điều trị của hợp chất theo sáng chế là khoảng 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975, hoặc khoảng 1000 mg mỗi liều.

Theo một số phương án, phương pháp được mô tả ở đây bao gồm việc sử dụng cho đối tượng liều lượng hàng ngày ban đầu là khoảng 1 đến 500 mg của hợp chất p ở đây và tăng liều theo từng bước cho đến khi đạt được hiệu quả lâm sàng. Tăng khoảng 5, 10, 25, 50, hoặc 100 mg có thể được sử dụng để tăng liều. Liều lượng có thể được tăng hàng ngày, mỗi ngày khác, hai lần mỗi tuần, một lần một tuần, một lần mỗi 2 tuần, một lần mỗi ba tuần, hoặc một lần một tháng.

Khi sử dụng qua đường miệng, tổng liều lượng hàng ngày cho đối tượng người có thể nằm trong khoảng từ khoảng 1 mg đến 1.000 mg, nằm trong khoảng từ khoảng 10 đến 500 mg/ngày, nằm trong khoảng từ khoảng 50 đến 300 mg/ngày, nằm trong khoảng từ khoảng 75 đến 200 mg/ngày, hoặc nằm trong khoảng từ khoảng 100 đến 150 mg/ngày. Theo một số phương án, tổng liều lượng cho đối tượng người có thể là khoảng 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, hoặc 1000 mg/ngày được sử dụng ở dạng liều đơn. Theo một số phương án, tổng liều lượng hàng ngày cho đối tượng người có thể là khoảng 200, 300, 400, 500, 600, 700, hoặc 800 mg/ngày sử dụng ở dạng liều đơn. Theo một số phương án, tổng liều lượng hàng ngày cho đối tượng người có thể là khoảng 300, 400, 500, hoặc 600 mg/ngày sử dụng ở dạng liều đơn.

Theo một số phương án, tổng liều lượng hàng ngày cho đối tượng người có thể là khoảng 100 mg/ngày sử dụng ở dạng liều đơn. Theo một số phương án, tổng liều lượng hàng ngày cho đối tượng người có thể là khoảng 150 mg/ngày sử dụng ở dạng liều đơn. Theo một số phương án, tổng liều lượng hàng ngày cho đối tượng người có thể là khoảng 200 mg/ngày sử dụng ở dạng liều đơn. Theo một số phương án, tổng liều lượng hàng ngày cho đối tượng người có thể là khoảng 250 mg/ngày sử dụng ở dạng liều đơn. Theo một số phương án, tổng liều lượng hàng ngày cho đối tượng người có thể là khoảng 300 mg/ngày sử dụng ở dạng liều đơn. Theo một số phương án, tổng liều lượng hàng ngày cho đối tượng người có thể là khoảng 350 mg/ngày sử dụng ở dạng liều đơn. Theo một số phương án, tổng liều lượng hàng ngày cho đối tượng người có thể là khoảng 400 mg/ngày sử dụng ở dạng liều đơn. Theo một số phương án, tổng liều lượng hàng ngày cho đối tượng người có thể là khoảng 450 mg/ngày sử dụng ở dạng liều đơn. Theo một số phương án, tổng liều lượng hàng ngày cho đối tượng người có thể là khoảng 500 mg/ngày sử dụng ở dạng liều đơn. Theo một số phương án, tổng liều lượng hàng ngày cho đối tượng người có thể là khoảng 550 mg/ngày sử dụng ở dạng liều đơn. Theo một số phương án, tổng liều lượng hàng ngày cho đối tượng người có thể là khoảng 600 mg/ngày sử dụng ở dạng liều đơn. Theo một số phương án, tổng liều lượng hàng ngày cho đối tượng người có thể là khoảng 650 mg/ngày sử dụng ở dạng liều đơn. Theo một số phương án, tổng liều lượng hàng ngày cho đối tượng người có thể là khoảng 700 mg/ngày sử dụng ở dạng liều đơn. Theo một số phương án, tổng liều lượng hàng ngày cho đối tượng người có thể là khoảng 750 mg/ngày sử dụng ở dạng liều đơn. Theo một số phương án, tổng liều lượng hàng ngày cho đối tượng người có thể là khoảng 800 mg/ngày sử dụng ở dạng liều đơn. Theo một số phương án, tổng liều lượng hàng ngày cho đối tượng người có thể là khoảng 850 mg/ngày sử dụng ở dạng liều đơn. Theo một số phương án, tổng liều lượng hàng ngày cho đối tượng người có thể là khoảng 900 mg/ngày sử dụng ở dạng liều đơn. Theo một số phương án, tổng liều lượng hàng ngày cho đối tượng người có thể là khoảng 950 mg/ngày sử dụng ở dạng liều đơn. Theo một số phương án, tổng liều lượng hàng ngày cho đối tượng người có thể là khoảng 1000 mg/ngày sử dụng ở dạng liều đơn.

Dạng liều đơn có thể được dùng hàng giờ, hàng ngày, hàng tuần, hoặc hàng tháng. Ví dụ, dạng liều đơn có thể được dùng cứ sau 1 giờ một lần, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 hoặc cứ 24 giờ 1 lần. Dạng liều đơn cũng có thể được sử dụng cứ 1 ngày 1 lần, 2, 3, 4, 5, 6, hoặc

7 ngày 1 lần. Dạng liều đơn cũng có thể được sử dụng cứ 1 tuần 1 lần, 2, 3, hoặc 4 tuần 1 lần. Theo một số phương án, dạng liều đơn có thể được dùng 1 tuần 1 lần. Dạng liều đơn cũng có thể được sử dụng 1 tháng 1 lần. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây được dùn 1 lần 1 ngày trong phương pháp được bộc lộ ở đây. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây được dùng 2 lần một ngày trong phương pháp được bộc lộ ở đây.

Tần suất liều lượng của hợp chất theo sáng chế sẽ được xác định bằng như cầu của bệnh nhân cụ thể và có thể là ví dụ, một lần mỗi ngày hoặc hai, hoặc nhiều lần, mỗi ngày. Việc sử dụng của hợp chất tiếp tục miễn là cần thiết để điều trị lây nhiễm HBV, lây nhiễm HIV, ung thư, bệnh siêu tăng sinh, hoặc bất kỳ chỉ định khác được mô tả ở đây. Ví dụ, hợp chất có thể được dùng cho người bị nhiễm HBV trong một khoảng thời gian từ 20 ngày đến 180 ngày hoặc, ví dụ, trong một khoảng thời gian từ 20 ngày đến 90 ngày hoặc, ví dụ, trong một khoảng thời gian từ 30 ngày đến 60 ngày.

Việc sử dụng có thể là từng đợt, với khoảng thời gian một vài hoặc nhiều ngày trong đó bệnh nhân nhận liều lượng hàng ngày của hợp chất theo sáng chế sau đó bằng khoảng thời gian một vài hoặc nhiều ngày trong thời gian đó bệnh nhân không nhận được liều lượng hàng ngày của hợp chất. Ví dụ, bệnh nhân có thể nhận liều của hợp chất mỗi ngày khác, hoặc ba lần mỗi tuần. Một lần nữa bằng cách của ví dụ, bệnh nhân có thể nhận liều của hợp chất mỗi ngày trong một khoảng thời gian từ 1 đến 14 ngày, sau đó bằng khoảng thời gian 7 đến 21 ngày trong thời gian đó bệnh nhân không nhận được liều lượng của hợp chất, sau đó bằng khoảng thời gian tiếp theo (ví dụ, từ 1 đến 14 ngày) mà trong đó bệnh nhân lại nhận liều hàng ngày của hợp chất. Các khoảng thời gian xen kẽ của việc sử dụng của hợp chất, sau đó bằng việc không sử dụng hợp chất, được thể được lặp lại theo yêu cầu lâm sàng để điều trị bệnh nhân.

Các hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm của nó có thể được dùng một, hai, ba, hoặc bốn lần hàng ngày, sử dụng bất kỳ cách thức thích hợp được mô tả bên trên. Tương tự, việc sử dụng hoặc điều trị bằng các hợp chất có thể được tiếp tục cho một số ngày; ví dụ, điều trị thông thường sẽ tiếp tục cho ít nhất 7 ngày, 14 ngày, hoặc 28 ngày, cho một chu kỳ điều trị. Chu kỳ điều trị được biết rõ trong hóa học trị liệu ung thư, và thường xuyên được xen kẽ bằng các khoảng thời gian nghỉ là khoảng 1 đến 28 ngày,

thông thường khoảng 7 ngày hoặc khoảng 14 ngày, giữa các chu kỳ. Các chu kỳ điều trị, theo các phương án khác, cũng có thể được tiếp tục.

VI. Liệu pháp tổ hợp

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với một, hai, ba, bốn hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với hai tác nhân trị liệu bổ sung. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với ba tác nhân trị liệu bổ sung. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với bốn tác nhân trị liệu bổ sung. Một, hai, ba, bốn hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung có thể là tác nhân trị liệu khác nhau được chọn từ lớp tác nhân trị liệu tương tự, và/hoặc chúng có thể được chọn từ các lớp khác nhau của tác nhân trị liệu.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế được kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung như được mô tả ở đây, các thành phần của chế phẩm được sử dụng như một phác đồ đồng thời hoặc liên tiếp. Khi được sử dụng liên tiếp, tổ hợp có thể được sử dụng trong hai hoặc nhiều cách sử dụng.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế được kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung ở dạng liều lượng đơn nhất để sử dụng đồng thời cho bệnh nhân, ví dụ như dạng liều lượng rắn để sử dụng qua miệng.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế được đồng sử dụng bằng một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung.

Việc đồng sử dụng bao gồm việc sử dụng liều lượng đơn vị của các hợp chất được bộc lộ ở đây trước khi hoặc sau khi sử dụng liều lượng đơn vị của một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung. Các hợp chất được bộc lộ ở đây có thể được dùng trong giây, phút hoặc giờ của việc sử dụng một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung. Ví dụ, theo một số phương án, liều đơn vị của hợp chất được bộc lộ ở đây được sử dụng đầu tiên, sau đó trong giây hoặc phút bằng cách sử dụng liều đơn vị của một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung. Ngoài ra, theo các phương án khác, liều đơn vị của một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được sử dụng đầu tiên, sau đó bằng cách sử dụng liều đơn vị của hợp chất được bộc lộ ở đây trong giây hoặc phút. Theo một số phương án, liều đơn vị

của hợp chất được bộc lộ ở đây được sử dụng đầu tiên, sau đó, sau khoảng thời gian giờ (ví dụ, 1-12 giờ), bằng cách sử dụng liều đơn vị của một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung. Theo các phương án khác, liều đơn vị của một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được sử dụng đầu tiên, sau đó, sau khoảng thời gian giờ (ví dụ, 1-12 giờ), bằng cách sử dụng liều đơn vị của hợp chất được bộc lộ ở đây.

Theo một số phương án hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, được bào chế làm viên nén, có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều các hợp chất khác hữu ích để điều trị bệnh được điều trị. Theo một số phương án, viên nén có thể chứa thành phần có hoạt tính khác để điều trị lây nhiễm HBV, lây nhiễm HIV, ung thư, hoặc bệnh siêu tăng sinh. Theo một số phương án, viên nén này thích hợp cho liều một lần hàng ngày.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều trị trong đó hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc tautome hoặc muối dược dụng của nó, được đưa cho bệnh nhân kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung hoặc liệu pháp. Theo một số phương án, tổng liều lượng hàng ngày của hợp chất có công thức I, II, IIa, III, IV, hoặc V, hoặc tautome, hoặc muối dược dụng của nó, có thể là khoảng 300 mg/ngày sử dụng ở dạng liều đơn cho đối tượng người.

Liệu pháp tổ hợp HBV

Theo một số phương án, phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm HBV ở người có hoặc có nguy cơ có the lây nhiễm được cung cấp, bao gồm việc sử dụng cho người lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu để điều trị của một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, bốn, một hoặc hai, một đến ba, hoặc một đến bốn) tác nhân trị liệu bổ sung. Theo một phương án, phương pháp điều trị lây nhiễm HBV ở người có hoặc có nguy cơ có lây nhiễm được cung cấp, bao gồm việc sử dụng cho người lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu để điều trị của một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, bốn, một hoặc hai, một đến ba, hoặc một đến bốn) tác nhân trị liệu bổ sung.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị lây nhiễm HBV, bao gồm việc sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị của nó của nó lượng hữu hiệu

để điều trị của hợp chất được bộc lộ ở đây hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu để điều trị của một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, bốn, một hoặc hai, một đến ba, hoặc một đến bốn) tác nhân trị liệu bổ sung thích hợp để điều trị lây nhiễm HBV.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất hóa học trị liệu, chất điều biến miễn dịch, tác nhân trị liệu miễn dịch, kháng thể điều trị, vacxin điều trị, kháng thể đặc hiệu kép và protein điều trị "giống kháng thể" (như DART®, Duobodies®, Bite®, XmAb®, TandAb®, dẫn xuất Fab), liên hợp kháng thể-thuốc (ADC), chất điều biến gen hoặc chất chỉnh sửa gen (như CRISPR Cas9, nucleaza ngón tay kẽm, endonucleaza dẫn đường, nucleaza tổng hợp, TALEN), liệu pháp tế bào như CAR-T (thụ thể kháng nguyên dạng khảm tế bào T), và chất TCR-T (thụ thể tế bào T thao tác di truyền) hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (J) được bào chế làm viên nén, có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều hợp chất khác hữu ích cho điều trị HBV. Theo một số phương án, viên nén có thể chứa thành phần có hoạt tính khác để điều trị HBV, như chất ức chế 3-dioxyaza (IDO), chất điều biến apolipoprotein A1, chất ức chế arginaza, chất ức chế chất suy giảm lympho bào B và T, chất ức chế tyrosin kinaza của Bruton (BTK), chất đối kháng chemokin CCR2, chất ức chế CD137, chất ức chế CD160, chất ức chế CD305, chất chủ vận và chất điều biến CD4, các hợp chất gắn đích HBcAg, các hợp chất gắn đích kháng nguyên lõi viêm gan B (HBcAg), chất điều biến dị lập thể protein lõi, chất ức chế ADN đóng vòng cộng hóa trị (cccADN), chất ức chế xyclophilin, chất ức chế protein có liên quan đến lympho bào T độc hại tế bào 4 (ipi4), chất ức chế ADN polymeraza, chất điều biến endonucleaza, chất điều biến biểu sinh, chất chủ vận thụ thể farnesoit X, chất ức chế HBsAg, chất ức chế tiết hoặc tập hợp HBsAg, chất ức chế polymeraza ADN HBV, chất ức chế sự sao chép HBV, chất ức chế HBV ARNza, chất ức chế sự xâm nhập của virut HBV, chất ức chế HBx, chất điều biến protein vỏ bọc lớn viêm gan B, chất kích thích protein vỏ bọc lớn viêm gan B, chất điều biến protein cấu trúc viêm gan B, chất ức chế kháng nguyên bề mặt viêm gan b (HBsAg), chất ức chế tiết hoặc tập hợp kháng nguyên bề mặt viêm gan B (HBsAg), chất ức chế kháng nguyên E virut viêm gan B, chất ức chế sao chép virut viêm gan B, chất ức chế protein cấu trúc virut viêm gan B, chất ức chế transcriptaza đảo ngược HIV-1, chất ức chế hyaluronidaza, chất ức chế IAP, chất chủ vận IL-2, chất chủ vận IL-7, chất điều biến miễn dịch, chất ức

chế indoleamin-2, chất ức chế của ribonucleotit reductaza, phối tử interleukin-2, chất ức chế ipi4, chất ức chế lysin demetylaza, chất ức chế histon demetylaza, chất ức chế KDM1, chất ức chế KDM5, chất ức chế thành viên 1 phân họ G thụ thể giống tế bào giết lectin, chất ức chế gen 3 hoạt hóa lympho bào, chất hoạt hóa thụ thể lymphotoxin beta, chất điều biến của Axl, chất điều biến của B7-H3, chất điều biến của B7-H4, chất điều biến của CD160, chất điều biến của CD161, chất điều biến của CD27, chất điều biến của CD47, chất điều biến của CD70, chất điều biến của GITR, chất điều biến của HEVEM, chất điều biến của ICOS, chất điều biến của Mer, chất điều biến của NKG2A, chất điều biến của NKG2D, chất điều biến của OX40, chất điều biến của SIRPalpha, chất điều biến của TIGIT, chất điều biến của Tim-4, chất điều biến của Tyro, chất ức chế polypeptit đồng vận chuyển Na+-taurocholat (NTCP), chất ức chế thụ thể 2B4 tế bào ăn mồi tự nhiên, chất kích thích gen NOD2, chất ức chế nucleoprotein, chất điều biến nucleoprotein, chất ức chế PD-1, chất ức chế PD-L1, chất ức chế peptidylprolyl isomeraza, chất ức chế phosphatidylinositol-3 kinaza (PI3K), chất kích thích gen 1 cảm ứng được bởi axit retinoic, chất ức chế transcriptaza đảo ngược, chất ức chế ribonucleaza, chất ức chế ADN polymeraza ARN, chất ức chế gen SLC10A1, SMAC bắt chước, chất ức chế Src tyrosin kinaza, chất kích thích của chất chủ vận gen interferon (STING), chất kích thích của NOD1, chất ức chế CD28 glycoprotein bề mặt tế bào T, chất điều biến CD8 glycoprotein bề mặt tế bào T, chất chủ vận thymosin, phối tử thymosin alpha 1, chất ức chế Tim-3, chất chủ vận TLR-3, chất chủ vận TLR-7, chất chủ vận TLR-9, chất kích thích gen TLR9, chất điều biến thụ thể giống Toll (TLR), chất ức chế ribonucleotit reductaza virut, và tổ hợp của nó.

Thuốc kết hợp HBV

Ví dụ về thuốc kết hợp để điều trị HBV bao gồm TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarat và emtrixitabin); ABX-203, lamivudin, và PEG-IFN-alpha; ABX-203 adefovir, và PEG-IFNalpha; và INO-1800 (INO-9112 và RG7944).

Các thuốc HBV khác

Ví dụ về thuốc khác để điều trị HBV bao gồm alpha-hydroxytropolon, amdoxovir, beta-hydroxyxytosin nucleosit, AL-034, CCC-0975, elvuxitabin, ezetimib, xyclosporin A, gentiopicrin (gentiopicrosit), JNJ-56136379, nitazoxanit, birinapant, NJK14047, NOV-205 (molixan, BAM-205), Oligotit, mivotilat, feron, GST-HG-131,

levamisol, Ka Shu Ning, alloferon, WS-007, Y-101 (Ti Fen Tai), rSIFN-co, PEG-IIFNm, KW-3, BP-Inter-014, axit oleanolic, HepB-nRNA, cTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, Hepbarna, IBPB-006IA, Hepuyinfen, DasKloster 0014-01, ISA-204, Jiangantai (Ganxikang), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, picrosit, DasKloster-0039, hepulantai, IMB-2613, TCM-800B, glutathion bị giảm, RO-6864018, RG-7834, UB-551, và ZH-2N, và các hợp chất được bộc lộ trong US20150210682, (Roche), US 2016/0122344 (Roche), WO2015173164, WO2016023877, US2015252057A (Roche), WO16128335A1 (Roche), WO16120186A1 (Roche), US2016237090A (Roche), WO16107833A1 (Roche), WO16107832A1 (Roche), US2016176899A (Roche), WO16102438A1 (Roche), WO16012470A1 (Roche), US2016220586A (Roche), và US2015031687A (Roche).

Vacxin HBV

Vacxin HBV bao gồm cả vacxin phòng ngừa và điều trị. Ví dụ về vacxin phòng ngừa HBV bao gồm vacxin Vaxelis, Hexaxim, Heplisav, Mosquirix, DTwP-HBV, Bio-Hep-B, D/T/P/HBV/M (LBVP-0101; LBVW-0101), DTwP-Hepb-Hib-IPV vacxin, Heberpenta L, DTwP-HepB-Hib, V-419, CVI-HBV-001, Tetrabhay, vacxin phòng ngừa viêm gan B (Advax Super D), Hepatrol-07, GSK-223192A, ENGERIX B®, vacxin viêm gan B tái tổ hợp (trong cơ, Kangtai Biological Products), vacxin viêm gan B tái tổ hợp (men Hansenual polymorpha, trong cơ, Hualan Biological Engineering), vacxin kháng nguyên bề mặt viêm gan B tái tổ hợp, Bimmugen, Euforavac, Eutravac, anrix-DTaP-IPV-Hep B, HBAI-20, Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib, Pentabio Vaksin DTP-HB-Hib, Comvac 4, Twinrix, Euvax-B, Tritanrix HB, Infanrix Hep B, Comvax, vacxin DTP-Hib-HBV, vacxin DTP-HBV, Yi Tai, Heberbiovac HB, Trivac HB, GerVax, vacxin DTwP-Hep B-Hib, Bilive, gen Hepavax, SUPERVAX, Comvac5, Shanvac-B, Hebsulin, Recombivax HB, Revac B mcf, Revac B+, Fendrix, DTwP-HepB-Hib, DNA-001, Shan5, Shan6, vacxin rhHBsAG, vacxin HBI hóa trị năm, LBVD, Infanrix HeXa, và vacxin DTaP-rHB-Hib.

Ví dụ về vacxin điều trị HBV bao gồm phức chất HBsAG-HBIG, ARB-1598, Bio-Hep-B, NASVAC, abi-HB (trong tĩnh mạch), ABX-203, Tetrabhay, GX-110E, GS-4774, vacxin peptit (epsilonPA-44), Hepatrol-07, NASVAC (NASTERAP), IMP-321, BEVAC, Revac B mcf, Revac B+, MGN-1333, KW-2, CVI-HBV-002, AltraHepB,

VGX-6200, FP-02, FP-02,2, TG-1050, NU-500, HBVax, vacxin im/TriGrid/kháng nguyên, vacxin phụ trợ Mega-CD40L, HepB-v, RG7944 (INO-1800), vacxin điều trị dựa trên cơ sở VLP tái tổ hợp (lây nhiễm HBV, VLP Biotech), AdTG-17909, AdTG-17910 AdTG-18202, ChronVac-B, TG-1050, và Lm HBV.

Chất ức chế ADN polymeraza HBV

Ví dụ về chất ức chế polymeraza ADN HBV bao gồm adefovir (HEPSERA®), emtrixitabin (EMTRIVA®), tenofovir disoproxil fumarat (VIREAD®), tenofovir alafenamit, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, tenofovir dipivoxil, tenofovir dipivoxil fumarat, tenofovir octadexyloxyetyl este, CMX-157, besifovir, entecavir (BARACLUDE®), entecavir maleat, telbivudin (TYZEKA®), filoxilovir, pradefovir, clevudin, ribavirin, lamivudin (EPIVIR-HBV®), phosphazit, famciclovir, fusolin, metacavir, SNC-019754, FMCA, AGX-1009, AR-II-04-26, HIP-1302, tenofovir disoproxil aspartate, tenofovir disoproxil orotat, và HS-10234.

Chất điều biến miễn dịch

Ví dụ về chất điều biến miễn dịch bao gồm rintatolimod, imidol hydroclorua, ingaron, dermaVir, plaquenil (hydroxycloquin), proleukin, hydroxyure, mycophenolat mofetil (MPA) và dẫn xuất este mycophenolat mofetil (MMF) của nó, JNJ-440, WF-10, AB-452, ribavirin, IL-12, INO-9112, polyme polyetylenimin (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, CRV-431, JNJ-0535, TG-1050, ABI-H2158, BMS-936559, GS-9688, RO-7011785, RG-7854, AB-506, RO-6871765, AIC-649, và IR-103.

Chất điều biến thụ thể giống Toll (TLR)

Chất điều biến TLR bao gồm chất điều biến của TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12, và TLR13. Ví dụ về chất điều biến TLR3 bao gồm rintatolimod, poly-ICLC, RIBOXXON®, Apoxxim, RIBOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475, và ND-1,1.

Ví dụ về chất điều biến TLR7 bao gồm GS-9620 (vesatolimod), GSK-2245035, imiquimod, resiquimod, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, D, telratolimod, SP-0509, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7795, LHC-165, RG-7854, và các hợp chất được bộc lộ trong

US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences), và US20090047249 (Gilead Sciences).

Ví dụ về chất điều biến TLR8 bao gồm motolimod, resiquimod, 3M-051, 3M-052, MCT-465, IMO-4200, VTX-763, VTX-1463, GS-9688 và các hợp chất được bộc lộ trong US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), patent Mỹ số 9670205, US20160289229, đơn patent Mỹ số 15/692161, và đơn patent Mỹ số 15/692093.

Ví dụ về chất điều biến TLR9 bao gồm BB-001, BB-006, CYT-003, IMO-2055, IMO-2125, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, agatolimod, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, leftolimod (MGN-1703), litenimod, và CYT-003-QbG10.

Ví dụ về chất điều biến TLR7, TLR8 và TLR9 bao gồm các hợp chất được bộc lộ trong WO2017047769 (Teika Seiyaku), WO2015014815 (Janssen), WO2018045150 (Gilead Sciences Inc), WO2018045144 (Gilead Sciences Inc), WO2015162075 (Roche), WO2017034986 (University of Kansas), WO2018095426 (Jiangsu Hengrui Medicine Co Ltd), WO2016091698 (Roche), WO2016075661 (GlaxoSmithKline Biologicals), WO2016180743 (Roche), WO2018089695 (Dynavax Technologies), WO2016055553 (Roche), WO2015168279 (Novartis), WO2016107536 (Medshine Discovery), WO2018086593 (Livo (Shanghai) Pharmaceutical), WO2017106607 (Merck), WO2017061532 (Sumitomo Dainippon Pharma), WO2016023511 (Chia Tai Tianqing Pharmaceutical), WO2017076346 (Chia Tai Tianqing Pharmaceutical), WO2017046112 (Roche), WO2018078149 (Roche), WO2017040233 (3M Co), WO2016141092 (Gilead Sciences), WO2018049089 (BristolMyers Squibb), WO2015057655 (Eisai Co Ltd), WO2017001307 (Roche), WO2018005586 (BristolMyers Squibb), WO201704023(3M Co), WO2017163264 (Council of Scientific

và Industrial Research (India)), WO2018046460 (GlaxoSmithKline Biologicals), WO2018047081 (Novartis), WO2016142250 (Roche), WO2015168269 (Novartis), WO201804163 (Roche), WO2018038877 (3M Co), WO2015057659 (Eisai Co Ltd), WO2017202704 (Roche), WO2018026620 (BristolMyers Squibb), WO2016029077 (Janus Biođiều trịs), WO201803143 (Merck), WO2016096778 (Roche), WO2017190669 (Shanghai De Novo Pharmatech), US09884866 (University of Minnesota), WO2017219931 (Sichuan KelunBiotech Biopharmaceutical), WO2018002319 (Janssen Sciences), WO2017216054 (Roche), WO2017202703 (Roche), WO2017184735 (IFM Therapeutics), WO2017184746 (IFM Therapeutics), WO2015088045 (Takeda Pharmaceutical), WO2017038909 (Takeda Pharmaceutical), WO2015095780 (University of Kansas), WO2015023958 (University of Kansas).

Phối tử thụ thể alpha interferon

Ví dụ về phối tử thụ thể alpha interferon bao gồm interferon alpha-2b (INTRON A®), interferon alpha-2a pegyl hóa (PEGASYS®), PEGylated interferon alpha-1b, interferon alpha 1b (HAPGEN®), Veldona, Infradure, Roferon-A, YPEG-interferon alfa-2a (YPEG-rhIFNalpha-2a), P-1101, Algeron, Alfarona, Ingaron (interferon gamma), rSIFN-co (tái tổ hợp siêu hợp chất interferon), Ypeginterferon alfa-2b (YPEG-rhIFNalpha-2b), MOR-22, peginterferon alfa-2b (PEG-INTRON®), Bioferon, Novaferon, Inmutag (Inferon), MULTIFERON®, interferon alfa-n1 (HUMOFERON®), interferon beta-1a (AVMỘTX®), Shaferon, interferon alfa-2b (Axxo), Alfaferon, interferon alfa-2b (BioGenric Pharma), interferon-alpha 2 (CJ), Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-A, BLAUFERON-B, Intermax Alpha, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, interferon alfa-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, interferon alfa 2b (Zydus-Cadila), interferon alfa 2a, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, interferon alfa-2b (Amega), interferon alfa-2b (Virchow), ropeginterferon alfa-2b, rHSA-IFN alpha-2a (protein dung hợp intereferon alpha 2a huyết thanh albumin ở người tái tổ hợp), rHSA-IFN alpha 2b, interferon alpha-(1b, 2a, 2b) ở người tái tổ hợp, peginterferon alfa-2b (Amega), peginterferon alfa-2a, Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferon alfa-2b (Changchun Institute of Biological Products), Anterferon, Shanferon, Layfferon, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Pegstat, rHSA-IFN alpha-2b, SFR-9216, và Interapo (Interapa).

Chất ức chế hyaluronidaza

Ví dụ về chất ức chế hyaluronidaza bao gồm astodrime.

Chất ức chế kháng nguyên bề mặt viêm gan B (HBsAg)

Ví dụ về chất ức chế HBsAg bao gồm HBF-0259, PBHBV-001, PBHBV-2-15, PBHBV-2-1, REP-9AC, REP-9C, REP-9, REP-2139, REP-2139-Ca, REP-2165, REP-2055, REP-2163, REP-2165, REP-2053, REP-2031 và REP-006, và REP-9AC′.

Ví dụ về chất ức chế tiết HBsAg bao gồm BM601.

Chất ức chế protein có liên quan đến lympho bào T độc hại tế bào 4 (ipi4)

Ví dụ về chất ức chế protein có liên quan đến lympho bào T độc hại tế bào 4 (ipi4) bao gồm AGEN-2041, AGEN-1884, ipilumimab, belatacept, PSI-001, PRS-010, Probody mAbs, tremelimumab, và JHL-1155.

Chất ức chế xyclophilin

Ví dụ về chất ức chế xyclophilin bao gồm CPI-431-32, EDP-494, OCB-030, SCY-635, NVP-015, NVP-018, NVP-019, STG-175, và các hợp chất được bộc lộ trong US8513184 (Gilead Sciences), US20140030221 (Gilead Sciences), US20130344030 (Gilead Sciences), và US20130344029 (Gilead Sciences).

Chất ức chế vào virut HBV

Ví dụ về chất ức chế sự xâm nhập của virut HBV bao gồm Myrcludex B.

mARN virut gắn đích oligonucleotit đối nghĩa

Ví dụ về mARN virut gắn đích oligonucleotit đối nghĩa bao gồm ISIS-HBVRx, IONIS-HBVRx, IONIS-GSK6-LRx, GSK-3389404, RG-6004.

ARN can thiệp ngắn (siARN) và ddARNi

Ví dụ về siARN bao gồm TKM-HBV (TKM-HepB), ALN-HBV, SR-008, HepB-nARN, và ARC-520, ARC-521, ARB-1740, ARB-1467.

Ví dụ về sự giao thoa ARN gắn ADN (ddARNi) bao gồm BB-HB-331.

Chất điều biến endonucleaza

Ví dụ về chất điều biến endonucleaza bao gồm PGN-514.

Chất ức chế ribonucleotit reductaza

Ví dụ về chất ức chế của ribonucleotit reductaza bao gồm Trimidox.

Chất ức chế kháng nguyên HBV E

Ví dụ về chất ức chế kháng nguyên HBV E bao gồm wogonin.

Chất ức chế ADN đóng vòng cộng hóa trị (cccADN)

Ví dụ về chất ức chế cccADN bao gồm BSBI-25, và CHR-101.

Chất chủ vận thụ thể farnesoit X

Ví dụ về chất chủ vận thụ thể farnesoit X như EYP-001, GS-9674, EDP-305, MET-409, Tropifexor, AKN-083, RDX-023, BWD-100, LMB-763, INV-3, NTX-023-1, EP-024297 và GS-8670.

Kháng thể HBV

Ví dụ về kháng thể HBV gắn đích kháng nguyên bề mặt của virut viêm gan B bao gồm GC-1102, XTL-17, XTL-19, KN-003, IV Hepabulin SN, và liệu pháp kháng thể đơn dòng ở người đầy đủ (lây nhiễm virut viêm gan B, Humabs BioMed).

Ví dụ về kháng thể HBV, bao gồm kháng thể đơn dòng và kháng thể đa dòng, bao gồm Zutectra, Shang Sheng Gan Di, Uman Big (tăng miễn dịch viêm gan B), Omri-Hep-B, Nabi-HB, Hepatect CP, HepaGam B, igantibe, Niuliva, CT-P24, viêm gan B globulin miễn dịch (trong tĩnh mạch, pH4, lây nhiễm HBV, sản phẩm máu Shanghai RAAS), và Fovepta (BT-088).

Kháng thể đơn dòng ở người đầy đủ bao gồm HBC-34.

Chất đối kháng CCR2 chemokin

Ví dụ về chất đối kháng chemokin CCR2 bao gồm propagermani.

Chất chủ vận thymosin

Ví dụ về chất chủ vận thymosin bao gồm thymalfasin, thymosin alpha 1 tái tổ hợp (GeneScience).

Xytokin

Ví dụ về xytokin bao gồm IL-7 tái tổ hợp, CYT-107, interleukin-2 (IL-2, Immunex), interleukin-2 ở người tái tổ hợp (Shenzhen Neptunus), IL-15, IL-21, IL-24,

và celmoleukin.

Chất điều biến nucleoprotein

Chất điều biến nucleoprotein có thể là lõi HBV hoặc chất ức chế protein capsit. Ví dụ về chất điều biến nucleoprotein bao gồm GS-4882, AB-423, AT-130, GLS4, NVR-1221, NVR-3778, AL-3778, BAY 41-4109, morphothiadin mesilat, ARB-168786, ARB-880, JNJ-379, RG-7907, HEC-72702, AB-506, ABI-H0731, JNJ-440, ABI-H2158 và DVR-23.

Ví dụ về chất ức chế capsit bao gồm các hợp chất được bộc lộ trong US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), US20140343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), US20130267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), WO2015/059212 (Janssen), WO2015118057 (Janssen), WO2015011281 (Janssen), WO2014184365 (Janssen), WO2014184350 (Janssen), WO2014161888 (Janssen), WO2013096744 (Novira), US20150225355 (Novira), US20140178337 (Novira), US20150315159 (Novira), US20150197533 (Novira), US20150274652 (Novira), US20150259324, (Novira), US20150132258 (Novira), US9181288 (Novira), WO2014184350 (Janssen), WO2013144129 (Roche), WO2017198744 (Roche), US 20170334882 (Novira), US 20170334898 (Roche), WO2017202798 (Roche), WO2017214395 (Enanta), WO2018001944 (Roche), WO2018001952 (Roche), WO2018005881 (Novira), WO2018005883 (Novira), WO2018011100 (Roche), WO2018011160 (Roche), WO2018011162(Roche), WO2018011163 (Roche), WO2018036941 (Roche), WO2018043747 (Kyoto Univ), US20180065929 (Janssen), WO2016168619 (Indiana University), WO2016195982 (The Penn State Foundation), WO2017001655 (Janssen), WO2017048950 (Assembly Biosciences), WO2017048954 (Assembly Biosciences), WO2017048962 (Assembly Biosciences), US20170121328 (Novira), US20170121329 (Novira).

Ví dụ về chất ức chế phiên mã bao gồm các hợp chất được bộc lộ trong WO2017013046 (Roche), WO2017016960 (Roche), WO2017017042 (Roche), WO2017017043 (Roche), WO2017061466 (Toyoma chemicals), WO2016177655 (Roche), WO2016161268 (Enanta). WO2017001853 (Redex Pharma), WO2017211791 (Roche), WO2017216685 (Novartis), WO2017216686 (Novartis), WO2018019297

(Ginkgo Pharma), WO2018022282 (Newave Pharma), US20180030053 (Novartis), WO2018045911 (Zhejiang Pharma).

Chất kích thích gen 1 cảm ứng được axit retinoic

Ví dụ về chất kích thích của gen 1 cảm ứng được bởi axit retinoic bao gồm SB-9200, SB-40, SB-44, ORI-7246, ORI-9350, ORI-7537, ORI-9020, ORI-9198, và ORI-7170, RGT-100.

Chất kích thích NOD2

Ví dụ về chất kích thích về NOD2 bao gồm SB-9200.

Chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K)

Ví dụ về chất ức chế PI3K bao gồm idelalisib, ACP-319, AZD-8186, AZD-8835, buparlisib, CDZ-173, CLR-457, pictilisib, neratinib, rigosertib, rigosertib natri, EN-3342, TGR-1202, alpelisib, duvelisib, IPI-549, UCB-5857, taselisib, XL-765, gedatolisib, ME-401, VS-5584, copanlisib, CAI orotat, perifosin, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, panulisib, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-40093, pilaralisib, BAY-1082439, puquitinib mesylat, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, sonolisib, LY-3023414, SAR-260301,TAK-117, HMPL-689, tenalisib, voxtalisib, và CLR-1401.

Chất ức chế đường indoleamin-2, 3-dioxyaza (IDO)

Ví dụ về chất ức chế IDO bao gồm epacadostat (INCB24360), resminostat (4SC-201), indoximod, F-001287, SN-35837, NLG-919, GDC-0919, GBV-1028, GBV-1012, NKTR-218, và các hợp chất được bộc lộ trong US20100015178 (Incyte), US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.), và WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.).

Chất ức chế PD-1

Ví dụ về chất ức chế PD-1 bao gồm cemiplimab, nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, BGB-108, STI-A1014, SHR-1210, PDR-001, PF-06801591, IBI-308, GB-226, STI-1110, JNJ-63723283, CA-170, durvalumab, atezolizumab và mDX-400, JS-001, Camrelizumab, Sintilimab, Sintilimab, tislelizumab, BCD-100, BGB-A333, JNJ-63723283, GLS-010 (WBP-3055), CX-072, AGEN-2034, GNS-1480 (chất đối kháng

thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì; chất ức chế phối tử 1 chết tế bào theo chương trình), CS-1001, M-7824 (protein dung hợp hai chức PD-L1/TGF-β), Genolimzumab, BMS-936559.

Chất ức chế PD-L1

Ví dụ về chất ức chế PD-L1 bao gồm atezolizumab, avelumab, AMP-224, MEDI-0680, RG-7446, GX-P2, durvalumab, KY-1003, KD-033, MSB-0010718C, TSR-042, ALN-PDL, STI-A1014, GS-4224, CX-072, và BMS-936559.

Ví dụ về chất ức chế PD-1 bao gồm các hợp chất được bộc lộ trong WO2017112730 (Incyte Corp), WO2017087777 (Incyte Corp), WO2017017624, WO2014151634 (BristolMyers Squibb Co), WO201317322 (BristolMyers Squibb Co), WO2018119286 (Incyte Corp), WO2018119266 (Incyte Corp), WO2018119263 (Incyte Corp), WO2018119236 (Incyte Corp), WO2018119221 (Incyte Corp), WO2018118848 (BristolMyers Squibb Co), WO20161266460 (BristolMyers Squibb Co), WO2017087678 (BristolMyers Squibb Co), WO2016149351 (BristolMyers Squibb Co), WO2015033299 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015179615 (Eisai Co Ltd; Eisai Research Institute), WO2017066227 (BristolMyers Squibb Co), WO2016142886 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2016142852 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2016142835 (Aurigene Discovery Technologies Ltd; Individual), WO2016142833 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2018085750 (BristolMyers Squibb Co), WO2015033303 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2017205464 (Incyte Corp), WO2016019232 (3M Co; Individual; Texas A&M University System), WO2015160641 (BristolMyers Squibb Co), WO2017079669 (Incyte Corp), WO2015033301 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015034820 (BristolMyers Squibb Co), WO2018073754 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2016077518 (BristolMyers Squibb Co), WO2016057624 (BristolMyers Squibb Co), WO2018044783 (Incyte Corp), WO2016100608 (BristolMyers Squibb Co), WO2016100285 (BristolMyers Squibb Co), WO2016039749 (BristolMyers Squibb Co), WO2015019284 (Cambridge Enterprise Ltd), WO2016142894 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015134605 (BristolMyers Squibb Co), WO2018051255 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2018051254 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2017222976 (Incyte

Corp), WO2017070089 (Incyte Corp), WO2018044963 (BristolMyers Squibb Co), WO2013144704 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2018013789 (Incyte Corp), WO2017176608 (BristolMyers Squibb Co), WO2018009505 (BristolMyers Squibb Co), WO2011161699 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015119944 (Incyte Corp; Merck Sharp & Dohme Corp), WO2017192961 (Incyte Corp), WO2017106634 (Incyte Corp), WO2013132317 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2012168944 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015036927 (Aurigene Discovery Technologies Ltd),WO2015044900 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2018026971 (Arising International).

Ví dụ khác về chất ức chế PD-1 và/hoặc PDL-1 bao gồm các hợp chất được bộc lộ trong loạt đơn tạm thời của Mỹ số 62/630187, 62/640534, 62/736116, và 62/747029.

Thymosin alpha-1 tái tổ hợp

Ví dụ về thymosin alpha-1 tái tổ hợp bao gồm NL-004 và thymosin alpha-1 PEGylat hóa.

Chất ức chế Bruto Tyrosin Kinaza (BTK)

Ví dụ về chất ức chế BTK bao gồm ABBV-105, acalabrutinib (ACP-196), ARQ-531, BMS-986142, dasatinib, ibrutinib, GDC-0853, PRN-1008, SNS-062, ONO-4059, BGB-3111, ML-319, MSC-2364447, RDX-022, X-022, AC-058, RG-7845, spebrutinib, TAS-5315, TP-0158, TP-4207, HM-71224, KBP-7536, M-2951, TAK-020, AC-0025, và các hợp chất được bộc lộ trong US20140330015 (Ono Pharmaceutical), US20130079327 (Ono Pharmaceutical), và US20130217880 (Ono Pharmaceutical).

Chất ức chế KDM

Ví dụ về chất ức chế KDM5 bao gồm các hợp chất được bộc lộ trong WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140371195 (Epitherapeutics) và US20140371214 (Epitherapeutics), US20160102096 (Epitherapeutics), US20140194469 (Quanticel), US20140171432, US20140213591 (Quanticel), US20160039808 (Quanticel), US20140275084 (Quanticel), WO2014164708 (Quanticel).

Ví dụ về chất ức chế KDM1 bao gồm các hợp chất được bộc lộ trong US9186337B2 (Oryzon Genomics), GSK-2879552, và RG-6016.

Chất chủ vận STING

Ví dụ về chất chủ vận STING bao gồm SB-11285, AdVCA0848, STINGVAX, và các hợp chất được bộc lộ trong WO 2018065360 (Biolog Life Science Institute Forschungslabor und Biochemica-Vertrieb GmbH, Germany), WO 2018009466 (Aduro Biotech), WO 2017186711 (InvivoGen), WO 2017161349 (Immune Sensor), WO 2017106740 (Aduro Biotech), US 20170158724 (Glaxo Smithkiline), WO 2017075477 (Aduro Biotech), US 20170044206 (Merck), WO 2014179760 (Đại học California), WO2018098203 (Janssn), WO2018118665 (Merck), WO2018118664 (Merck), WO2018100558 (Takeda), WO2018067423 (Merck), WO2018060323 (Boehringer).

Chất ức chế transcriptaza đảo ngược không có nucleosit (NNRTI)

Ví dụ về NNRTI bao gồm các hợp chất được bộc lộ trong WO2018118826 (Merck), WO2018080903(Merck), WO2018119013 (Merck), WO2017100108 (Idenix), WO2017027434 (Merck), WO2017007701 (Merck), WO2008005555 (Gilead).

Chất ức chế sao chép HBV

Ví dụ về chất ức chế sao chép virut viêm gan B bao gồm isothiafludin, IQP-HBV, RM-5038, và Xingantie.

Chất ức chế arginaza

Ví dụ về chất ức chế arginaza bao gồm CB-1158, C-201, và resminostat.

Liệu pháp gen và liệu pháp tế bào

Liệu pháp gen và liệu pháp tế bào bao gồm sự cải biến di truyền để gây câm gen; cách tiếp cận di truyền để tiêu diệt trực tiếp tế bào bị nhiễm; việc ngâm tế bào miễn dịch được thiết kế để thay thế hầu hết hệ thống miễn dịch của chính bệnh nhân để tăng cường đáp ứng miễn dịch với tế bào bị nhiễm, hoặc hoạt hóa hệ thống miễn dịch của chính bệnh nhân để giết tế bào bị nhiễm, hoặc tìm và giết tế bào bị nhiễm; và cách tiếp cận di truyền để cải biến hoạt tính tế bào để thay đổi thêm sự đáp ứng miễn dịch nội sinh chống lại sự lây nhiễm.

Chất chỉnh sửa gen

Ví dụ về hệ thống chỉnh sửa hệ gen bao gồm hệ thống CRISPR/Cas9, hệ thống nucleaza ngón tay kẽm, hệ thống TALEN, hệ thống endonucleaza di chuyển, và hệ thống meganucleaza; ví dụ, loại bỏ cccADN thông qua sự phân tách được gắn đích, và thay đổi một hoặc nhiều gen mang virut viêm gan B (HBV). Thay đổi gen (ví dụ, tách ra và/hoặc tháo ra) PreC, C, X, PreSI, PreS2, S, P hoặc SP dùng để chỉ (1) việc làm giảm hoặc loại bỏ sự biểu hiện gen PreC, C, X, PreSI, PreS2, S, P hoặc SP, (2) giao thoa với Precore, Core, protein X, protein bề mặt dài, protein bề mặt giữa, protein S (cũng được gọi là kháng nguyên HBs và HBsAg), protein polymeraza, và/hoặc chức năng protein được ghép viêm gan B (HBe, HBc, HBx, PreS1, PreS2, S, Pol, và/hoặc HBSP) hoặc (3) làm giảm hoặc loại bỏ nội bào, huyết thanh và/hoặc các mức độ trong nhu mô của protein HBe, HBc, HBx, LHBs, MHBs, SHBs, Pol, và/hoặc HBSP. Việc tháo ra một hoặc nhiều (các) gen PreC, C, X, PreSI, PreS2, S, P và/hoặc SP được thực hiện bằng cách gắn đích (các) gen trong HBV cccADN và/hoặc HBV ADN được hợp thành.

Liệu pháp tế bào T-CAR

Liệu pháp tế bào CAR T bao gồm quần thể của tế bào hiệu ứng miễn dịch thao tác di truyền để biểu hiện thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR), trong đó CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên HBV. Tế bào hiệu ứng miễn dịch là tế bào T hoặc tế bào NK. Theo một số phương án, tế bào T là tế bào CD4+ T, tế bào CD8+ T, hoặc tổ hợp của nó. Các tế bào có thể là tự rụng hoặc dị sinh.

Liệu pháp tế bào T-TCR

Liệu pháp tế bào TCR T bao gồm tế bào T biểu hiện thụ thể tế bào T đặc hiệu bởi HBV. tế bào T-TCR là thao tác di truyền để gắn đích HBV có nguồn gốc peptit có trên bề mặt của virut-tế bào bị nhiễm. Theo một số phương án, tế bào T biểu hiện TCR đặc hiệu bởi kháng nguyên bề mặt HBV (HBsAg). Ví dụ về liệu pháp TCR-T gắn đích đến việc trị liệu HBV bao gồm LTCR-H2-1.

Theo phương án cụ thể khác, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế ADN polymeraza HBV, một hoặc hai tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm gồm chất điều biến miễn dịch, chất điều biến TLR, chất ức chế HBsAg, chất ức chế tiết hoặc tập hợp HBsAg, vacxin điều trị HBV, kháng thể

HBV bao gồm kháng thể HBV gắn đích kháng nguyên bề mặt của virut viêm gan B và và protein điều trị "giống kháng thể" và kháng thể đặc hiệu kép (như DART®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, dẫn xuất Fab, hoặc kháng thể giống TCR), chất ức chế xyclophilin, chất kích thích của gen 1 cảm ứng được bởi axit retinoic, chất kích thích của thụ thể giống RIG-I, chất ức chế PD-1, chất ức chế PD-L1, chất ức chế arginaza, chất ức chế PI3K, chất ức chế IDO, và chất kích thích của NOD2, và một hoặc hai tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm gồm chất ức chế sự xâm nhập của virut HBV, chất ức chế NTCP, chất ức chế HBx, chất ức chế cccADN, kháng thể HBV gắn đích kháng nguyên bề mặt của virut viêm gan B, siARN, tác nhân trị liệu gen miARN, sshARN, chất ức chế KDM5, và chất điều biến nucleoprotein (chất điều biến lõi HBV hoặc protein capsit).

Theo phương án cụ thể khác, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế ADN polymeraza HBV và ít nhất chất điều trị bổ sung thứ hai được chọn từ nhóm gồm: chất điều biến miễn dịch, chất điều biến TLR, chất ức chế HBsAg, vacxin điều trị HBV, kháng thể HBV bao gồm kháng thể HBV gắn đích kháng nguyên bề mặt của virut viêm gan B và và protein điều trị "giống kháng thể" và kháng thể đặc hiệu kép (như DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, dẫn xuất Fab, hoặc kháng thể giống TCR), chất ức chế xyclophilin, chất kích thích của gen 1 cảm ứng được bởi axit retinoic, chất kích thích của thụ thể giống RIG-I, chất ức chế PD-1, chất ức chế PD-L1, chất ức chế arginaza, chất ức chế PI3K, chất ức chế IDO, và chất kích thích của NOD2.

Theo phương án cụ thể khác, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế ADN polymeraza HBV và ít nhất chất điều trị bổ sung thứ hai được chọn từ nhóm gồm: chất ức chế sự xâm nhập của virut HBV, chất ức chế NTCP, chất ức chế HBx, chất ức chế cccADN, kháng thể HBV gắn đích kháng nguyên bề mặt của virut viêm gan B, siARN, tác nhân trị liệu gen miARN, sshARN, chất ức chế KDM5, và chất điều biến nucleoprotein (chất ức chế protein lõi HBV hoặc capsit).

Theo một phương án cụ thể, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với các hợp chất như các hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn Mỹ số 2010/0143301 (Gilead Sciences), công bố đơn Mỹ số 2011/0098248 (Gilead

Sciences), công bố đơn Mỹ số 2009/0047249 (Gilead Sciences), đơn patent Mỹ số 8722054 (Gilead Sciences), công bố đơn Mỹ số 2014/0045849 (Janssen), công bố đơn Mỹ số 2014/0073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), công bố đơn Mỹ số 2014/0350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), công bố đơn Mỹ số 2008/0234251 (Array Biopharma), công bố đơn Mỹ số 2008/0306050 (Array Biopharma), công bố đơn Mỹ số 2010/0029585 (Ventirx Pharma), công bố đơn Mỹ số 2011/0092485 (Ventirx Pharma), US2011/0118235 (Ventirx Pharma), công bố đơn Mỹ số 2012/0082658 (Ventirx Pharma), công bố đơn Mỹ số 2012/0219615 (Ventirx Pharma), công bố đơn Mỹ số 2014/0066432 (Ventirx Pharma), công bố đơn Mỹ số 2014/0088085 (Ventirx Pharma), công bố đơn Mỹ số 2014/0275167 (Novira Therapeutics), công bố đơn Mỹ số 2013/0251673 (Novira Therapeutics), đơn patent Mỹ số 8513184 (Gilead Sciences), công bố đơn Mỹ số 2014/0030221 (Gilead Sciences), công bố đơn Mỹ số 2013/0344030 (Gilead Sciences), công bố đơn Mỹ số 2013/0344029 (Gilead Sciences), US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), công bố đơn Mỹ số 2014/0343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), công bố đơn Mỹ số 2013/0267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), WO2015/059212 (Janssen), WO2015118057 (Janssen), WO2015011281 (Janssen), WO2014184365 (Janssen), WO2014184350 (Janssen), WO2014161888 (Janssen), WO2013096744 (Novira), US20150225355 (Novira), US20140178337 (Novira), US20150315159 (Novira), US20150197533 (Novira), US20150274652 (Novira), US20150259324, (Novira), US20150132258 (Novira), US9181288 (Novira), WO2014184350 (Janssen), WO2013144129 (Roche), US20100015178 (Incyte), US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.), công bố đơn Mỹ số 2014/0330015 (Ono Pharmaceutical), công bố đơn Mỹ số 2013/0079327 (Ono Pharmaceutical), công bố đơn Mỹ số 2013/0217880 (Ono pharmaceutical), WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140371195 (Epitherapeutics) và US20140371214 (Epitherapeutics), US20160102096 (Epitherapeutics), US20140194469 (Quanticel), US20140171432, US20140213591 (Quanticel), US20160039808 (Quanticel), US20140275084

(Quanticel), WO2014164708 (Quanticel), US9186337B2 (Oryzon Genomics), và các thuốc khác để điều trị HBV, và tổ hợp của nó.

Liệu pháp tổ hợp HIV

Theo một số phương án, phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm HIV ở người hoặc động vật có hoặc có nguy cơ có lây nhiễm được cung cấp, bao gồm việc sử dụng cho người hoặc động vật lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu để điều trị của một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, một hoặc hai, hoặc một đến ba) tác nhân trị liệu bổ sung. Theo một phương án, phương pháp điều trị lây nhiễm HIV ở người hoặc động vật có hoặc có nguy cơ có việc lây nhiễm được cung cấp, bao gồm việc sử dụng cho người hoặc động vật lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu để điều trị của một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, một hoặc hai, hoặc một đến ba) tác nhân trị liệu bổ sung.

Theo một phương án, dược phẩm bao gồm hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, một hoặc hai, hoặc một đến ba) tác nhân trị liệu bổ sung, và chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược dược dụng được cung cấp.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị lây nhiễm HIV, bao gồm việc sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu để điều trị của một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung thích hợp để điều trị lây nhiễm HIV.

Theo một số phương án, các hợp chất được bộc lộ ở đây được bào chế làm viên nén, có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều hợp chất khác hữu ích để điều trị HIV. Theo một số phương án, viên nén có thể chứa thành phần có hoạt tính khác để điều trị HIV, như chất ức chế proteaza HIV, chất ức chế không nucleosit hoặc nucleotit HIV của transcriptaza đảo, chất ức chế nucleosit hoặc nucleotit HIV của transcriptaza đảo, chất ức chế integraza HIV, chất ức chế integraza (hoặc dị lập thể) vị trí không xúc tác HIV, chất tăng cường dược động học, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Theo một số phương án, các viên nén này thích hợp để dùng liều một lần hàng ngày.

Theo một số phương án, chất điều trị bổ sung có thể là chất kháng HIV. Theo một số phương án, chất điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm thuốc kết hợp HIV, chất ức chế proteaza HIV, chất ức chế không nucleosit hoặc nucleotit HIV của transcriptaza đảo, chất ức chế nucleosit hoặc nucleotit HIV của transcriptaza đảo, chất ức chế integraza HIV, chất ức chế integraza (hoặc dị lập thể) vị trí không xúc tác HIV, chất ức chế đường vào HIV, chất ức chế sự trưởng thành HIV, chất điều biến miễn dịch, tác nhân trị liệu miễn dịch, liên hợp kháng thể-thuốc, chất điều biến gen, chất chỉnh sửa gen (như CRISPR/Cas9, nucleaza ngón tay kẽm, nucleaza di chuyển, nucleaza tổng hợp, TALEN), liệu pháp tế bào (như thụ thể kháng nguyên dạng khảm tế bào T, CAR-T, và thụ thể tế bào T thao tác di truyền, TCR-T), chất đảo chiều độ trễ, các hợp chất gắn đích capsit HIV (bao gồm chất ức chế capsit), liệu pháp dựa trên cơ sở miễn dịch, chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K), chất đối kháng alpha-4/beta-7, kháng thể HIV, và protein điều trị "giống kháng thể" và kháng thể đặc hiệu kép, chất ức chế protein lười HIV p17, chất đối kháng IL-13, chất điều biến peptidyl-prolyl cis-trans isomeraza A, chất ức chế protein disulfit isomeraza, chất đối kháng thụ thể C5a bổ thể, chất ức chế DNMetyltransferaza, chất điều biến gen HIV vif, chất đối kháng dime hóa Vif, chất ức chế yếu tố nhiễm virut HIV-1, chất ức chế TAT protein, chất điều biến HIV-1 Nef, chất điều biến Hck tyrosin kinaza, chất ức chế kinaza-3 dòng dõi được trộn (MLK-3), chất ức chế ghép HIV-1, chất ức chế Rev protein, chất đối kháng integrin, chất ức chế nucleoprotein, chất điều biến yếu tố ghép, chất điều biến protein 1 chứa miền COMM, chất ức chế HIV ribonucleaza H, chất điều biến retroxyclin, chất ức chế CDK-9, chất ức chế không integrin 1 ngoạm ICAM-3 dạng nhánh cây, chất ức chế HIV GAG protein, chất ức chế HIV POL protein, Chất điều biến yếu tố H bổ thể, chất ức chế ubiquitin ligaza, chất ức chế deoxyxytidin kinaza, chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin, chất kích thích proprotein convertaza PC9, chất ức chế ARN helicaza DDX3X phụ thuộc ATP, chất ức chế phức chất tạo đoạn mồi transcriptaza đảo ngược, chất ức chế NADH-oxidaza và G6PD, chất tăng cường dược động học, liệu pháp gen HIV, vacxin HIV, và tác nhân trị liệu HIV khác, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Theo một số phương án, chất điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm hỗn hợp thuốc đối với HIV, thuốc khác để điều trị HIV, chất ức chế proteaza HIV, chất ức

chế transcriptaza đảo ngược HIV, chất ức chế integraza HIV, chất ức chế integraza (hoặc dị lập thể) vị trí không xúc tác HIV, chất ức chế (dung hợp) vào HIV, chất ức chế sự trưởng thành HIV, chất đảo chiều độ trễ, chất ức chế capsit, liệu pháp dựa trên cơ sở miễn dịch, chất ức chế PI3K, kháng thể HIV, và kháng thể đặc hiệu kép, và protein điều trị "giống kháng thể", hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Thuốc kết hợp HIV

Ví dụ về thuốc kết hợp bao gồm ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarat, và emtrixitabin); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirin, tenofovir disoproxil fumarat, và emtrixitabin); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarat, và emtrixitabin); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarat và emtrixitabin; TDF+FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamit và emtrixitabin); ODEFSEY® (tenofovir alafenamit, emtrixitabin, và rilpivirin); GENVOYA® (tenofovir alafenamit, emtrixitabin, cobicistat, và elvitegravir); BIKTARVY® (bictegravir, emtrixitabin, tenofovir alafenamit); darunavir, tenofovir alafenamit hemifumarat, emtrixitabin, và cobicistat; efavirenz, lamivudin, và tenofovir disoproxil fumarat; lamivudin và tenofovir disoproxil fumarat; tenofovir và lamivudin; tenofovir alafenamit và emtrixitabin; tenofovir alafenamit hemifumarat và emtrixitabin; tenofovir alafenamit hemifumarat, emtrixitabin, và rilpivirin; tenofovir alafenamit hemifumarat, emtrixitabin, cobicistat, và elvitegravir; COMBIVIR® (zidovudin và lamivudin; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; abacavir sulfat và lamivudin; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; lopinavir và ritonavir); TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir, và lamivudin); TRIZIVIR® (abacavir sulfat, zidovudin, và lamivudin; ABC+AZT+3TC); atazanavir và cobicistat; atazanavir sulfat và cobicistat; atazanavir sulfat và ritonavir; darunavir và cobicistat; dolutegravir và rilpivirin; dolutegravir và rilpivirin hydroclorua; dolutegravir, abacavir sulfat, và lamivudin; lamivudin, nevirapin, và zidovudin; raltegravir và lamivudin; doravirin, lamivudin, và tenofovir disoproxil fumarat; doravirin, lamivudin, và tenofovir disoproxil; dolutegravir + lamivudin, lamivudin + abacavir + zidovudin, lamivudin + abacavir, lamivudin + tenofovir disoproxil fumarat, lamivudin + zidovudin + nevirapin, lopinavir + ritonavir, lopinavir + ritonavir + abacavir + lamivudin, lopinavir + ritonavir + zidovudin + lamivudin, tenofovir + lamivudin, và tenofovir disoproxil fumarat + emtrixitabin + rilpivirin hydroclorua, lopinavir, ritonavir, zidovudin và lamivudin; Vacc-4x và romidepsin; và APH-0812, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Chất ức chế proteaza HIV

Ví dụ về chất ức chế proteaza HIV bao gồm amprenavir, atazanavir, brecanavir, darunavir, fosamprenavir, fosamprenavir canxi, indinavir, indinavir sulfat, lopinavir, nelfinavir, nelfinavir mesylat, ritonavir, saquinavir, saquinavir mesylat, tipranavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008, và TMC-310911.

Chất ức chế transcriptaza đảo ngược HIV

Ví dụ về chất ức chế không nucleosit hoặc nucleotit HIV của transcriptaza đảo bao gồm dapivirin, delavirdin, delavirdin mesylat, doravirin, efavirenz, etravirin, lentinan, nevirapin, rilpivirin, ACC-007, AIC-292, KM-023, PC-1005, và VM-1500.

Ví dụ về chất ức chế nucleosit hoặc nucleotit HIV của transcriptaza đảo bao gồm adefovir, adefovir dipivoxil, azvudin, emtrixitabin, tenofovir, tenofovir alafenamit, tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, VIDEX® và VIDEX EC® (didanosin, ddl), abacavir, abacavir sulfat, alovudin, aprixitabin, censavudin, didanosin, elvuxitabin, festinavir, fosalvudin tidoxil, CMX-157, dapivirin, doravirin, etravirin, OCR-5753, tenofovir disoproxil orotat, fozivudin tidoxil, lamivudin, phosphazid, stavudin, zalxitabin, zidovudin, GS-9131, GS-9148, MK-8504 và KP-1461.

Chất ức chế integraza HIV

Ví dụ về chất ức chế integraza HIV bao gồm elvitegravir, curcumin, dẫn xuất của curcumin, axit chicoric, dẫn xuất của axit chicoric, axit 3,5-dicaffeoylquinic, dẫn xuất của axit 3,5-dicaffeoylquinic, axit aurintricarboxylic, dẫn xuất của axit aurintricarboxylic, caffeic axit phenetyl este, dẫn xuất của este caffeic axit phenetyl, tyrphostin, dẫn xuất của tyrphostin, quercetin, dẫn xuất của quercetin, raltegravir, dolutegravir, JTK-351, bictegravir, AVX-15567, cabotegravir (thuốc tiêm có tác dụng lâu dài), dẫn xuất diketo quinolin-4-1, chất ức chế integraza-LEDGF, ledgin, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, axit stilbenedisulfonic, T-169 và cabotegravir.

Ví dụ về vị trí không xúc tác HIV, hoặc dị lập thể, chất ức chế integraza (NCINI) bao gồm CX-05045, CX-05168, và CX-14442.

Chất ức chế vào HIV

Ví dụ về chất ức chế (dung hợp) vào HIV bao gồm cenicriviroc, chất ức chế CCR5, chất ức chế gp41, chất ức chế gắn CD4, chất ức chế gp120, và chất ức chế CXCR4.

Ví dụ về chất ức chế CCR5 bao gồm aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, adaptavir (RAP-101), nifeviroc (TD-0232), kháng thể đặc hiệu kép kháng GP120/CD4 hoặc CCR5, B-07, MB-66, polypeptit C25P, TD-0680, và vMIP (Haimipu).

Ví dụ về chất ức chế gp41 bao gồm albuvirtit, enfuvirtit, BMS-986197, enfuvirtit biobetter, enfuvirtit biosimilar, chất ức chế dung hợp HIV-1 (P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, PIE-12 trime và sifuvirtit.

Ví dụ về chất ức chế gắn CD4 bao gồm các chất tương tự ibalizumab và CADA.

Ví dụ về chất ức chế gp120 bao gồm Radha-108 (receptol) 3B3-PE38, BanLec, nanomedixin dựa trên bentonit, fostemsavir trometamin, IQP-0831, và BMS-663068.

Ví dụ về chất ức chế CXCR4 bao gồm plerixafor, ALT-1188, N15 peptit, và vMIP (Haimipu).

Chất ức chế sự trưởng thành HIV

Ví dụ về chất ức chế sự trưởng thành HIV bao gồm BMS-955176 và GSK-2838232.

Chất đảo chiều độ trễ

Ví dụ về chất đảo chiều độ trễ bao gồm chất ức chế histon deaxetylaza (HDAC), chất ức chế proteasom như velcad, chất hoạt hóa protein kinaza C (PKC), chất ức chế Smyd2, chất ức chế BET-bromodomain 4 (BRD4), ionomyxin, PMA, SAHA (axit suberanilohydroxamic, hoặc suberoyl, anilit, và axit hydroxamic), AM-0015, ALT-803, NIZ-985, NKTR-255, kháng thể cải biến IL-15, JQ1, disulfiram, amphoterixin B, và chất ức chế ubiquitin như chất tương tự largazol, và GSK-343.

Ví dụ về chất ức chế HDAC bao gồm romidepsin, vorinostat, và panobinostat.

Ví dụ về chất hoạt hóa PKC bao gồm indolactam, prostratin, ingenol B, và DAG-lacton.

Chất ức chế capsit

Ví dụ về chất ức chế capsit bao gồm chất ức chế polyme hóa capsit hoặc các hợp chất phá vỡ capsit, chất ức chế HIV nucleocapsit p7 (NCp7) như azodicarbonamit, chất ức chế HIV p24 capsit protein, các chuỗi AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301, và AVI-CAN1-15.

Liệu pháp dựa trên cơ sở miễn dịch

Ví dụ về liệu pháp dựa trên cơ sở miễn dịch bao gồm chất điều biến thụ thể giống Toll như TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12, và TLR13; chất điều biến protein 1 chết tế bào theo chương trình (Pd-1); chất điều biến phối tử 1 chết theo chương trình (Pd-L1); chất điều biến IL-15; DermaVir; interleukin-7; plaquenil (hydroxycloquin); proleukin (aldesleukin, IL-2); interferon alfa; interferon alfa-2b; interferon alfa-n3; pegylated interferon alfa; interferon gamma; hydroxyure; mycophenolat mofetil (MPA) và dẫn xuất este mycophenolat mofetil (MMF) của nó; ribavirin; rintatolimod, polyme polyetylenimin (PEI); gepon; rintatolimod; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107; protein dung hợp interleukin-15/Fc; normferon; peginterferon alfa-2a; peginterferon alfa-2b; interleukin-15 tái tổ hợp; RPI-MN; GS-9620; chất điều biến STING; chất điều biến RIG-I; chất điều biến NOD2; và IR-103.

Ví dụ về chất điều biến TLR8 bao gồm motolimod, resiquimod, 3M-051, 3M-052, MCT-465, IMO-4200, VTX-763, VTX-1463 và các chất được bộc lộ trong US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (VentirxPharma), US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), patent Mỹ số 9670205 (Gilead Sciences Inc.), US20160289229 (Gilead Sciences Inc.), đơn patent Mỹ số 15/692161 (Gilead Sciences Inc.), và đơn patent Mỹ số 15/692093 (Gilead Sciences Inc.).

Chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K)

Ví dụ về chất ức chế PI3K bao gồm idelalisib, alpelisib, buparlisib, CAI orotat, copanlisib, duvelisib, gedatolisib, neratinib, panulisib, perifosin, pictilisib, pilaralisib, puquitinib mesylat, rigosertib, rigosertib natri, sonolisib, taselisib, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765, và ZSTK-474.

Chất đối kháng alpha-4/beta-7

Ví dụ về chất đối kháng integrin alpha-4/beta-7 bao gồm PTG-100, TRK-170, abrilumab, etrolizumab, carotegrast metyl, và vedolizumab.

Protein điều trị kháng thể HIV, kháng thể đặc hiệu kép, và "giống kháng thể"

Ví dụ về protein điều trị kháng thể HIV, kháng thể đặc hiệu kép, và "giống kháng thể" bao gồm DART®, DUOBODIES®, BITES®, XmAb®, TandAb®, dẫn xuất Fab, bnAB (kháng thể HIV-1 trung hòa rộng), BMS-936559, TMB-360, và gắn đích HIV gp120 hoặc gp41, phân tử tuyển chọn kháng thể gắn đích HIV, kháng thể đơn dòng kháng CD63, kháng thể virut C kháng GB, kháng thể đặc hiệu kép kháng GP120/CD4, CCR5, kháng thể miền đơn kháng nef, kháng thể kháng Rev, kháng thể kháng CD18 có nguồn gốc từ camelid, kháng thể kháng ICAM-1 có nguồn gốc từ camelid, DCVax-001, kháng thể gắn đích gp140, kháng thể trị liệu HIV dựa trên cơ sở gp41, mAbs tái tổ hợp ở người (PGT-121), ibalizumab, Immuglo, và MB-66.

Ví dụ cũng bao gồm bavituximab, UB-421, C2F5, 2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 8ANC195, 3BNC117, 3BNC60, 10-1074, PGT145, PGT121, PGT-151, PGT-133, MDX010 (ipilimumab), DH511, N6, VRC01 PGDM1400, A32, 7B2, 10E8, 10E8v4, CAP256-VRC26,25, DRVIA7, VRC-07-523, VRC-HIVMAB080-00-AB, VRC-HIVMAB060-00-AB, MGD-014 và VRC07.

Ví dụ bổ sung về HIV kháng thể đặc hiệu kép bao gồm MGD014.

Chất tăng cường dược động học

Ví dụ về chất tăng cường dược động học bao gồm cobicistat và ritonavir.

Vacxin HIV

Ví dụ về vacxin HIV bao gồm vacxin peptit, vacxin protein đơn vị con tái tổ hợp, vacxin vectơ sống, vacxin ADN, vacxin peptit có nguồn gốc từ CD4, vacxin tổ hợp, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), vacxin kiểu phụ C monome gp120 HIV-1, Remun, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirut-5 tái tổ hợp ADN multiclad (rAd5), Pennvax-G, Pennvax-GP, vacxin HIV-TriMix-mARN, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vacxin bổ trợ poly-ICLC, TatImmun, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140[delta]V2.TV1+MF-59, vacxin rVSVIN HIV-1 gag, vacxin SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, ADN-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, ADN-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rcAD26.MOS1.HIV-Env, vacxin Ad26.Mod.HIV, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001, và vacxin hạt giống như virut như vacxin pseudovirion, CombiVICHvac, vacxin dung hợp LFn-p24 B/C, vacxin ADN dựa trên GTU, vacxin HIV gag/pol/nef/env ADN, vacxin HIV kháng TAT, vacxin liên hợp polypeptit, vacxin tế bào đuôi gai, vacxin ADN dựa trên cơ sở gag, GI-2010, vacxin gp41 HIV-1, vacxin HIV (chất phụ trợ PIKA), vacxin peptit lai epitop II lơp I i-key/MHC, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, vacxin multiclad Env, vacxin MVA, Pennvax-GP, vacxin gag HIV vectơ HCMV thiếu hụt pp71, vacxin peptit tái tổ hợp (lây nhiễm HIV), NCI, vacxin rgp160 HIV, vacxin HIV RNActive, SCB-703, vacxin Tat Oyi, TBC-M4, vacxin điều trị HIV, UBI HIV gp120, Vacc-4x + romidepsin, vacxin gp120 polypeptit biến thiên, vacxin rAd5 gag-pol env A/B/C, DNA.HTI và MVA.HTI.

Tác nhân trị liệu HIV bổ sung

Ví dụ về tác nhân trị liệu HIV bổ sung bao gồm các hợp chất được bộc lộ trong WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), US 2014/0221378 (Japan Tobacco),

US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), US 20100143301 (Gilead Sciences) và WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).

Ví dụ về thuốc khác để điều trị HIV bao gồm axemanan, alisporivir, BanLec, deferipron, Gamimun, metenkefalin, naltrexon, Prolastin, REP 9, RPI-MN, VSSP, virut H1, SB-728-T, 1,5-dicaffeoylquinic axit, rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ, liệu pháp gen AAV-eCD4-Ig, liệu pháp gen MazF, BlockAide, ABX-464, AG-1105, APH-0812, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040), PGN-007, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, Immuglo, và VIR-576.

Liệu pháp gen và liệu pháp tế bào

Liệu pháp gen và liệu pháp tế bào bao gồm sự cải biến di truyền để gây câm gen; cách tiếp cận di truyền để tiêu diệt trực tiếp tế bào bị nhiễm; việc ngâm tế bào miễn dịch thiết kế để thay thế hầu hết hệ thống miễn dịch của chính bệnh nhân để tăng cường đáp ứng miễn dịch với tế bào bị nhiễm, hoặc hoạt hóa hệ thống miễn dịch của chính bệnh nhân để giết tế bào bị nhiễm, hoặc tìm và giết tế bào bị nhiễm; và cách tiếp cận di truyền để cải biến hoạt tính tế bào để thay đổi thêm sự đáp ứng miễn dịch nội sinh chống lại lây nhiễm.

Ví dụ về dạng nhánh cây liệu pháp tế bào bao gồm AGS-004.

Chất chỉnh sửa gen

Ví dụ về hệ thống chỉnh sửa gen bao gồm hệ thống CRISPR/Cas9, hệ thống nucleaza ngón tay kẽm, hệ thống TALEN, hệ thống endonucleaza định cư, và hệ thống meganucleaza.

Ví dụ về hệ thống CRISPR/Cas9 gắn đích HIV bao gồm EBT101.

Liệu pháp tế bào T-CAR

Liệu pháp tế bào T-CAR bao gồm quần thể của tế bào hiệu ứng miễn dịch thao tác di truyền để biểu hiện thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR), trong đó CAR bao gồm miền gắn kết kháng nguyên HIV. Kháng nguyên HIV bao gồm protein vỏ bọc HIV

hoặc một phần của nó, gp120 hoặc một phần của nó, vị trí gắn kết CD4 trên gp120, vị trí gắn kết được gây cảm ứng bởi CD4 trên gp120, N glycan trên gp120, V2 của gp120, và vùng gần màng trên gp41. Theo một số phương án, tế bào hiệu ứng miễn dịch là tế bào T hoặc tế bào NK. Theo một số phương án, tế bào T là tế bào CD4+ T, tế bào CD8+ T, hoặc tổ hợp của nó.

Ví dụ về liệu pháp tế bào T-CAR HIV bao gồm VC-CAR-T.

Liệu pháp tế bào T-TCR

Liệu pháp tế bào T-TCR bao gồm thao tác di truyền tế bào T để gắn đích peptit có nguồn gốc từ HIV có trên bề mặt của tế bào bị nhiễm virut.

Sẽ rõ ràng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này rằng tác nhân trị liệu bổ sung được liệt kê nêu trên có thể được bao gồm trong nhiều hơn một lớp được liệt kê bên trên. Các lớp cụ thể không được dự định để giới hạn chức năng của các hợp chất được liệt kê trong các lớp này.

Trong một phương án cụ thể, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế HIV nucleosit hoặc nucleotit của transcriptaza đảo và chất ức chế HIV không nucleosit của transcriptaza đảo. Theo phương án cụ thể khác, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế HIV nucleosit hoặc nucleotit của transcriptaza đảo, và hợp chất ức chế HIV Proteaza. Theo một phương án bổ sung, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế HIV nucleosit hoặc nucleotit của transcriptaza đảo, chất ức chế HIV không nucleosit của transcriptaza đảo, và chất tăng cường dược động học. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với ít nhất một HIV nucleosit chất ức chế của transcriptaza đảo, chất ức chế integraza, và chất tăng cường dược động học. Theo một phương án khác, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với hai chất ức chế nucleosit hoặc nucleotit HIV của transcriptaza đảo.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với một, hai, ba, bốn hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarat, và emtrixitabin); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirin, tenofovir disoproxil fumarat, và emtrixitabin);

STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarat, và emtrixitabin); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarat và emtrixitabin; TDF +FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamit và emtrixitabin); ODEFSEY® (tenofovir alafenamit, emtrixitabin, và rilpivirin); GENVOYA® (tenofovir alafenamit, emtrixitabin, cobicistat, và elvitegravir); BIKTARVY® (bictegravir, emtrixitabin, tenofovir alafenamit); adefovir; adefovir dipivoxil; cobicistat; emtrixitabin; tenofovir; tenofovir disoproxil; tenofovir disoproxil fumarat; tenofovir alafenamit; tenofovir alafenamit hemifumarat; TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir, và lamivudin); dolutegravir, abacavir sulfat, và lamivudin; raltegravir; raltegravir và lamivudin; maraviroc; enfuvirtit; ALUVIA® (KALETRA®; lopinavir và ritonavir); COMBIVIR® (zidovudin và lamivudin; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; abacavir sulfat và lamivudin; ABC+3TC); TRIZIVIR® (abacavir sulfat, zidovudin, và lamivudin; ABC+AZT+3TC); rilpivirin; rilpivirin hydroclorua; atazanavir sulfat và cobicistat; atazanavir và cobicistat; darunavir và cobicistat; atazanavir; atazanavir sulfat; dolutegravir; elvitegravir; ritonavir; atazanavir sulfat và ritonavir; darunavir; lamivudin; prolastin; fosamprenavir; fosamprenavir canxi efavirenz; etravirin; nelfinavir; nelfinavir mesylat; interferon; didanosine; stavudine; indinavir; indinavir sulfat; tenofovir và lamivudin; zidovudin; nevirapin; saquinavir; saquinavir mesylat; aldesleukin; zalxitabin; tipranavir; amprenavir; delavirdine; delavirdine mesylat; Radha-108 (receptol); lamivudin và tenofovir disoproxil fumarat; efavirenz, lamivudin, và tenofovir disoproxil fumarat; phosphazid; lamivudin, nevirapin, và zidovudin; abacavir; và abacavir sulfat.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với abacavir sulfat, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, tenofovir alafenamit, tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc bictegravir.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamit, tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc bictegravir.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với chất điều trị bổ sung thứ nhất được chọn từ nhóm gồm abacavir sulfat, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir

alafenamit, tenofovir alafenamit hemifumarat, và bictegravir và chất điều trị bổ sung thứ hai được chọn từ nhóm gồm emtrixitabin và lamivudin.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với chất điều trị bổ sung thứ nhất được chọn từ nhóm gồm tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamit, tenofovir alafenamit hemifumarat, và bictegravir và chất điều trị bổ sung thứ hai, trong đó chất điều trị bổ sung thứ hai là emtrixitabin.

Hợp chất như được bộc lộ ở đây có thể được kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung trong lượng liều lượng bất kỳ của hợp chất (ví dụ, từ 1 mg đến 500 mg của hợp chất).

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với 5-30 mg tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamit, và 200 mg emtrixitabin. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 25-30, 20-30, 15-30, hoặc 10-30 mg tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamit, và 200 mg emtrixitabin. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với 10 mg tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamit, và 200 mg emtrixitabin. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với 25 mg tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamit, và 200 mg emtrixitabin. Hợp chất như được bộc lộ ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc) có thể được kết hợp với chất được đề cập ở đây trong lượng liều lượng bất kỳ của hợp chất (ví dụ, từ 1 mg đến 500 mg của hợp chất) nếu mỗi tổ hợp của liều lượng được liệt kê cụ thể và riêng rẽ.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với 200-400 mg tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, hoặc tenofovir disoproxil, và 200 mg emtrixitabin. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250-400, 350-400, 300-400, hoặc 250-400 mg

tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, hoặc tenofovir disoproxil, và 200 mg emtrixitabin. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với 300 mg tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, hoặc tenofovir disoproxil, và 200 mg emtrixitabin. Hợp chất như được bộc lộ ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc) có thể được kết hợp với chất được đề cập ở đây trong lượng liều lượng bất kỳ của hợp chất (ví dụ, từ 1 mg đến 500 mg của hợp chất) nếu mỗi tổ hợp của liều lượng được liệt kê cụ thể và riêng rẽ.

Trị liệu kết hợp ung thư và/hoặc bệnh siêu tăng sinh

Theo một phương án, hợp chất được đề cập ở đây có thể được sử dụng bằng phương pháp điều trị khác nhau của quá trình điều trị ung thư. Tốt hơn là, liệu pháp kết hợp với các phương pháp điều trị hóa học trị liệu, hocmon, kháng thể, phẫu thuật và/hoặc phóng xạ được dự tính.

Theo một số phương án, liệu pháp kháng ung thư thêm là phẫu thuật và/hoặc phép trị liệu bằng tia X. Theo một số phương án, liệu pháp kháng ung thư thêm là ít nhất một thuốc chữa ung thư bổ sung.

Theo một số phương án, được cung cấp tổ hợp bao gồm hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó và ít nhất một thuốc chữa ung thư bổ sung.

Theo một số phương án, được cung cấp tổ hợp bao gồm hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó và ít nhất một thuốc chữa ung thư bổ sung, để sử dụng trong trị liệu.

Theo một số phương án, được cung cấp việc sử dụng tổ hợp bao gồm hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc, hoặc muối dược dụng của nó và ít nhất một thuốc chữa ung thư, trong việc sản xuất thuốc điều trị ung thư.

Ví dụ về thuốc chữa ung thư bao gồm chất nền thêm vào như antraxyclin, doxorubixin, idarubixin, epirubixin, và daunorubixin; chất ức chế topoisomeraza như irinotecan, topotecan, camptothexin, lamellarin D, etoposit, teniposit, mitoxantron, amsacrin, eliptixin và axit aurintricarboxylic; các hợp chất nitrosoure như carmustin (BCNU), lomustin (CCNU), và streptozoxin; nitơ mù tạt như xyclophosphamit, mechlorethamin, uramustin, bendamustin, melphalan, chlorambuxil, mafosfamit, trofosfamid và ifosfamit; alkyl sulfonat như busulfan và treosulfan; chất alkyl hóa như procarbazin, dacarbazin, temozolomit và thiotepa; chất tương tự platin như xisplatin, carboplatin, nedaplatin, oxaliplatin, satraplatin, và triplatin tetranitrat; thuốc phá vỡ vi cấu trúc hình ống như vinblastin, colxemit và nocodazol; antifolat giống metotrexat, aminopterin, diclometotrexat, pemetrexed, raltitrexed và pralatrexat: chất tương tự purin giống như azathioprin, mercaptopurin, thioguanin, fludarabin, fludarabin phosphat, pentostatin và cladribin; chất tương tự pyrimidin giống như 5-flouraxil, floxuridin, xytarabin, 6-azauraxil, gemxitabin; steroit như gestagen, androgen, glucocorticoit, dexametason, prednisolon, và prednison; kháng thể kháng ung thư như kháng thể đơn dòng, ví dụ, alemtuzumab, apolizumab, cetuximab, epratuzumab, galiximab, gemtuzumab, ipilimumab, labetuzumab, panitumumab, rituximab, trastuzumab, nimotuzumab, mapatumumab, matuzumab, rhMab ICR62 và pertuzumab, kháng thể dán nhãn phóng xạ và liên hợp kháng thể-thuốc; peptit kháng ung thư như peptit dán nhãn phóng xạ và liên hợp peptit-thuốc; và taxan và chất tương tự taxan như paclitaxel và doxetaxel.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư hoặc bệnh siêu tăng sinh ở người hoặc động vật có hoặc có nguy cơ có ung thư hoặc bệnh siêu tăng sinh được cung cấp, bao gồm việc sử dụng cho người hoặc động vật lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc như được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu để điều trị của một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, một hoặc hai, hoặc một đến ba) tác nhân trị liệu bổ sung. Theo một phương án, phương pháp điều trị ung thư hoặc bệnh siêu tăng sinh ở người hoặc động vật có hoặc có nguy cơ có ung thư hoặc bệnh siêu tăng sinh được cung cấp, bao gồm việc sử dụng cho người hoặc động vật lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất được bộc lộ ở

đây, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu để điều trị của một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, một hoặc hai, hoặc một đến ba) tác nhân trị liệu bổ sung.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị ung thư hoặc bệnh siêu tăng sinh, bao gồm việc sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị của nó của nó lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu để điều trị của một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung thích hợp để điều trị ung thư hoặc bệnh siêu tăng sinh.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất hóa học trị liệu, chất kháng ung thư, chất kháng tạo mạch, chất kháng xơ hóa, tác nhân trị liệu miễn dịch, kháng thể điều trị, kháng thể đặc hiệu kép và protein điều trị "giống kháng thể" (như dẫn xuất DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs ®, Fab), liên hợp kháng thể-thuốc (ADC), chất xạ trị, chất kháng khối u, chất kháng tăng sinh, virut oncolytic, chất điều biến hoặc chất chỉnh sửa gen (như CRISPR/Cas9, nucleaza ngón tay kẽm hoặc nucleaza tổng hợp, TALEN), tác nhân trị liệu miễn dịch tế bào T CAR (thụ thể kháng nguyên dạng khảm), thụ thể tế bào T thao tác di truyền (TCR-T), hoặc tổ hợp bất kỳ của nó. Các tác nhân trị liệu này có thể ở dạng của các hợp chất, kháng thể, polypeptit, hoặc polynucleotit. Theo một phương án, được đề cập ở đây là sản phẩm bao gồm hợp chất được mô tả ở đây và chất điều trị bổ sung làm chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ, hoặc liên tiếp trong liệu pháp.

Một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, chất ức chế, chất chủ vận, chất đối kháng, phối tử, chất điều biến, chất kích thích, chất phong bế, chất hoạt hóa hoặc chất triệt tiêu của gen, phối tử, thụ thể, protein, hoặc yếu tố. Các ví dụ không bị giới hạn về tác nhân trị liệu bổ sung bao gồm:

Gen đồng đẳng gây ung thư virut bạch cầu ở chuột Abelson 1 (ABL, như ABL1), Axetyl-CoA carboxylaza (như ACC1/2), CDC kinaza được hoạt hóa (ACK, như ACK1), Adenosin deaminaza, thụ thể adenosin (như A2B, A2a, A3), Adenylat xyclaza, ADP ribosyl xyclaza-1, thụ thể hocmon adrenocorticotropic (ACTH), Aerolysin, gen AKT1, Alk-5 protein kinaza, phosphataza kiềm, thụ thể adrenergic Alpha 1, thụ thể adrenergic Alpha 2, alpha-ketoglutarat dehyđroaza (KGDH), aminopeptidaza N, protein kinaza hoạt hóa AMP, u lympho kinaza thoái biến (ALK, như ALK1), thụ thể androgen, Angiopoietin (như phối tử-1, phối tử-2), Angiotensinogen (AGT) gen, protein kinaza

đồng đẳng gen gây ung thư virut u tuyến ức ở chuột 1 (AKT) (như AKT1, AKT2, AKT3), gen apolipoprotein A-I (APOA1), yếu tố gây cảm ứng bởi chết tế bào theo chương trình, protein chết tế bào theo chương trình (như 1, 2), kinaza điều hòa tín hiệu chết tế bào theo chương trình (ASK, như ASK1), Arginaza (I), arginin deiminaza, aromataza, chất đồng đẳng asteroit 1 (ASTE1) gen, serin/threonin protein kinaza có liên quan đến thất điều-giãn mạch và Rad 3 (ATR), protein kinaza cực quang (như 1, 2), thụ thể kinaza tyrosin Axl, gen baculovirut IAP lặp lại chứa 5 (BIRC5), Basigin, gen u lympho tế bào B 2 (BCL2), thành phần gắn kết Bcl2 3, protein Bcl2, gen BCL2L11, protein và gen BCR (vùng cụm điểm ngắt), thụ thể adrenergic Beta, Beta-catenin, kháng nguyên CD19 lympho bào B, kháng nguyên CD20 lympho bào B, phân tử bám dính tế bào lympho bào B, phối tử chất kích thích lympho bào B, phối tử protein-10 di truyền hình thái xương, chất điều biến phối tử protein-9 di truyền hình thái xương, protein Brachyury, thụ thể Bradykinin, gen tiền gây ung thư B-Raf (BRAF), Brc-Abl tyrosin kinaza, protein chứa bromodomain bromodomain và miền bên ngoài (BET) (như BRD2, BRD3, BRD4), tyrosin kinaza của Bruton (BTK), Calmodulin, protein kinaza phụ thuộc calmodulin (CaMK, như CAMKII), kháng nguyên ung thư tinh hoàn 2, kháng nguyên ung thư tinh hoàn NY-ESO-1, gen kháng nguyên ung thư/tinh hoàn 1B (CTAG1), thụ thể cannabinoit (như CB1, CB2), Carbonic anhydraza, casein kinaza (CK, như CKI, CKII), caspaza (như caspaza-3, caspaza-7, Caspaza-9), chất điều hòa giống CASP8-FADD xystein peptidaza có liên quan đến caspaza 8 chết tế bào theo chương trình, protein-15 miền tăng lực caspaza, cathepsin G, gen CCR5, CDK hoạt hóa kinaza (CAK), điểm kiểm soát kinaza (như CHK1,CHK2), thụ thể chemokin (motip C-C) (như CCR2, CCR4, CCR5), thụ thể chemokin (motip C-X-C) (như CXCR4, CXCR1 và CXCR2), phối tử chemokin CC21, thụ thể cholexystokinin CCK2, chorionic gonadotropin, c-Kit (tyrosin-protein kinaza Kit hoặc CD117), claudin (như 6, 18), cụm biệt hóa (CD) như CD4, CD27, CD29, CD30, CD33, CD37, CD40, phối tử thụ thể CD40, phối tử CD40, gen CD40LG, CD44, CD45, CD47, CD49b, CD51, CD52, CD55, CD58, CD66e, gen CD70, CD74, CD79, CD79b, gen CD79B, CD80, CD95, CD99, CD117, CD122, CDw123, CD134, CDw137, CD158a, CD158b1, CD158b2, CD223, kháng nguyên CD276; gen clusterin (CLU), Clusterin, c-Met (thụ thể yếu tố tăng trưởng tế bào gan (HGFR)), bổ thể C3, yếu tố tăng trưởng mô liên kết, đơn vị con signalosom COP9 5, CSF-1 (thụ thể yếu tố kích thích cụm khuẩn 1), gen CSF2, thụ thể CTLA-4 (protein 4

lympho bào T độc hại tế bào), xyclin D1, xyclin G1, kinaza phụ thuộc xyclin (CDK, như CDK1, CDK1B, CDK2-9), xyclooxyaza (như 1, 2), gen CYP2B1, xystein palmitoyltransferaza porcupin, xytochrom P450 11B2, xytochrom P450 17, xytochrom P450 17A1, xytochrom P450 2D6, xytochrom P450 3A4, xytochrom P450 reductaza, xytokin tạo tín hiệu 1, xytokin tạo tín hiệu 3, tế bào chất isoxitrat dehyđroaza, xytosin deaminaza, xytosin DNMetyltransferaza, protein 4 lympho bào T độc hại tế bào, gen DDR2, phối tử protein giống Delta (như 3, 4), deoxyribonucleaza, phối tử Dickkopf-1, dihydrofolat reductaza (DHFR), dihydropyrimidin dehyđroaza, dipeptidyl peptidaza IV, thụ thể miền discoidin (DDR, như DDR1), protein gắn kết ADN (như HU-beta), protein kinaza phụ thuộc ADN, ADN gyraza, DNMetyltransferaza, ADN polymeraza (như alpha), ADN primaza, dUTP pyrophosphataza, L-dopachrom tautomeaza, protein 4 giống vi cấu trúc hình ống của động vật da gai, thụ thể kinaza tyrosin EGFR, elastaza, yếu tố 1 alpha 2 kéo dài, yếu tố 2 kéo dài, endoglin, endonucleaza, endoplasmin, endosialin, endostatin, endothelin (như ET-A, ET-B), chất tăng cường của chất đồng đẳng zeste 2 (EZH2), ephrin (EPH) tyrosin kinaza (như Epha3, Ephb4), phối tử Ephrin B2, yếu tố tăng trưởng biểu bì, thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR), gen yếu tố tăng trưởng biểu bì thụ thể (EGFR), epigen, phân tử bám dính tế bào biểu mô (EpCAM), Erb-b2 (chất đồng đẳng 2 gen gây ung thư virut bạch cầu nguyên hồng cầu của chim v-erb-b2) thụ thể kinaza tyrosin, thụ thể kinaza tyrosin Erb-b3, thụ thể kinaza tyrosin Erb-b4, E-selectin, estradiol 17 beta dehyđroaza, thụ thể estrogen (như alpha, beta), thụ thể liên quan đến Estrogen, gen yếu tố 5A bắt đầu quá trình dịch mã của sinh vật nhân thực (EIF5A), exportin 1, kinaza có liên quan đến tín hiệu ngoại bào (như 1, 2), kinaza được điều hòa bởi tín hiệu ngoại bào (ERK), yếu tố (như Xa, VIIa), thụ thể farnesoit x (FXR), phối tử Fas, axit béo synthaza (FASN), Ferritin, phối tử FGF-2, phối tử FGF-5, yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF, như FGF1, FGF2, FGF4), Fibronectin, tyrosin kinaza 3 có liên quan đến Fms (Flt3), kinaza bám dính tiêu điểm (FAK, như FAK2), kháng nguyên 1 màng đặc hiệu tuyến tiền liệt folat hydrolaza (FOLH1), thụ thể folat (như alpha), folat, chất vận chuyển folat 1, FYN tyrosin kinaza, enzym phân cắt axit amin bazơ được ghép cặp (FURIN), beta-glucuronidaza, galactosyltransferaza, galectin-3, gangliosit GD2, glucocorticoit, thụ thể GITR protein có liên quan đến TNFR được gây cảm ứng bởi glucocorticoit, Glutamat carboxypeptidaza II, glutaminaza, Glutation S-transferaza P, glycogen synthaza kinaza (GSK, như 3-beta), Glypican 3 (GPC3),

hocmon giải phóng gonadotropin (GNRH), thụ thể yếu tố kích thích cụm khuẩn đại thực bào bạch cầu hạt (GM-CSF), phối tử yếu tố kích thích cụm khuẩn - bạch cầu hạt (GCSF), protein 2 gắn kết yếu tố thụ thể tăng trưởng (GRB2), protein gắn kết canxi Grp78 (protein điều hòa 78 kDa glucoza), gen phân tử chaperon groEL2, protein sốc nhiệt (như 27, 70, 90 alpha, beta), gen protein sốc nhiệt, thụ thể độc tố ruột bền nhiệt, protein nhiều gai, Heparanaza, yếu tố tăng trưởng tế bào gan, protein 2 liên quan HERV-H LTR, Hexoza kinaza, thụ thể histamin H2, Histon metyltransferaza (DOT1L), histon deaxetylaza (HDAC, như 1, 2, 3, 6, 10, 11), Histon H1, Histon H3, kháng nguyên lớp I HLA (A-2 alpha), kháng nguyên lớp II HLA, Homeobox protein NANOG, gen HSPB1, kháng nguyên bạch cầu người (HLA), protein papillomavirut (như E6, E7) ở người, axit hyaluronic, hyaluronidaza, yếu tố-1 alpha cảm ứng được hypoxia (HIF1α), gen khuôn được biểu hiện của mẹ được ghi vết (H19), protein kinaza 1 được hoạt hóa bởi chất gây giãn phân (MAP4K1), tyrosin-protein kinaza HCK, I-Kappa-B kinaza (IKK, như IKKbe), IL-1 alpha, IL-1 beta, IL-12, gen IL-12, IL-15, IL-17, gen IL-2, đơn vị con alpha thụ thể IL-2, IL-2, thụ thể IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, globulin miễn dịch (như G, G1, G2, K, M), thụ thể globulin miễn dịch Fc, thụ thể globulin miễn dịch gamma Fc (như I, III, IIIA), indoleamin 2,3-dioxyaza (IDO, như IDO1), chất ức chế indoleamin pyrol 2,3-dioxyaza 1, thụ thể insulin, yếu tố tăng trưởng giống insulin (như 1, 2), Integrin alpha-4/beta-1, integrin alpha-4/beta-7, Integrin alpha-5/beta-1, Integrin alpha-V/beta-3, Integrin alpha-V/beta-5, Integrin alpha-V/beta-6, phân tử bám dính gian bào 1 (ICAM-1), interferon (như alpha, alpha 2, beta, gamma), protein cảm ứng được interferon vắng ở u melanin 2 (AIM2), thụ thể interferon typ I, phối tử interleukin 1, thụ thể interleukin 13 alpha 2, phối tử interleukin 2, kinaza 4 có liên quan đến thụ thể interleukin-1 (IRAK4), Interleukin-2, phối tử Interleukin-29, isoxitrat dehyđroaza (như IDH1, IDH2), Janus kinaza (JAK, như JAK1, JAK2), kinaza đầu cuối Jun N, gen peptidaza 3 có liên quan đến kallikrein (KLK3), thụ thể giống Ig tế bào giết, thụ thể miền chèn kinaza (KDR), protein giống kinesin KIF11, chất đồng đẳng gen gây ung thư virut sacôm ở chuột Kirsten (KRAS), thụ thể Kisspeptin (KiSS-1), KIT gen, tyrosin kinaza gen gây ung thư chất đồng đẳng virut sacôm giống mèo v-kit Hardy-Zuckerman 4 (KIT), lactoferin, lanosterol-14 demetylaza, thụ thể LDL có liên quan đến protein-1, leukotrien A4 hydrolaza, listeriolysin, L-Selectin, thụ thể lutein hóa hocmon, lyaza, gen hoạt hóa lympho bào 3 protein (LAG-3), lympho bào kháng nguyên 75, thụ thể kháng

nguyên-3 chức năng lympho bào, protein tyrosin kinaza đặc hiệu lympho bào (LCK), lymphotactin, Lyn (Lck/Yes mới) tyrosin kinaza, lysin demetylaza (như KDM1, KDM2, KDM4, KDM5, KDM6, A/B/C/D), thụ thể Lysophosphatidat-1, gen họ protein màng có liên quan đến lysosom (LAMP), chất đồng đẳng lysyl oxidaza 2, protein lysyl oxidaza (LOX), protein giống lysyl oxidaza (LOXL, như LOXL2), kinaza nguyên bản tạo máu 1 (HPK1), thụ thể yếu tố tăng trưởng tế bào gan (MET) gen, phối tử yếu tố kích thích cụm khuẩn đại thực bào (MCSF), sự kiện ức chế sự di trú đại thực bào, gen MAGEC1, gen MAGEC2, protein vòng chính, protein kinaza được hoạt hóa bởi MAPK (như MK2), thụ thể được liên kết G-protein có liên quan đến Mas, nền metaloproteaza (MMP, như MMP2, MMP9), protein khác biệt Mcl-1, protein gắn kết Mdm2 p53, protein Mdm4, kháng nguyên u melanin Melan-A (MART-1), protein Pmel 17 tế bào hắc tố, phối tử hocmon kích thích tế bào hắc tố, gen họ u melanin kháng nguyên A3 (MAGEA3), kháng nguyên có liên quan đến u melanin (như 1, 2,3,6), đồng amin oxidaza màng, Mesothelin, MET tyrosin kinaza, thụ thể glutamat metabotropic 1, metalloreductaza STEAP1 (sáu biểu mô kháng nguyên xuyên màng của tuyến tiền liệt 1), Metastin, metionin aminopeptidaza-2, Metyltransferaza, ti thể 3 ketoaxyl CoA thiolaza, protein kinaza hoạt hóa chất gây giãn phân (MAPK), protein kinaza hoạt hóa chất gây giãn phân (MEK, như MEK1, MEK2), mTOR (đích cơ học của rapamyxin (serin/threonin kinaza), phức chất mTOR (như 1,2), muxin (như 1, 5A, 16), chất đồng đẳng mut T (MTH, như MTH1), protein gen tiền gây ung thư Myc, gen bạch cầu tế bào tủy 1 (MCL1), protein cơ chất protein kinaza C giàu alanin được myristoyl hóa (MARCKS), NAD ADP ribosyltransferaza, thụ thể natriuretic peptit C, phân tử bám dính tế bào thần kinh 1, thụ thể Neurokinin 1 (NK1), thụ thể Neurokinin, Neuropilin 2, protein hoạt hóa NF kappa B, kinaza 9 có liên quan đến NIMA (NEK9), Nitric oxit synthaza, thụ thể tế bào NK, thụ thể NK3, thụ thể NK hoạt hóa NKG2 A B, chất vận chuyển Noradkidneyin, Notch (như thụ thể Notch-2, thụ thể Notch-3, thụ thể Notch-4), yếu tố 2 có liên quan đến hồng cầu hạt nhân 2, yếu tố hạt nhân (NF) kappa B, Nucleolin, Nucleophosmin, nucleophosmin-thoái biến u lympho kinaza (NPM-ALK), 2 oxoglutarat dehyđroaza, 2,5-oligoadenylat synthetaza, O-metylguanin DNMetyltransferaza, thụ thể Opioit (như delta), ornitin decarboxylaza, orotat phosphoribosyltransferaza, thụ thể hocmon hạt nhân mồ côi NR4A1, osteocalxin, yếu tố khác biệt tế bào hủy xương, osteopontin, thụ thể OX-40 (thành viên siêu họ thụ thể

yếu tố hoại tử khối u 4 TNFRSF4, hoặc CD134), protein P3, kinaza p38, kinaza p38 MAP, protein triệt tiêu khối u p53, phối tử hocmon tuyến cận giáp, thụ thể hoạt hóa chất tăng sinh peroxisom (PPAR, như alpha, delta, gamma), P-glycoprotein (như 1), chất đồng đẳng phosphataza và tensin (PTEN), phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K), kinaza phosphoinositit-3 (PI3K như alpha, delta, gamma), kinaza phosphorylaza (PK), gen PKN3, yếu tố tăng trưởng nhau thai, yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu (PDGF, như alpha, beta), yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu (PDGF, như alpha, beta), chất vận chuyển kháng thuốc nhiều tác động, Plexin B1, gen PLK1, kinaza giống polo (PLK), kinaza 1 giống polo, poly ADP riboza polymeraza (PARP, như PARP1, 2 và 3), gen kháng nguyên được biểu hiện ưu tiên trong u melanin (PRAME), protein gắn kết Prenyl (PrPB), yếu tố có thể xảy ra phiên mã pml, thụ thể progesteron, chết tế bào theo chương trình 1 (PD-1), chất ức chế phối tử 1 chết tế bào theo chương trình (PD-L1), Prosaposin (PSAP) gen, thụ thể Prostanoit (EP4), kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt, axit prostatic phosphataza, proteasom, Protein E7, Protein farnesyltransferaza, protein kinaza (PK, như A, B, C), protein tyrosin kinaza, Protein tyrosin phosphataza beta, gen tiền gây ung thư serin/threonin-protein kinaza (PIM, như PIM-1, PIM-2, PIM-3), P-Selectin, Purin nucleosit phosphorylaza, kênh ion cổng phối tử P2X thụ thể purinergic 7 (P2X7), Pyruvat dehyđroaza (PDH), Pyruvat dehyđroaza kinaza, Pyruvat kinaza (PYK), 5-Alpha-reductaza, Raf protein kinaza (như 1, B), gen RAF1, gen Ras, Ras GTPaza, gen RET, thụ thể kinaza tyrosin Ret, protein có liên quan đến u nguyên bào võng mạc, thụ thể axit retinoic (như gamma), thụ thể Retinoit X, Rheb (chất đồng đẳng Ras giàu trong não) GTPaza, Rho (chất đồng đẳng Ras) có liên quan đến protein kinaza 2, ribonucleaza, Ribonucleotit reductaza (như M2 đơn vị con), Ribosomal protein S6 kinaza, RNA polymeraza (như I, II), Ron (Recepteur d'Origine Nantais) tyrosin kinaza, gen ROS1 (gen tiền gây ung thư ROS 1, thụ thể tyrosin kinaza), Ros1 tyrosin kinaza, yếu tố phiên mã có liên quan đến Runt 3, Gamma-secretaza, protein gắn kết canxi S100 A9, Sarco nội chất canxi ATPaza, protein chất hoạt hóa có nguồn gốc từ ti thể thứ hai của caspaza (SMAC), protein-2 có liên quan gợn tiết ra, semaphorin-4D, Serin Proteaza, serin/threonin kinaza (STK), serin/threonin-protein kinaza (TBK, như TBK1), tải nạp và phiên mã tín hiệu (STAT, như STAT-1, STAT-3, STAT-5), thành viên họ phân tử hoạt hóa tế bào lympho được tạo tín hiệu (SLAM) 7, sáu gen kháng nguyên biểu mô xuyên màng của tuyến tiền liệt (STEAP), phối tử SL xytokin, thụ thể tron tru (SMO),

chất đồng vận chuyển natri iodua, chất đồng vận chuyển natri phosphat 2B, thụ thể Somatostatin (như 1, 2, 3, 4, 5), Sonic nhiều gai protein, Son of sevenless (SOS), yếu tố phiên mã protein 1 đặc hiệu (Sp1), Sphingomyelin synthaza, Sphingosin kinaza (như 1, 2), Sphingosin-1-phosphat thụ thể-1, tyrosin kinaza lách (SYK), gen SRC, Src tyrosin kinaza, gen STAT3, Steroit sulfataza, thụ thể chất kích thích của gen interferon (STING), chất kích thích của protein gen interferon, phối tử yếu tố 1 có nguồn gốc từ tế bào cơ chất, SUMO (chất điều biến giống ubiquitin nhỏ), Superoxit dismutaza, Survivin protein, Synapsin 3, Syndecan-1, Synuclein alpha, glycoprotein CD28 bề mặt tế bào T, kinaza gắn kết thùng (TBK), gen đơn vị con B polymeraza I yếu tố ARN có liên quan đến protein gắn kết hộp TATA (TAF1B), chuỗi zeta glycoprotein tế bào T CD3, kháng nguyên khác biệt tế bào T CD6, tế bào T globulin miễn dịch và miền dịch nhầy chứa 3 (TIM-3), glycoprotein CD8 bề mặt tế bào T, Tec protein tyrosin kinaza, thụ thể kinaza tyrosin Tek, telomeraza, gen telomeraza đảo ngược transcriptaza (TERT), Tenasxin, phối tử TGF beta 2, thụ thể hocmon tăng trưởng dòng mẫu tiểu cầu, thymidin kinaza, thymidin phosphorylaza, thymidylat synthaza, thymosin (như alpha 1), thụ thể thyroit hocmon, thụ thể hocmon kích thích thyroit, yếu tố mô, phối tử gây cảm ứng bởi chết tế bào theo chương trình có liên quan đến TNF, protein miền chết có liên quan đến TNFR1, thụ thể phối tử gây cảm ứng bởi chết tế bào theo chương trình có liên quan đến TNF (TRAIL), gen TNFSF11, gen TNFSF9, thụ thể giống toll (TLR như 1-13), topoisomeraza (như I, II, III), yếu tố phiên mã, transferaza, transferrin, yếu tố tăng trưởng biến đổi (TGF, như beta) kinaza, thụ thể kinaza yếu tố tăng trưởng biến đổi TGF-β, transglutaminaza, protein có liên quan đến chuyển vị, glycoprotein xuyên màng NMB, chất biến đổi tín hiệu canxi Trop-2, gen glycoprotein dưỡng mạc (TPBG), glycoprotein dưỡng mạc, thụ thể tropomyosin thụ thể kinaza (Trk) (như TrkA, TrkB, TrkC), Tryptophan 5-hydroxylaza, Tubulin, yếu tố hoại tử khối u (TNF, như alpha, beta), thụ thể yếu tố 13C hoại tử khối u, vị trí tiến triển của khối u 2 (TPL2), gen protein khối u 53 (TP53), gen cần chất triệt tiêu khối u 2 (TUSC2), Tyrosinaza, Tyrosin hydroxylaza, tyrosin kinaza (TK), Thụ thể kinaza tyrosin, Tyrosin kinaza với thụ thể miền giống globulin miễn dịch và giống EGF (TIE), chất ức chế Tyrosin protein kinaza ABL1, Ubiquitin, Ubiquitin carboxyl hydrolaza isozym L5, Ubiquitin thioesteraza-14, enzym liên hợp Ubiquitin E2I (UBE2I, UBC9), Ureza, chất hoạt hóa Urokinaza plasminogen Uteroglobin, Vanilloid VR1, protein 1 bám dính tế bào mạch máu, yếu tố

thụ thể tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGFR), chất triệt tiêu Ig miền V của sự hoạt hóa tế bào T (VISTA), thụ thể VEGF-1, thụ thể VEGF-2, thụ thể VEGF-3, VEGF-A, VEGF-B, Vimentin, thụ thể Vitamin D3, Gen tiền gây ung thư tyrosin-protein kinaza Yes, Wee-1 protein kinaza, kháng nguyên 1 khối u của Wilm, protein khối u của Wilm, chất ức chế liên kết X của protein chết tế bào theo chương trình, yếu tố phiên mã protein ngón tay kẽm, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó.

Các ví dụ không bị giới hạn về tác nhân trị liệu bổ sung có thể được phân loại bởi cơ chế hoạt động của chúng thành, ví dụ, nhóm sau:

- chất kháng chất chuyển hóa/kháng ung thư, như chất tương tự pyrimidin floxuridin, capexitabin, xytarabin, CPX-351 (liposomal xytarabin, daunorubixin), và TAS-118;

- chất tương tự purin, chất đối kháng folat (như pralatrexat), và chất ức chế có liên quan;

- chất kháng tăng sinh/kháng giãn phân bao gồm sản phẩm tự nhiên, như vinca alkaloit (vinblastin, vincristin) và chất phá vỡ vi cấu trúc hình ống như taxan (paclitaxel, doxetaxel), vinblastin, nocodazol, epothilon, vinorelbin (NAVELBINE®), và epipodophyllotoxin (etoposit, teniposit);

- chất làm hỏng ADN, như actinomyxin, amsacrin, busulfan, carboplatin, chlorambuxil, xisplatin, xyclophosphamit (CYTOXAN®), dactinomyxin, daunorubixin, doxorubixin, epirubixin, iphosphamit, melphalan, merchlorethamin, mitomyxin C, mitoxantron, nitrosoure, procarbazin, taxol, Taxotere, teniposit, etoposit, và trietylenthiophosphoramit;

- chất hypometyl hóa ADN, như guadexitabin (SGI-110) và ASTX727;

- chất kháng sinh như dactinomyxin, daunorubixin, doxorubixin, idarubixin, antraxyclin, mitoxantron, bleomyxin, và plicamyxin (mithramyxin);

- enzym như tế bào L-asparaginaza trao đổi hệ thống L-asparagin và cướp không có khả năng tự tổng hợp asparagin;

- chất chống kết tập tiểu cầu;

- ADNi oligonucleotit gắn đích Bcl-2, như PNT2258;

- chất hoạt hóa hoặc tái hoạt hóa tiềm tàng virut suy giảm miễn dịch ở người (HIV), như panobinostat và romidepsin;

- chất kích thích asparaginaza, như crisantaspaza (Erwinase®) và GRASPA (ERY-001, ERY-ASP), và calaspargaza pegol;

- chất ức chế pan-Trk, ROS1 và ALK, như entrectinib và TPX-0005;

- chất ức chế thoái biến u lympho kinaza (ALK), như alectinib và ceritinib;

- chất alkyl hóa kháng tăng sinh/kháng giãn phân, như nitơ mù tạt xyclophosphamit và chất tương tự (melphalan, chlorambuxil, hexametylmelamin, thiotepa), alkyl nitrosoure (carmustin) và chất tương tự, streptozoxin, và triazen (dacarbazin);

- chất kháng chuyển hóa kháng tăng sinh/kháng giãn phân, như chất tương tự axit folic (metotrexat);

- phức chất phối hợp platin (xisplatin, oxiloplatinim, và carboplatin), procarbazin, hydroxyure, mitotan, và aminoglutethimit;

- hocmon, chất tương tự hocmon (estrogen, tamoxifen, goserelin, bicalutamit, và nilutamit), và chất ức chế aromataza (letrozol và anastrozol);

- chất kháng đông máu như heparin, muối heparin tổng hợp, và chất ức chế khác của thrombin;

- chất fibrinolytic như chất hoạt hóa plasminogen mô, streptokinaza, urokinaza, aspirin, dipyridamol, ticlopidin, và clopidogrel;

- chất chống di cư;

- chất chống tiết (breveldin);

- ngăn chặn miễn dịch, như tacrolimus, sirolimus, azathioprin, và mycophenolat;

- chất ức chế yếu tố tăng trưởng, và yếu tố chất ức chế yếu tố tăng trưởng màng trong mạch máu;

- chất ức chế yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi, như FPA14;

- kháng thể kháng VEGFR, như IMC-3C5, GNR-011 và tanibirumab;

- kháng thể kháng VEGF/DDL4, như ABT-165;

- kháng thể kháng cadherins, như HKT-288;

- kháng thể kháng CD70, như AMG-172; kháng thể 15 chứa lặp lại giàu kháng leuxin (LRRC15), như ABBV-085 và ARGX-110;

- chất phong bế thụ thể angiotensin và chất cho nitric oxit;

- oligonucleotit đối nghĩa, như AEG35156, IONIS-KRAS-2,5Rx, EZN-3042, RX-0201, IONIS-AR-2,5Rx, BP-100 (prexigebersen), và IONIS-STAT3-2,5Rx;

- oligonucleotit giao thoa ADN, như PNT2258 và AZD-9150;

- kháng thể kháng ANG-2, như MEDI3617, và LY3127804;

- kháng thể kháng ANG-1/ANG-2, như AMG-780;

- kháng thể kháng MET/EGFR, như LY3164530;

- kháng thể kháng EGFR, như ABT-414, AMG-595, necitumumab, ABBV-221, depatuxizumab mafodotin (ABT-414), tomuzotuximab, ABT-806, vectibix, modotuximab, và RM-1929;

- kháng thể kháng CSF1R, như emactuzumab, LY3022855, AMG-820, và FPA-008 (cabiralizumab);

- kháng thể kháng CD40, như RG7876, SEA-CD40, APX-005M, và ABBV-428;

- kháng thể kháng endoglin, như TRC105 (carotuximab);

- kháng thể kháng CD45, như 131I-BC8 (lomab-B);

- kháng thể kháng HER3, như LJM716, và GSK2849330;

- kháng thể kháng HER2, như margetuximab, MEDI4276, và BAT-8001;

- kháng thể kháng HLA-DR, như IMMU-114;

- kháng thể kháng IL-3, như JNJ-56022473;

- kháng thể kháng OX40, như MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562 (tavolixizumab), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, và ABBV-368;

- kháng thể kháng EphA3, như KB-004;

- kháng thể kháng CD20, như obinutuzumab, IGN-002;

- kháng thể kháng CD20/CD3, như RG7828;

- kháng thể kháng CD37, như AGS67E, và otlertuzumab (TRU-016);

- kháng thể kháng ENPP3, như AGS-16C3F;

- kháng thể kháng FGFR-3, như LY3076226, và B-701;

- kháng thể kháng FGFR-2, như GAL-F2;

- kháng thể kháng C5, như ALXN-1210;

- kháng thể kháng CD27, như varlilumab (CDX-1127);

- kháng thể kháng TROP-2, như IMMU-132

- kháng thể kháng NKG2a, như monalizumab;

- kháng thể kháng VISTA, như HMBD-002;

- kháng thể kháng PVRIG, như COM-701;

- kháng thể kháng EpCAM, như VB4-845;

- kháng thể kháng BCMA, như GSK-2857916;

- kháng thể kháng CEA, như RG-7813;

- kháng thể kháng cụm biệt hóa 3 (CD3), như MGD015;

- kháng thể alpha kháng thụ thể folat, như IMGN853;

- chất ức chế MCL-1, như AMG-176, S-64315, AZD-5991, 483-LM, A-1210477, UMI-77, và JKY-5-037;

- chất ức chế epha2, như MM-310;

- kháng thể kháng LAG-3, như relatlimab (ONO-4482), LAG-525, MK-4280, và REGN-3767;

- chất ức chế raf kinaza/VEGFR, như RAF-265;

- chất ức chế polycomb protein (EED), như MAK683;

- protein hoạt hóa kháng nguyên bào sợi (FAP)/kháng thể IL-2R, như RG7461;

- protein hoạt hóa kháng nguyên bào sợi (FAP)/kháng thể TRAIL-R2, như RG7386;

- kháng thể kháng fucosyl-GM1, như BMS-986012;

- chất ức chế p38 MAP kinaza, như ralimetinib;

- chất ức chế PRMT1, như MS203;

- chất ức chế Sphingosin kinaza 2 (SK2), như opaganib;

- chất ức chế FLT3-ITD, như BCI-332;

- chất kích thích yếu tố 2 có liên quan đến hồng cầu hạt nhân 2, như omaveloxolon (RTA-408);

- chất ức chế Tropomyosin thụ thể kinaza (TRK), như LOXO-195, và ONO-7579;

- kháng thể kháng ICOS, như JTX-2011, và GSK3359609;

- kháng thể kháng DR5 (TRAIL2), như DS-8273;

- kháng thể kháng GD2, như APN-301;

- kháng thể kháng interleukin-17 (IL-17), như CJM-112;

- kháng thể kháng carbonic anhydraza IX, như TX-250;

- kháng CD38-attenukin, như TAK573;

- kháng thể kháng dịch nhầy 1, như gatipotuzumab;

- chất ức chế dịch nhầy 1, như GO-203-2C;

- chất ức chế MARCKS protein, như BIO-11006;

- chất đối kháng Folat, như arfolitixorin;

- chất ức chế Galectin-3, như GR-MD-02;

- chất ức chế Phosphory hóa P68, như RX-5902;

- chất điều biến CD95/TNF, như ofranergene obadenovec;

- chất ức chế PI3K/Akt/mTOR, như ABTL-0812;

- chất ức chế pan-PIM kinaza, như INCB-053914;

- chất kích thích gen IL-12, như EGEN-001, và tavokinogene telseplasmid;

- chất ức chế protein sốc nhiệt HSP9, như TAS-116, và PEN-866;

- chất đối kháng VEGF/HGF, như MP-0250;
- chất ức chế SYK tyrosin kinaza/FLT3 tyrosin kinaza, như TAK-659;
- chất ức chế SYK tyrosin kinaza/ JAK tyrosin kinaza, như ASN-002;
- chất ức chế FLT3 tyrosin kinaza, như FF-10101;
- chất chủ vận FLT3 tyrosin kinaza, như CDX-301;
- chất ức chế FLT3/MEK1, như E-6201;
- chất đối kháng IL-24, như AD-IL24;
- chất chủ vận RIG-I, như RGT-100;
- chất kích thích Aerolysin, như topsalysin;
- chất ức chế P-Glycoprotein 1, như HM-30181A;
- chất đối kháng CSF-1, như ARRY-382, và BLZ-945;
- kháng thể kháng Mesothelin, như SEL-403;
- chất kích thích Thymidin kinaza, như aglatimagen besadenovec;
- chất ức chế kinaza 1 giống polo, như PCM-075;
- chất chủ vận TLR-7, như TMX-101 (imiquimod);
- chất ức chế NEDD8, như pevonedistat (MLN-4924), và TAS-4464;
- chất điều biến đường nhiều tác động, như avadomit (CC-122);
- chất ức chế FoxM1, như thiostrepton;
- kháng thể kháng MUC1, như Mab-AR-20,5;
- kháng thể kháng CD38, như isatuximab, và MOR-202;
- chất ức chế UBA1, như TAK-243;
- chất ức chế Src tyrosin kinaza, như VAL-201;
- chất ức chế VDAC/HK, như VDA-1102;
- Chất ức chế BRAF/PI3K, như ASN-003;
- chất ức chế Elf4a, như rohinitib, eFT226;

- chất kích thích gen TP53, như ad-p53;

- chất ức chế PD-L1/EGFR, như GNS-1480;

- chất ức chế alpha thụ thể axit retinoic (RARα), như SY-1425;

- chất ức chế SIRT3, như YC8-02;

- chất ức chế phối tử 1 yếu tố có nguồn gốc từ tế bào cơ chất, như olaptesed pegol (NOX-A12);

- chất điều biến thụ thể IL-4, như MDNA-55;

- chất kích thích Arginaza-I, như pegzilArginaza;

- chất ức chế Topoisomeraza I/ chất ức chế alpha yếu tố-1 cảm ứng được giảm oxy huyết, như PEG-SN38 (firtecan pegol);

- chất ức chế alpha yếu tố-1 cảm ứng được giảm oxy huyết, như PT-2977, và PT-2385;

- chất chủ vận CD122 như NKTR-214;

- chất kích thích protein triệt tiêu khối u p53 như kevetrin;

- chất ức chế protein gắn kết Mdm4/Mdm2 p53, như ALRN-6924;

- chất ức chế protein thoi (KSP), như filanesib (ARRY-520);

- chất ức chế protein dung hợp CD80-fc, như FPT-155;

- chất ức chế Menin và bạch cầu giống hỗn hợp (MLL) như KO-539;

- chất chủ vận thụ thể gan x, như RGX-104;

- chất chủ vận IL-10, như AM-0010;

- chất ức chế EGFR/ErbB-2, như varlitinib;

- chất ức chế VEGFR/PDGFR, như vorolanib;

- chất ức chế IRAK4, như CA-4948;

- kháng thể kháng TLR-2, như OPN-305;

- chất điều biến calmodulin, như CBP-501;

- chất đối kháng thụ thể glucocorticoit, như relacorilant (CORT-125134);

- chất hoạt hóa có nguồn gốc từ ti thể thứ hai của chất ức chế protein caspazas (SMAC), như BI-891065;

- chất điều biến lactoferrin, như LTX-315;

- chất đối kháng alpha thụ thể PDGF/Kit tyrosin kinaza như DCC-2618;

- chất ức chế KIT, như PLX-9486;

- chất ức chế Exportin 1, như eltanexor;

- chất ức chế EGFR/ErbB2/Ephb4, như tesevatinib;

- kháng thể kháng CD33, như IMGN-779;

- kháng thể kháng KMA, như MDX-1097;

- kháng thể kháng TIM-3, như TSR-022, LY-3321367, và MBG-453;

- kháng thể kháng CD55, như PAT-SC1;

- kháng thể kháng PSMA, như ATL-101;

- kháng thể kháng CD100, như VX-15;

- kháng thể kháng EPHA3, như fibatuzumab;

- kháng thể kháng Erbb, như CDX-3379, HLX-02, và seribantumab;

- kháng thể kháng APRIL, như BION-1301;

- kháng thể kháng Tigit, như BMS-986207, và RG-6058;

- chất ức chế gen CHST15, như STNM-01;

- chất ức chế RAS, như NEO-100;

- chất đối kháng thụ thể somatostatin, như OPS-201;

- chất kích thích gen CEBPA, như MTL-501;

- chất điều biến gen DKK3, như MTG-201;

- chất ức chế p70s6k, như MSC2363318A;

- chất ức chế metionin aminopeptidaza 2 (MetAP2), như M8891, và APL-1202;

- chất ức chế Arginin N-metyltransferaza 5, như GSK-3326595;

- kháng thể kháng protein 1 chết tế bào theo chương trình (kháng PD-1), như

nivolumab (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106), pembrolizumab (KEYTRUDA®, MK-3477, SCH-900475, lambrolizumab, CAS Reg. No. 1374853-91-4), pidilizumab, PF-06801591, BGB-A317, GLS-010 (WBP-3055), AK-103 (HX-008), MGA-012, BI-754091, REGN-2810 (cemiplimab), AGEN-2034, JS-001, JNJ-63723283, genolimzumab (CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, BAT-1306, và kháng thể kháng phối tử 1 chết theo chương trình (kháng PD-L1) như BMS-936559, atezolizumab (MPDL3280A), durvalumab (MEDI4736), avelumab, CK-301, (MSB0010718C), MEDI0680, CX-072, CBT-502, PDR-001 (spartalizumab), TSR-042 (dostarlimab), JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001 (WBP-3155), KN-035, IBI-308, FAZ-053, và MDX1105-01;

- chất đối kháng PD-L1/VISTA như CA-170;

- kháng thể kháng PD-L1/TGFβ, như M7824;

- kháng thể kháng transferrin, như CX-2029;

- kháng thể kháng IL-8 (Interleukin-8), như HuMax-Inflam;

- chất ức chế ATM (thất điều-giãn mạch), như AZD0156;

- chất ức chế CHK1, như GDC-0575, LY2606368 (prexasertib), SRA737, và RG7741 (CHK1/2);

- chất đối kháng CXCR4, như BL-8040, LY2510924, burixafor (TG-0054), X4P-002, và X4P-001-IO;

- chất ức chế EXH2, như GSK2816126;

- chất ức chế HER2, như neratinib, và tucatinib (ONT-380);

- chất ức chế KDM1, như ORY-1001, IMG-7289, INCB-59872, và GSK-2879552;

- chất đối kháng CXCR2, như AZD-5069;

- kháng thể GM-CSF, như lenzilumab;

- chất ức chế protein kinaza phụ thuộc ADN, như MSC2490484A (nedisertib), VX-984, và AsiADN (DT-01);

- chất ức chế protein kinaza C (PKC), như LXS-196, và sotrastaurin;

- chất giảm điều hòa thụ thể estrogen một cách chọn lọc (SERD), như fulvestrant (Faslodex®), RG6046, RG6047, elacestrant (RAD-1901) và AZD9496;

- chất đối kháng đa trị thụ thể estrogen một cách chọn lọc (SERCA), như H3B-6545;

- chất điều biến thụ thể androgen một cách chọn lọc (SARM), như GTX-024, và darolutamit;

- chất đối kháng kinaza (TGF-beta) beta-yếu tố tăng trưởng biến đổi, như galunisertib;

- kháng thể kháng yếu tố tăng trưởng biến đổi-beta (TGF-beta), như LY3022859, NIS793, và XOMA 089;

- kháng thể đặc hiệu kép, như MM-141 (IGF-1/ErbB3), MM-111 (Erb2/Erb3), JNJ-64052781 (CD19/CD3), PRS-343 (CD-137/HER2), AFM26 (BCMA/CD16A), JNJ-61186372 (EGFR/cMET), AMG-211 (CEA/CD3), RG7802 (CEA/CD3), ERY-974 (CD3/GPC3) vancizumab (angiopoietins/VEGF), PF-06671008 (Cadherins/CD3), AFM-13 (CD16/CD30), APVO436 (CD123/CD3), flotetuzumab (CD123/CD3), REGN-1979 (CD20/CD3), MCLA-117 (CD3/CLEC12A), MCLA-128 (HER2/HER3), JNJ-0819, JNJ-7564 (CD3/heme), AMG-757 (DLL3-CD3), MGD-013 (PD-1/LAG-3), AK-104 (CTLA-4/PD-1), AMG-330 (CD33/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), BI-836880 (VEFG/ANG2), JNJ-63709178 (CD123/CD3), MGD-007 (CD3/gpA33), và MGD-009 (CD3/B7H3);

- chất ức chế EGFR một cách chọn lọc đột biến, như PF-06747775, EGF816 (nazartinib), ASP8273, ACEA-0010, và BI-1482694;

- kháng thể kháng GITR (protein có liên quan đến thụ thể yếu tố hoại tử khối u cảm ứng bởi glucocorticoit), như MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, và GWN-323;

- kháng thể kháng phối tử protein giống Delta 3 (DDL3), như rovalpituzumab tesirin;

- kháng thể kháng clusterin, như AB-16B5;

- kháng thể kháng Ephrin-A4 (EFNA4), như PF-06647263;

- kháng thể kháng RANKL, như denosumab;

- kháng thể kháng mesothelin, như BMS-986148, và kháng MSLN-MMAE;

- kháng thể đồng vận chuyển kháng natri phosphat 2B (NaP2B), như lifastuzumab;

- kháng thể kháng c-Met như ABBV-399;

- chất đối kháng thụ thể Adenosin A2A, như CPI-444, AZD-4635, preladenant, và PBF-509;

- chất ức chế alpha-ketoglutarat dehyđroaza (KGDH), như CPI-613;

- chất ức chế XPO1, như selinexor (KPT-330);

- chất ức chế Isoxitrat dehyđroaza 2 (IDH2), như enasidenib (AG-221);

- chất ức chế IDH1 như AG-120, và AG-881 (IDH1 và IDH2), IDH-305, và BAY-1436032;

- chất điều biến thụ thể interleukin-3 (IL-3R), như SL-401;

- chất kích thích arginin deiminaza, như pegargiminaza (ADI-PEG-20);

- liên hợp kháng thể-thuốc, như MLN0264 (kháng GCC, guanylyl xyclaza C), T-DM1 (trastuzumab emtansin, Kadcycla), milatuzumab-doxorubixin (hCD74-DOX), brentuximab vedotin, DCDT2980S, polatuzumab vedotin, SGN-CD70A, SGN-CD19A, inotuzumab ozogamixin, lorvotuzumab mertansin, SAR3419, isactuzumab govitecan, enfortumab vedotin (ASG-22ME), ASG-15ME, DS-8201 (trastuzumab deruxtecan), 225Ac-lintuzumab, U3-1402, 177Lu-tetraxetan-tetuloma, tisotumab vedotin, anetumab ravtansin, CX-2009, SAR-566658, W-0101, polatuzumab vedotin, và ABBV-085;

- chất ức chế claudin-18, như claudiximab;

- chất ức chế β-catenin, như CWP-291;

- kháng thể kháng CD73, như MEDI-9447 (oleclumab), CPX-006, IPH-53, và BMS-986179;

- chất đối kháng CD73, như AB-680, PSB-12379, PSB-12441, và PSB-12425;

- chất đối kháng CD39/CD73, như PBF-1662;

- chất ức chế chemokin thụ thể 2 (CCR), như PF-04136309, CCX-872, và BMS-

813160 (CCR2/CCR5);

- chất ức chế thymidylat synthaza, như ONX-0801;

- chất ức chế ALK/ROS1, như lorlatinib;

- chất ức chế tankyraza, như G007-LK;

- chất ức chế protein liên kết Mdm2 p53, như CMG-097, và HDM-201;

- chất ức chế c-PIM, như PIM447;

- chất ức chế BRAF, như dabrafenib, vemurafenib, encorafenib (LGX818), và PLX8394;

- chất ức chế sphingosin kinaza-2 (SK2), như Yeliva® (ABC294640);

- chất ức chế chu trình tế bào, như selumetinib (MEK1/2), và sapaxitabin;

- chất ức chế AKT như MK-2206, ipatasertib, afuresertib, AZD5363, ARQ-092, capivasertib, và triciribin;

- chất ức chế kháng CTLA-4 (protein 4 lympho bào T độc hại tế bào), như tremelimumab, AGEN-1884, và BMS-986218;

- chất ức chế c-MET, như AMG-337, savolitinib, tivantinib (ARQ-197), capmatinib, và tepotinib, ABT-700, AG213, AMG-208, JNJ-38877618 (OMO-1), merestinib, và HQP-8361;

- chất ức chế c-Met/VEGFR, như BMS-817378, và TAS-115;

- chất ức chế c-Met/RON, như BMS-777607;

- chất ức chế BRAF/EGFR, như BGB-283;

- chất ức chế bcr/abl, như rebastinib, và asciminib;

- chất ức chế MNK1/MNK2, như eFT-508;

- chất ức chế mTOR/chất kích thích xytochrom P450 3A4, như TYME-88

- chất ức chế demetylaza-1 đặc hiệu lysin (LSD1), như CC-90011;

- chất ức chế Pan-RAF, như LY3009120, LXH254, và TAK-580;

- chất ức chế Raf/MEK, như RG7304;

- chất ức chế CSF1R/KIT và FLT3, như pexidartinib (PLX3397);

- chất ức chế kinaza, như vandetanib;

- chất đối kháng E selectin, như GMI-1271;

- chất gây cảm ứng khác biệt, như tretinoin;

- chất ức chế yếu tố tăng trưởng biểu bì thụ thể (EGFR), như osimertinib (AZD-9291);

- chất ức chế topoisomeraza, như doxorubixin, daunorubixin, dactinomyxin, eniposit, epirubixin, etoposit, idarubixin, irinotecan, mitoxantron, pixantron, sobuzoxan, topotecan, irinotecan, MM-398 (liposomal irinotecan), vosaroxin và GPX-150, aldoxorubixin, AR-67, mavelertinib, AST-2818, avitinib (ACEA-0010), và irofulven (MGI-114);

- corticosteroit, như cortison, dexametason, hydrocortison, metylprednisolon, prednison, và prednisolon;

- chất ức chế kinaza tải nạp tín hiệu yếu tố tăng trưởng;

- chất tương tự nucleosit, như DFP-10917;

- chất ức chế Axl, như BGB-324 (bemcentinib), và SLC-0211;

- chất ức chế BET, như INCB-054329, INCB057643, TEN-010, AZD-5153, ABT-767, BMS-986158, CC-90010, GSK525762 (molibresib), NHWD-870, ODM-207, GSK-2820151, GSK-1210151A, ZBC246, ZBC260, ZEN3694, FT-1101, RG-6146, CC-90010, mivebresib, BI-894999, PLX-2853, PLX-51107, CPI-0610, và GS-5829;

- chất ức chế PARP, như olaparib, rucaparib, veliparib, talazoparib, ABT-767, và BGB-290;

- chất ức chế proteasom, như ixazomib, carfilzomib (Kyprolis®), và marizomi;

- chất ức chế Glutaminaza, như CB-839;

- Vacxin, như peptit vacxin TG-01 (RAS), GALE-301, GALE-302, nelipepimut-s, SurVaxM, DSP-7888, TPIV-200, PVX-410, VXL-100, DPX-E7, ISA-101, 6MHP, OSE-2101, galinpepimut-S, SVN53-67/M57-KLH, IMU-131; vacxin vectơ vi khuẩn

như CRS-207/GVAX, axalimogen filolisbac (ADXS11-001); vacxin vectơ adenovirut như nadofaragen firadenovec; vacxin Gp96 tự rụng; vacxin tế bào đuôi gai, như CVactm, stapuldencel-T, eltrapuldencel-T, SL-701, BSK01TM, rocapuldencel-T (AGS-003), DCVAC, CVac^{tm}, stapuldencel-T, eltrapuldencel-T, SL-701, BSK01^{TM}, ADXS31-142; vacxin oncolytic như, talimogen laherparepvec, pexastimogen devacirepvec, GL-ONC1, MG1-MA3, parvovirut H-1, ProstAtak, enadenotucirev, MG1MA3, ASN-002 (TG-1042); vacxin điều trị, như CVAC-301, CMP-001, PF-06753512, VBI-1901, TG-4010, ProscaVax™; vacxin tế bào khối u, như Vigil® (IND-14205), vacxin Oncoquest-L; sống yếu đi, tái tổ hợp, vacxin poliovirut serotyp 1, như PVS-RIPO; Adagloxad simolenin; MEDI-0457; DPV-001 có nguồn gốc khối u, vacxin ung thư giàu autophagosom; vacxin ARN như CV-9209, LV-305; vacxin ADN, như MEDI-0457, MVI-816, INO-5401; p53 biểu hiện vacxin Ankara virut vaccinia được cải biến, như MVA-p53; DPX-Survivac; BriaVax™; GI-6301; GI-6207; và GI-4000;

- kháng thể kháng DLL4 (phối tử giống delta 4), như demcizumab;

- chất ức chế STAT-3, như napabucasin (BBI-608);

- chất ức chế ATPaza p97, như CB-5083;

- chất ức chế thụ thể trơn (SMO), như Odomzo® (sonidegib, LDE-225 trước kia), LEQ506, vismodegib (GDC-0449), BMS-833923, glasdegib (PF-04449913), LY2940680, và itraconazol;

- chất điều biến phối tử interferon alpha, như interferon alpha-2b, interferon alpha-2a biosimilar (Biogenomics), ropeginterferon alfa-2b (AOP-2014, P-1101, PEG IFN alpha-2b), Multiferon (Alfanative, Viragen), interferon alpha 1b, Roferon-A (Canferon, Ro-25-3036), interferon alfa-2a sinh học tiếp (Biosidus) (Inmutag, Inter 2A), interferon alfa-2b sinh học tiếp (Biosidus - Bioferon, Citopheron, Ganapar, Beijing Kawin Technology – Kaferon), Alfaferon, interferon alpha-1b được pegyl hóa, peginterferon alfa-2b sinh học tiếp (Amega), interferon alpha-1b tái tổ hợp ở người, interferon alpha-2a tái tổ hợp ở người, interferon alpha-2b tái tổ hợp ở người, liên hợp veltuzumab-IFN alpha 2b, Dynavax (SD-101), và interferon alfa-n1 (Humoferon, SM-10500, Sumiferon);

- chất điều biến phối tử interferon gamma, như interferon gamma (OH-6000,

Ogamma 100);

- chất điều biến thụ thể IL-6, như tocilizumab, siltuximab, và AS-101 (CB-06-02, IVX-Q-101);

- chất điều biến telomeraza, như, tertomotit (GV-1001, HR-2802, Riavax) và imetelstat (GRN-163, JNJ-63935937);

- chất ức chế DNMetyltransferaza, như temozolomit (CCRG-81045), dexitabin, guadexitabin (S-110, SGI-110), KRX-0402, RX-3117, RRx-001, và azaxitidin;

- chất ức chế ADN gyraza, như pixantron và sobuzoxan;

- chất ức chế protein họ Bcl-2, như ABT-263, venetoclax (ABT-199), ABT-737, và AT-101;

- chất ức chế Notch, như LY3039478 (crenigacestat), tarextumab (kháng Notch2/3), và BMS-906024;

- chất ức chế kháng myostatin, như landogrozumab;

- chất kích thích hyaluronidaza, như PEGPH-20;

- chất ức chế đường Wnt, như SM-04755, PRI-724, và WNT-974;

- chất ức chế gamma-secretaza, như PF-03084014, MK-0752, và RO-4929097;

- chất ức chế Grb-2 (thụ thể yếu tố tăng trưởng gắn kết protein-2), như BP1001;

- các hợp chất gây cảm ứng bởi đường TRAIL, như ONC201, và ABBV-621;

- chất ức chế kinaza bám dính tiêu điểm, như VS-4718, defactinib, và GSK2256098;

- chất ức chế nhiều gai, như saridegib, sonidegib (LDE225), glasdegib và vismodegib;

- chất ức chế kinaza cực quang, như alisertib (MLN-8237), và AZD-2811, AMG-900, barasertib, và ENMD-2076;

- chất điều biến HSPB1 (sốc nhiệt protein 27, HSP27), như brivudin, và apatorsen;

- chất ức chế ATR, như BAY-937, AZD6738, AZD6783, VX-803, VX-970 (berzosertib) và VX-970;

- chất ức chế mTOR, như sapanisertib và vistusertib (AZD2014), và ME-344;

- chất ức chế mTOR/PI3K, như gedatolisib, GSK2141795, omipalisib, và RG6114;

- chất ức chế Hsp90, như AUY922, onalespib (AT13387), SNX-2112, và SNX5422;

- chất ức chế gen gây ung thư phút đôi ở chuột (mdm2), như DS-3032b, RG7775, AMG-232, HDM201, và idasanutlin (RG7388);

- chất chủ vận CD137, như urelumab, và utomilumab (PF-05082566);

- chất chủ vận STING, như ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdVCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, và SR-8291;

- chất ức chế FGFR, như FGF-401, INCB-054828, BAY-1163877, AZD4547, JNJ-42756493, LY2874455, và Debio-1347;

- chất ức chế axit béo synthaza (FASN), như TVB-2640;

- kháng thể đơn dòng kháng KIR, như lirilumab (IPH-2102), và IPH-4102;

- chất ức chế kháng nguyên CD19, như MOR208, MEDI-551, AFM-11, và inebilizumab;

- chất gắn kết cd44, như A6;

- chất ức chế protein phosphataza 2A (PP2A), như LB-100;

- chất ức chế CYP17, như seviteronel (VT-464), ASN-001, ODM-204, CFG920, và abiratermột axetat;

- chất chủ vận RXR, như IRX4204;

- chất đối kháng nhiều gai/trơn (hh/Smo), như taladegib, và patidegib;

- chất điều biến bổ thể C3, như Imprime PGG;

- chất chủ vận IL-15, như ALT-803, NKTR-255, và hetIL-15;

- chất ức chế EZH2 (chất tăng cường của zeste chất đồng đẳng 2), như tazemetostat, CPI-1205, và GSK-2816126;

- virut oncolytic, như pelareorep, CG-0070, liệu pháp MV-NIS, HSV-1716, DS-

1647, VCN-01, ONCOS-102, TBI-1401, tasadenoturev (DNX-2401), vocimagen amiretrorepvec, RP-1, CVA21, Celyvir, LOAd-703, và OBP-301;

- chất ức chế DOT1L (histon metyltransferaza), như pinometostat (EPZ-5676);

- độc tố như Cholera toxin, rixin, Pseudomonas exotoxin, Bordetella pertussis Adenylat xyclaza toxin, diphtheria toxin, và chất hoạt hóa caspaza;

- ADN plasmit, như BC-819

- chất ức chế PLK của PLK 1, 2, và 3, như volasertib (PLK1);

- chất ức chế WEE1, như AZD1775 (adavosertib);

- chất ức chế Rho kinaza (ROCK), như AT13148, và KD025;

- chất ức chế ERK, như GDC-0994, LY3214996, và MK-8353;

- chất ức chế IAP, như ASTX660, debio-1143, birinapant, APG-1387, và LCL-161;

- chất ức chế ARN polymeraza, như lurbinectedin (PM-1183), và CX-5461;

- Chất ức chế Tubultin, như PM-184, BAL-101553 (lisavanbulin), OXI-4503, fluorapacin (AC-0001), và plinabulin;

- chất chủ vận Thụ thể giống Toll 4 (TL4), như G100, GSK1795091, và PEPA-10;

- chất ức chế yếu tố 1 alpha 2 Kéo dài, như plitidepsin;

- chất ức chế CD95, như APG-101, APO-010, và asunercept;

- chất ức chế WT1, như DSP-7888;

- chất ức chế đơn vị con 3B yếu tố nối 1 (SF3B1), như H3B-8800;

- chất ức chế đặc hiệu thể đột biến PDGFR alpha/KIT như BLU-285;

- chất ức chế SHP-2, như TNO155 (SHP-099), và RMC-4550; và

- chất chủ vận retinoit Z thụ thể gamma (RORγ), như LYC-55716;

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư hoặc bệnh siêu tăng sinh ở người hoặc động vật có hoặc có nguy cơ có ung thư hoặc bệnh siêu tăng sinh được cung cấp, bao gồm việc sử dụng cho người hoặc

động vật lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, hoặc VIIc như được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu để điều trị của một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, một hoặc hai, hoặc một đến ba) tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm gồm chất ức chế kinaza điều hòa tín hiệu chết tế bào theo chương trình (ASK); chất ức chế tyrosin kinaza của Bruton (BTK); chất ức chế cụm biệt hóa 47 (CD47); chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin (CDK); chất ức chế thụ thể miền discoidin (DDR); chất ức chế histon deaxetylaza (HDAC); chất ức chế indoleamin-pyrol-2,3-dioxyaza (IDO1); chất ức chế Janus kinaza (JAK); chất ức chế protein giống lysyl oxidaza (LOXL); chất ức chế nền metalloproteaza (MMP); chất ức chế protein kinaza hoạt hóa chất gây giãn phân (MEK); chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K); chất ức chế tyrosin kinaza lách (SYK); chất ức chế thụ thể giống Toll 8 (TLR8); chất ức chế thụ thể giống Toll 9 (TLR9); chất ức chế tyrosin-kinaza (TKI), hoặc muối dược dụng của bất kỳ hợp chất nào nêu trên, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó. Các ví dụ không bị giới hạn bao gồm:

- Chất ức chế kinaza điều hòa tín hiệu chết tế bào theo chương trình (ASK): chất ức chế ASK bao gồm chất ức chế ASK1. Ví dụ về chất ức chế ASK1 bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, chất được mô tả trong WO 2011/008709 (Gilead Sciences) và WO 2013/112741 (Gilead Sciences);

- Chất ức chế Tyrosin Kinaza của Bruton (BTK): Ví dụ về chất ức chế BTK bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, (S)-6-amino-9-(1-(but-2-ynoyl)pyrolidin-3-yl)-7-(4-phenoxyphenyl)-7H-purin-8(9H)-on, acalabrutinib (ACP-196), BGB-3111, CB988, HM71224, ibrutinib, M-2951 (evobrutinib), M7583, tirabrutinib (ONO-4059), PRN-1008, spebrutinib (CC-292), TAK-020, vecabrutinib, ARQ-531, SHR-1459, DTRMWXHS-12, và TAS-5315;

- Chất ức chế kinaza phụ thuộc chất ức chế cụm biệt hóa 47 (CD47): Ví dụ về chất ức chế CD47 bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở mAbs kháng CD47 (Vx-1004), mAbs kháng CD47 ở người (CNTO-7108), CC-90002, CC-90002-ST-001, kháng thể kháng CD47 được nhân hóa (Hu5F9-G4), NI-1701, NI-1801, RCT-1938, và TTI-621;

- xyclin (CDK): chất ức chế CDK bao gồm chất ức chế của CDK 1, 2, 3, 4, 6,7 và 9, như abemaciclib, alvocidib (HMR-1275, flavopiridol), AT-7519, dinaciclib,

ibrance, FLX-925, LEE001, palbociclib, ribociclib, rigosertib, selinexor, UCN-01, SY1365, CT-7001, SY-1365, G1T38, milciclib, trilaciclib, và TG-02;

- Chất ức chế thụ thể miền discoidin (DDR): chất ức chế DDR bao gồm chất ức chế của DDR1 và/hoặc DDR2. Ví dụ về chất ức chế DDR bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, chất được bộc lộ trong WO 2014/047624 (Gilead Sciences), US 2009-0142345 (Takeda Pharmaceutical), US 2011-0287011 (Oncomed Pharmaceuticals), WO 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical), và WO 2013/034933 (Imperial Innovations);

- Chất ức chế histon deaxetylaza (HDAC): Ví dụ về chất ức chế HDAs bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, abexinostat, ACY-241, AR-42, BEBT-908, belinostat, CKD-581, CS-055 (HBI-8000), CUDC-907 (fimepinostat), entinostat, givinostat, mocetinostat, panobinostat, pracinostat, quisinostat (JNJ-26481585), resminostat, ricolinostat, SHP-141, axit valproic (VAL-001), vorinostat, tinostamustin, remetinostat, và entinostat;

- Chất ức chế indoleamin-pyrol-2,3-dioxyaza (IDO1): Ví dụ về chất ức chế IDO1 bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, BLV-0801, epacadostat, F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, indoximod, NKTR-218, vacxin dựa trên NLG-919, PF-06840003, dẫn xuất pyranonaphthoquinon (SN-35837), resminostat, SBLK-200802, BMS-986205, và shIDO-ST, EOS-200271, KHK-2455, và LY-3381916;

- Chất ức chế Janus kinaza (JAK): chất ức chế JAK ức chế JAK1, JAK2, và/hoặc JAK3. Ví dụ về chất ức chế JAK bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, AT9283, AZD1480, barixitinib, BMS-911543, fedratinib, filgotinib (GLPG0634), gandotinib (LY2784544), INCB039110 (itacitinib), lestaurtinib, momelotinib (CYT0387), NS-018, pacritinib (SB1518), peficitinib (ASP015K), ruxolitinib, tofacitinib (tasocitinib trước kia), INCB052793, và XL019;

- Chất ức chế protein giống lysyl oxidaza (LOXL): chất ức chế LOXL bao gồm chất ức chế của LOXL1, LOXL2, LOXL3, LOXL4, và/hoặc LOXL5. Ví dụ về chất ức chế LOXL bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, kháng thể được mô tả trong WO 2009/017833 (Arresto Biosciences). Ví dụ về LOXL2 chất ức chếs bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, kháng thể được mô tả trong WO 2009/017833 (Arresto Biosciences), WO 2009/035791 (Arresto Biosciences), và WO 2011/097513 (Gilead

Biologics);

- Chất ức chế nền MetalloProteaza (MMP): chất ức chế MMP bao gồm chất ức chế của MMP1 đến 10. Ví dụ về chất ức chế MMP9 bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, marimastat (BB-2516), cipemastat (Ro 32-3555), GS-5745 (andecaliximab) và chất được mô tả trong WO 2012/027721 (Gilead Biologics);

- Chất ức chế protein kinaza hoạt hóa chất gây giãn phân (MEK): chất ức chế MEK bao gồm antroquinonol, binimetinib, cobimetinib (GDC-0973, XL-518), MT-144, selumetinib (AZD6244), sorafenib, trametinib (GSK1120212), uprosertib + trametinib, PD-0325901, pimasertib, LTT462, AS703988, CC-90003, và refametinib;

- Chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K): Chất ức chế PI3K bao gồm chất ức chế của PI3Kγ, PI3Kδ, PI3Kβ, PI3Kα, và/hoặc pan-PI3K. Ví dụ về chất ức chế PI3K bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, ACP-319, AEZA-129, AMG-319, AS252424, AZD8186, BAY 10824391, BEZ235, buparlisib (BKM120), BYL719 (alpelisib), CH5132799, copanlisib (BAY 80-6946), duvelisib, GDC-0032, GDC-0077, GDC-0941, GDC-0980, GSK2636771, GSK2269557, idelalisib (Zydelig®), INCB50465, IPI-145, IPI-443, IPI-549, KAR4141, LY294002, LY3023414, MLN1117, OXY111A, PA799, PX-866, RG7604, rigosertib, RP5090, RP6530, SRX3177, taselisib, TG100115, TGR-1202 (umbralisib), TGX221, WX-037, X-339, X-414, XL147 (SAR245408), XL499, XL756, wortmannin, ZSTK474, và các hợp chất được mô tả trong WO 2005/113556 (ICOS), WO 2013/052699 (Gilead Calistoga), WO 2013/116562 (Gilead Calistoga), WO 2014/100765 (Gilead Calistoga), WO 2014/100767 (Gilead Calistoga), và WO 2014/201409 (Gilead Sciences);

- Chất ức chế tyrosin kinaza lách (SYK): Ví dụ về chất ức chế SYK bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, 6-(1H-indazol-6-yl)-N-(4-morpholinophenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin, BAY-61-3606, cerdulatinib (PRT-062607), entospletinib, fostamatinib (R788), HMPL-523, NVP-QAB 205 AA, R112, R343, tamatinib (R406), GS-9876, và chất được mô tả trong US 8450321 (Gilead Connecticut) và chất được mô tả trong U.S. 2015/0175616;

- chất ức chế thụ thể giống Toll 8 (TLR8) : Ví dụ về chất ức chế TLR8 bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, motolimod, resiquimod, VTX-1463, và VTX-763;

- Chất ức chế thụ thể giống Toll 9 (TLR9): Ví dụ về chất ức chế TLR9 bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, AST-008, IMO-2055, IMO-2125, lefitolimod, litenimod, MGN-1601, và PUL-042; và

- Chất ức chế tyrosin-kinaza (TKIs): TKI có thể gắn đích thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) và thụ thể đối với yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF), yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu (PDGF), và yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF). Ví dụ về TKI bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, afatinib, ARQ-087 (derazantinib), asp5878, AZD3759, AZD4547, bosutinib, brigatinib, cabozantinib, cediranib, crenolanib, dacomitinib, dasatinib, dovitinib, E-6201, erdafitinib, erlotinib, gefitinib, gilteritinib (ASP-2215), FP-1039, HM61713, icotinib, imatinib, KX2-391 (Src), lapatinib, lestaurtinib, lenvatinib, midostaurin, nintedanib, ODM-203, osimertinib (AZD-9291), ponatinib, poziotinib, quizartinib, radotinib, rociletinib, sulfatinib (HMPL-012), sunitinib, tivoanib, TH-4000, và MEDI-575 (kháng thể kháng PDGFR).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "hóa học trị liệu" hoặc "điều trị bằng hóa chất" (hoặc "hóa học trị liệu" trong trường hợp điều trị bằng chất hóa học trị liệu) có nghĩa là bao gồm bất kỳ hóa chất không có protein (tức là, không có peptidic) hữu ích trong điều trị ung thư. Ví dụ về tác nhân trị liệu hóa học bao gồm nhưng không bị giới hạn ở:

chất alkyl hóa như thiotepa và xyclophosphamit (CYTOXAN®); alkyl sulfonat như busulfan, improsulfan, và piposulfan; aziridin như benzodepa, carboquon, meturedepa, và uredepa; etylenimin và metylamelamin bao gồm altretamin, trietylenmelamin, trietylenphosphoramit, trietylenthiophosphoramit, và trimemylolomelamin; axetogenin, đặc biệt là bullataxin và bullataxinon; camptothexin, bao gồm chất tương tự tổng hợp topotecan; bryostatin, callystatin; CC-1065, bao gồm adozelesin của nó, carzelesin, và chất tương tự tổng hợp bizelesin; cryptophyxin, cụ thể là cryptophyxin 1 và cryptophyxin 8; dolastatin; duocarmyxin, bao gồm chất tương tự tổng hợp KW-2189 và CBI-TMI; eleutherobin; 5-azaxytidin; pancratistatin; sarcodictyin; spongistatin; nitơ mù tạt như chlorambuxil, chlornaphazine xyclophosphamit, glufosfamit, evofosfamit, bendamustin, estramustin, ifosfamit, mechlorethamin, mechlorethamin oxit hydroclorua, melphalan, novembichin, phenesterin, prednimustin, trofosfamit, và uraxil mù tạt; nitrosoure như carmustin,

clozotoxin, foremustin, lomustin, nimustin, và ranimustin; chất kháng sinh như chất kháng sinh enediyn (ví dụ, calicheamixin, đặc biệt là calicheamixin gammaII và calicheamixin phiI1), dynemixin bao gồm dynemixin A, bisphosphonat như clodronat, esperamixin, neocarzinostatin chromophore và chất kháng sinh chromoprotein enediyn chromomophor có liên quan, aclaxinomyxin, actinomyxin, authramyxin, azaserin, bleomyxins, cactinomyxin, carabixin, carrninomyxin, carzinophilin, chromomyxin, dactinomyxin, daunorubixin, detorubixin, 6-diazo-5-oxo-L-norleuxin, doxorubixin (bao gồm morpholino-doxorubixin, xyanomorpholino-doxorubixin, 2-pyrolino-doxorubixin, và deoxydoxorubixin), epirubixin, esorubixin, idarubixin, marcellomyxin, mitomyxin như mitomyxin C, axit mycophenolic, nogalamyxin, olivomyxin, peplomyxin, porfiromyxin, puromyxin, quelamyxin, rodorubixin, streptonigrin, streptozoxin, tubercidin, ubenimex, zinostatin, và zorubixin; chất kháng chuyển hóa như metotrexat và 5-flouraxil (5-FU); chất tương tự axit folic như demopterin, metotrexat, pteropterin, và trimetrexat; purin chất tương tự như fludarabin, 6-mercaptopurin, thiamiprin, và thioguanin; pyrimidin chất tương tự như anxitabin, azacitidin, 6-azauridin, carmofur, xytarabin, dideoxyuridin, doxifluridin, enoxitabin, và floxuridin; androgen như calusteon, dromostanolon propionat, epitiostanol, mepitiostan, và testolacton; kháng thượng thận như aminoglutethimit, mitotan, và trilostan; chất bổ sung axit folic như axit frolinic; tác nhân trị liệu vật lý như Radium-223; trichothexen, đặc biệt là T-2 toxin, verracurin A, roridin A, và anguidin; taxoid như paclitaxel (TAXOL®), abraxan, doxetaxel (TAXOTERE®), cabazitaxel, BIND-014, tesetaxel; platin chất tương tự như xisplatin và carboplatin, NC-6004 nanoplatin; aceglaton; aldophosphamit glycosit; axit aminolevulinic; eniluraxil; amsacrin; hestrabuxil; bisantren; edatraxat; defofamin; demecolxin; diaziquon; elformthin; eliptini axetat; epothilon; etoglucid; gali nitrat; hydroxyure; lentinan; leucovorin; lonidamin; maytansinoit như maytansin và ansamitoxin; mitoguazon; mitoxantron; mopidamol; nitracrin; pentostatin; phenamet; pirarubixin; losoxantron; flopyrimidin; axit folinic; axit podophyllinic; 2-etylhydrazit; procarbazin; polysacarit-K (PSK); razoxan; rhizoxin; sizofiran; spirogermani; axit tenuazonic; trabectedin, triaziquon; 2,2',2''-tricUorotriemylamin; uretan; vindesin; dacarbazin; mannomustin; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gaxytosin; arabinosit ("Ara-C"); xyclophosphamit; thiopeta; chlorambuxil; gemxitabin (GEMZAR®); 6-thioguanin; mercaptopurin; metotrexat; vinblastin; platin; etoposit (VP-16); ifosfamit;

mitroxantron; vancristin; vinorelbin (NAVELBINE®); novantron; teniposit; edatrexat; daunomyxin; aminopterin; xeoloda; ibandronat; CPT-11; chất ức chế topoisomeraza RFS 2000; diflometylornithin (DFMO); retinoit như axit retinoic; capexitabin; NUC-1031; FOLFIRI (flouraxil, leucovorin, và irinotecan); và muối, axit dược dụng, hoặc dẫn xuất của chất bất kỳ nêu trên.

Cũng được bao gồm trong định nghĩa của "tác nhân hóa học trị liệu" là chất kháng hormon như kháng estrogen và chất điều biến thụ thể estrogen một cách chọn lọc (SERM), chất ức chế của enzym aromataza, kháng androgen, và muối, axit dược dụng hoặc dẫn xuất của chất bất kỳ nêu trên để điều hòa hoặc ức chế hoạt động hocmon trên khối u.

Chất kháng hocmon

Ví dụ về kháng estrogen và SERM bao gồm, ví dụ, tamoxifen (bao gồm NOLVADEX™), raloxifen, droloxifen, 4-hydroxytamoxifen, trioxifen, keoxifen, LY117018, onapriston, và toremifen (FARESTON®).

Chất ức chế của enzym aromataza điều chỉnh việc sản xuất estrogen trong tuyến thượng thận. Ví dụ bao gồm 4(5)-imidazol, aminoglutethimit, megestrol axetat (MEGACE®), exemestan, formestan, fadrozol, vorozol (RIVISOR®), letrozol (FEMARA®), và anastrozol (ARIMIDEX®).

Ví dụ về kháng androgen bao gồm apalutamit, abirateron, enzalutamit, flutamit, galeteron, nilutamit, bicalutamit, leuprolit, goserelin, ODM-201, APC-100, và ODM-204.

Ví dụ về chất đối kháng thụ thể progesteron bao gồm onapriston.

Chất kháng tạo mạch

Chất kháng tạo mạch bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, axit retinoit và dẫn xuất của nó, 2-metoxyestradiol, ANGIOSTATIN®, ENDOSTATIN®, regorafenib, necuparanib, suramin, squalamin, chất ức chế mô của metalloproteinaza-1, chất ức chế mô của metalloproteinaza-2, chất ức chế chất hoạt hóa plasminogen-1, chất ức chế chất hoạt hóa plasminogen -2, chất ức chế có nguồn gốc từ sụn, paclitaxel (nab-paclitaxel), yếu tố tiểu cầu 4, protamin sulphat (clupein), dẫn xuất chitin sulphat hóa (được điều chế từ vỏ cua nữ hoàng), phức chất polysacarit peptidoglycan sulphat hóa (sp-pg),

staurosporin, chất điều biến của chuyển hóa nền bao gồm chất tương tự prolin như axit l-azetidin-2-carboxylic (LACA), cishydroxyprolin, d,I-3,4-dehydroprolin, thiaprolin, α,α'-dipyridyl, beta-aminopropionitril fumarat, 4-propyl-5-(4-pyridinyl)-2(3h)-oxazolon, metotrexat, mitoxantron, heparin, interferon, huyết thanh 2 macroglobulin, chất ức chế metalloproteinaza-3 (ChIMP-3) ở gà, chymostatin, beta-xyclodextrin tetradecasulfat, eponemyxin, fumagillin, gold natri thiomalat, d-penixilamin, huyết thanh beta-1-anticollagenaza, alpha-2-antiplasmin, bisantren, lobenzarit dinatri, n-2-carboxyphenyl-4-cloanthronilic axit dinatri hoặc "CCA", thalidomit, angiostatic steroit, carboxy aminoimidazol, chất ức chế metalloproteinaza như BB-94, và chất ức chế của S100A9 như tasquinimod. Chất kháng tạo mạch khác bao gồm kháng thể, tốt hơn là kháng thể đơn dòng đối với yếu tố tăng trưởng tạo mạch này: beta-FGF, alpha-FGF, FGF-5, VEGF isoform, VEGF-C, HGF/SF, và Ang-1/Ang-2.

Chất chống xơ hóa

Chất chống xơ hóa bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các hợp chất như beta-aminoproprionitril (BAPN), cũng như các hợp chất được bộc lộ trong US 4965288 đề cập đến chất ức chế của lysyl oxidaza và việc sử dụng của chúng trong điều trị bệnh và tình trạng có liên quan đến sự lắng đọng bất thường của colagen và US 4997854 đề cập đến các hợp chất ức chế LOX để điều trị trạng thái xơ hóa bệnh lý khác nhau, được kết hợp ở đây bằng cách tham chiếu. Ví dụ về chất ức chế thêm được mô tả trong US 4943593 đề cập đến các hợp chất như 2-isobutyl-3-flo-, clo-, hoặc bromo-allylamin, US 5021456, US 5059714, US 5120764, US 5182297, US 5252608 đề cập đến 2-(1-naphtyloxymemyl)-3-floallylamin, và US 2004-0248871, được đề cập ở đây bằng cách tham chiếu.

Chất kháng xơ hóa ví dụ cũng bao gồm amin bậc một phản ứng với nhóm cacbonyl của vị trí hoạt hóa của lysyl oxidaza, và cụ thể hơn là sản xuất, sau khi gắn kết với cacbonyl, sản phẩm ổn định bằng cộng hưởng, như amin bậc một sau đây: emylenemamin, hydrazin, phenylhydrazin, và dẫn xuất của chúng; dẫn xuất semicarbazit và ure; aminonitril như BAPN hoặc 2-nitroetylamin; haloamin no hoặc không no như 2-bromo-etylamin, 2-cloetylamin, 2-trifloetylamin, 3-bromopropylamin, và p-halobenzylamin; và selenohomoxystein lacton.

Chất kháng xơ hóa khác là chất càng hóa đồng xâm nhập hoặc không xâm nhập tế bào. Các hợp chất ví dụ bao gồm chất ức chế gián tiếp phong bế dẫn xuất aldehyt có nguồn gốc từ quá trình khử amin oxy hóa của các gốc lysyl và hydroxylysyl bằng lysyl oxidaza. Ví dụ bao gồm thiolamin, cụ thể là D-penixilamin, và chất tương tự của nó như axit 2-amino-5-mercapto-5-metylhexanoic, axit D-2-amino-3-metyl-3-((2-axetamidoetyl)dithio)butanoic, axit p-2-amino-3-metyl-3-((2-aminoetyl)dithio)butanoic, natri-4-((p-1-dimetyl-2-amino-2-carboxyetyl)dithio)butan sulphurat, 2-axetamidoetyl-2-axetamidoetanthiol sulphanat, và natri-4-mercaptobutansulphinat trihydrat.

Tác nhân trị liệu miễn dịch

Ví dụ về tác nhân trị liệu miễn dịch bao gồm nhưng không bị giới hạn ở kháng thể trị liệu thích hợp để điều trị cho bệnh nhân. Một số ví dụ về kháng thể trị liệu bao gồm abagovomab, ABP-980, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, altumomab, amatuximab, anatumomab, arcitumomab, bavituximab, bectumomab, bevacizumab, bivatuzumab, blinatumomab, brentuximab, cantuzumab, catumaxomab, CC49, cetuximab, citatuzumab, cixutumumab, clivatuzumab, conatumumab, dacetuzumab, dalotuzumab, daratumumab, detumomab, dinutuximab, drozitumab, duligotumab, dusigitumab, ecromeximab, elotuzumab, emibetuzumab, ensituximab, ertumaxomab, etaracizumab, farletuzumab, ficlatuzumab, figitumumab, flanvotumab, futuximab, ganitumab, gemtuzumab, girentuximab, glembatumumab, ibritumomab, igovomab, imgatuzumab, indatuximab, inotuzumab, intetumumab, ipilimumab (YERVOY®, MDX-010, BMS-734016, và MDX-101), iratumumab, labetuzumab, lexatumumab, lintuzumab, lorvotuzumab, lucatumumab, mapatumumab, matuzumab, milatuzumab, minretumomab, mitumomab, mogamulizumab, moxetumomab, naptumomab, narnatumab, necitumumab, nimotuzumab, nofetumomab, OBI-833, obinutuzumab, ocaratuzumab, ofatumumab, olaratumab, onartuzumab, oportuzumab, oregovomab, panitumumab, parsatuzumab, pasudotox, patritumab, pemtumomab, pertuzumab, pintumomab, pritumumab, racotumomab, radretumab, ramucirumab (Cyramza®), rilotumumab, rituximab, robatumumab, samalizumab, satumomab, sibrotuzumab, siltuximab, solitomab, simtuzumab, tacatuzumab, taplitumomab, tenatumomab, teprotumumab, tigatuzumab, tositumomab, trastuzumab, tucotuzumab, ublituximab, veltuzumab, vorsetuzumab, votumumab, zalutumumab, và 3F8. Rituximab có thể được

sử dụng để điều trị ung thư tế bào B không đau, bao gồm u lympho vùng rìa, WM, CLL và u lympho tế bào lympho nhỏ. Theo một số phương án, tổ hợp của các chất Rituximab và hóa học trị liệu đặc biệt hiệu quả.

Kháng thể điều trị có thể được lấy làm ví dụ cũng có thể được dán nhãn hoặc được kết hợp với hạt đồng vị phóng xạ như indi-111, ytri-90 (90Y-clivatuzumab), hoặc iot-131.

Liệu pháp gen và liệu pháp tế bào ung thư

Liệu pháp gen và liệu pháp tế bào ung thư bao gồm việc chèn gen bình thường bao tế bào ung thư để thay thế gen bị đột biến hoặc biến đổi; việc cải biến di truyền để gây câm gen bị di truyền; cách tiếp cận di truyền để tiêu diệt trực tiếp tế bào ung thư; bao gồm việc ngâm tế bào miễn dịch được thiết kế để thay thế hầu hết hệ thống miễn dịch của chính bệnh nhân để tăng cường đáp ứng miễn dịch cho tế bào ung thư, hoặc hoạt hóa hệ thống miễn dịch của chính bệnh nhân (tế bào T hoặc tế bào ăn mồi tự nhiên) để tiêu diệt tế bào ung thư, hoặc tìm và tiêu diệt tế bào ung thư; và cách tiếp cận di truyền để cải biến hoạt tính tế bào để thay đổi thêm đáp ứng miễn dịch nội sinh chống lại ung thư.

Chất chỉnh sửa gen

Ví dụ về hệ thống chỉnh sửa hệ gen bao gồm hệ thống CRISPR/Cas9, hệ thống nucleaza ngón tay kẽm, hệ thống TALEN, hệ thống endonucleaza di chuyển, và hệ thống meganucleaza.

Liệu pháp tế bào T-CAR và liệu pháp tế bào T-TCR

Liệu pháp tế bào T-CAR bao gồm quần thể của tế bào hiệu ứng miễn dịch thao tác di truyền để biểu hiện thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR), trong đó CAR bao gồm miền gắn kết kháng nguyên khối u. Tế bào hiệu ứng miễn dịch là tế bào T hoặc tế bào NK. Liệu pháp tế bào T-TCR bao gồm tế bào T-TCR là thao tác di truyền để gắn đích peptit có nguồn gốc từ khối u có trên bề mặt của tế bào khối u. Tế bào có thể là tự rụng hoặc dị sinh.

Theo một số phương án, CAR bao gồm miền gắn kết kháng nguyên, miền xuyên màng, và miền tạo tín hiệu nội bào.

Theo một số phương án, miền nội bào bao gồm miền tạo tín hiệu chủ yếu, miền đồng kích thích, hoặc cả miền tạo tín hiệu chủ yếu và miền đồng kích thích.

Theo một số phương án, miền tạo tín hiệu chủ yếu bao gồm miền tạo tín hiệu chức năng của một hoặc nhiều protein được chọn từ nhóm gồm CD3 zeta, CD3 gamma, CD3 delta, CD3 epsilon, FcR gamma thông thường (FCERIG), FcR beta (Fc Epsilon Rlb), CD79a, CD79b, Fcgamma RIIa, DAP10, và DAP12.

Theo một số phương án, miền đồng kích thích bao gồm miền chức năng of một hoặc nhiều protein được chọn từ nhóm gồm CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, kháng nguyên có liên quan đến chức năng lympho bào-1 (LFA-I), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, phối tử gắn kết đặc hiệu với CD83, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRFI), CD160, CD19, CD4, CD8alpha, CD8beta, IL2R beta, IL2R gamma, IL7R alpha, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD 1 ld, ITGAE, CD103, ITGAL, CD 1 la, LFA-1, ITGAM, CD1 lb, ITGAX, CD1 lc, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, và NKG2D.

Theo một số phương án, miền xuyên màng bao gồm miền xuyên màng của protein được chọn từ nhóm gồm chuỗi alpha, beta hoặc zeta của thụ thể tế bào T, CD28, CD3 epsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1 (CD1 la, CD18), ICOS (CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD160, CD19, IL2R beta, IL2R gamma, IL7R u, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD1 ld, ITGAE, CD103, ITGAL, CD1 la, LFA-1, ITGAM, CD1 lb, ITGAX, CD1 lc, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3),

BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, NKG2D, và NKG2C.

Theo một số phương án, miền gắn kết kháng nguyên gắn kết kháng nguyên khối u.

Theo một số phương án, kháng nguyên khối u được chọn từ nhóm bao gồm: CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (cũng được gọi là CD2 tập hợp con 1, CRACC, SLAMF7, CD319, và 19A24); phân tử 1 giống lectin typ C (CLL-1 hoặc CLECLI); CD33; yếu tố tăng trưởng biểu bì thụ thể biến thể III (EGFRvlll); Gangliosit G2 (GD2); Gangliosit GD3 (aNeuSAc(2-8)aNeuSAc(2-3)bDGaip(1-4)bDGIcp(1-1)Cer); sự trưởng thành tế bào B thành viên họ thụ thể TNF (BCMA); kháng nguyên Tn ((Tn Ag) hoặc (GaINAcu-Ser/Thr)); kháng nguyên màng đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSMA); thụ thể 1 mồ côi giống thụ thể tyrosin kinaza (RORI); giống Fms, tyrosin kinaza 3 (FLT3); glycoprotein có liên quan đến khối u 72 (TAG72); CD38; CD44v6; kháng nguyên phôi thai ung thư (CEA); phân tử bám dính tế bào biểu mô (EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); thụ thể đơn vị con Interleukin-13 alpha-2 (IL-13Ra2 hoặc CD213A2); Mesothelin; thụ thể interleukin 11 alpha (IL-11Ra); kháng nguyên tế bào thân tuyến tiền liệt (PSCA); proteaza serin 21(testicularin hoặc PRSS21); thụ thể yếu tố tăng trưởng màng trong mạch máu 2 (VEGFR2); kháng nguyên Lewis(Y); CD24; thụ thể yếu tố beta tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu (PDGFR-beta); kháng nguyên phôi thai đặc hiệu giai đoạn-4 (SSEA-4); CD20; delta giống 3 (DLL3); Thụ thể folat alpha; thụ thể tyrosin-protein kinaza, ERBB2 (Her2/neu); Mucin 1, bề mặt tế bào có liên quan (MUC1); yếu tố tăng trưởng biểu bì thụ thể (EGFR); phân tử bám dính tế bào thần kinh (NCAM); Prostaza; axit prostatic phosphataza (PAP); yếu tố 2 kéo dài được đột biến (ELF2M); Ephrin B2; protein alpha hoạt hóa nguyên bào sợi (FAP); thụ thể yếu tố tăng trưởng giống insulin 1 (thụ thể IGF-I), carbonic anhydraza IX (CAIX); đơn vị con proteasom (Prosome, Macropain), Beta Typ 9 (LMP2); glycoprotein 100 (gp100); protein dung hợp gen gây ung thư gồm vùng cụm điểm dừng (BCR) và chất đồng đẳng gen gây ung thư 1 virut bạch cầu ở chuột Abelson (Abl) (bcr-abl); tyrosinaza; thụ thể 2 ephrin typ-A (EphA2); Fucosyl GM1; phân tử bám dích sialyl Lewis (sLe); Gangliosit GM3 (aNeuSAc(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); transglutaminaza 5 (TGS5); kháng nguyên có liên quan đến u melanin có khối lượng phân tử cao (HMWMAA); o-axetyl-GD2 Gangliosit (OAcGD2); Thụ thể folat beta; gen chỉ thị màng trong khối u 1

(TEM1/CD248); gen chỉ thị màng trong khối u 7 có liên quan (TEM7R); sáu kháng nguyên biểu mô xuyên màng của tuyến tiền liệt I (STEAP1); claudin 6 (CLDN6); thụ thể hocmon kích thích thyroit (TSHR); nhóm 5 lớp C thụ thể liên kết protein G, member D (GPRCSD); nhiễm sắc thể X mở khung đọc 61 (CXORF61); CD97; CD179a; u lympho kinaza thoái biến (ALK); axit polysialic; đặc hiệu nhau thai 1 (PLAC1); phần hexasacarit của globoH glycoceramit (GloboH); kháng nguyên khác biệt tuyến vú (NY-BR-1); uroplakin 2 (UPK2); thụ thể tế bào virut viêm gan A 1 (HAVCR1); thụ thể adrenergic beta 3 (ADRB3); pannexin 3 (PANX3); thụ thể liên kết protein G 20 (GPR20); phức chất lympho bào kháng nguyên 6, vị trí K 9 (LY6K); thụ thể Olfactory 51E2 (ORS IE2); protein khung đọc thay thế gama TCR (TARP); tumor protein khối u Wilms (WT1); kháng nguyên ung thư/tinh hoàn 1 (NY-ESO-1); kháng nguyên ung thư/tinh hoàn 2 (LAGE-la); kháng nguyên có liên quan đến u melanin 1 (MAGE-A1); gen biến thể đổi vị trí ETS 6, đặt trên nhiễm sắc thể 12p (ETV6-AML); protein tinh trùng 17 (SPA17); họ kháng nguyên X, thành viên 1A (XAGE1); thụ thể bề mặt tế bào liên kết angiopoietin 2 (Tie 2); u melanin ung thư tinh hoàn kháng nguyên-1 (MADCT-1); u melanin ung thư tinh hoàn kháng nguyên-2 (MAD-CT-2); kháng nguyên liên quan đến Fos 1; protein khối u p53, (p53); đột biến p53; prostein; survivin; telomeraza; kháng nguyên caxinom khối u tuyến tiền liệt 1 (PCTA-1 hoặc Galectin 8), u melanin kháng nguyên được nhận ra bởi tế bào T 1 (MelanA hoặc MARTI); đột biến Rat sacom (Ras); transcriptaza đảo ngược telomeraza ở người (hTERT); điểm dừng đổi vị trí sacoma; chất ức chế u melanin của chết tế bào theo chương trình (ML-IAP); ERG (proteaza xuyên màng, gen dung hợp ETS serin 2 (TMPRSS2)); N-Axetyl glucosaminyl-transferaza V (NA17); protein hộp ghép cặp Pax-3 (PAX3); thụ thể androgen; xyclin B1, chất đồng đẳng có nguồn gốc từ u nguyên bào thần kinh gen gây ung thư virut tiền oncogen myc v-myc avian (MYCN); thành viên họ chất đồng đẳng Ras C (RhoC); protein có liên quan đến tyrosinaza 2 (TRP-2); xytochrom P450 1B1(CYP IBI); yếu tố liên kết CCCTC (protein ngón tay kẽm)-giống (BORIS hoặc anh của chất điều hòa của vùng được in), ung thư biểu mô tế bào vảy Kháng nguyên được nhận ra bởi tế bào T 3 (SART3); protein hộp ghép Pax-5 (PAX5); protein gắn kết proacrosin sp32 (OY-TES I); protein tyrosin kinaza đặc hiệu lympho bào (LCK); kinaza anchor protein 4 (AKAP-4); synovial sacom, điểm dừng X 2 (SSX2); Thụ thể cho sản phẩm cuối Glycation nâng cao (RAGE-I); thận ubiquitous 1 (RUI); thận ubiquitous 2 (RU2); legumain; virut papilloma E6 ở người

(HPV E6); virut papilloma E7 ở người (HPV E7); carboxyl esteraza ruột; protein sốc nhiệt 70-2 được đột biến (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; thụ thể giống globulin miễn dịch có liên quan đến bạch cầu 1 (LAIRI); mảnh Fc của thụ thể IgA (FCAR hoặc CD89); thành viên A họ con thụ thể giống globulin miễn dịch Bạch cầu 2 (LILRA2); thành viên họ giống phân tử CD300 f (CD300LF); thành viên A 12 họ miền lectin typ C (CLEC12A); kháng nguyên tế bào cơ chất tủy xương 2 (BST2); thụ thể giống 2 hocmon giống muxin chứa môđun giống EGF (EMR2); kháng nguyên lympho bào 75 (LY75); Glypican-3 (GPC3); thụ thể Fc giống 5 (FCRL5); và globulin miễn dịch lambda giống polypeptit 1 (IGLL1).

Theo một số phương án, kháng nguyên khối u được chọn từ CD150, 5T4, ActRIIA, B7, BMCA, CA-125, CCNA1, CD123, CD126, CD138, CD14, CD148, CD15, CD19, CD20, CD200, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD261, CD262, CD30, CD33, CD362, CD37, CD38, CD4, CD40, CD40L, CD44, CD46, CD5, CD52, CD53, CD54, CD56, CD66a-d, CD74, CD8, CD80, CD92, CE7, CS-1, CSPG4, ED-B Fibronectin, EGFR, EGFRvIII, EGP-2, EGP-4, EPHa2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, FBP, GD2, GD3, HER1-HER2 trong tổ hợp, HER2-HER3 trong tổ hợp, HERV-K, HIV-1 vỏ bọc glycoprotein gp120, HIV-1 vỏ bọc glycoprotein gp41, HLA-DR, HM1.24, HMW-MAA, Her2, Her2/neu, IGF-1R, IL-11Ralpha, IL-13R-alpha2, IL-2, IL-22R-alpha, IL-6, IL-6R, Ia, Ii, L1-CAM, phân tử bám dính tế bào L1, Lewis Y, Ll-CAM, MAGE A3, MAGE-A1, MART-1, MUC1, phối tử NKG2C, phối tử NKG2D, NYESO-1, OEPHa2, PIGF, PSCA, PSMA, ROR1, T101, TAC, TAG72, TIM-3, TRAIL-R1, TRAIL-Rl (DR4), TRAIL-R2 (DR5), VEGF, VEGFR2, WT-I, thụ thể liên kết protein G, alphafetoprotein (AFP), yếu tố tạo mạch, phân tử liên kết giống nhau ngoại sinh (ExoCBM), sản phẩm gen gây ung thư, kháng thụ thể folat, c-Met, kháng nguyên phôi thai ung thư (CEA), xyclin (D 1), ephrinB2, kháng nguyên khối u biểu mô, thụ thể estrogen, thụ thể axetycholin thai nhi, protein liên kết folat, gp100, kháng nguyên bề mặt viêm gan B, chuỗi kappa, chuỗi nhẹ kappa, kdr, chuỗi lambda, livin, kháng nguyên liên quan u melanin, mesothelin, chất đồng đẳng chuột đôi phút 2 (MDM2), muxin 16 (MUC16), p53 đột biến, ras đột biến, kháng nguyên hoại tử, kháng nguyên oncofetal, ROR2, thụ thể progesteron, kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt, tEGFR, tenascin, P2-Microgiobuiin, và thụ thể Fc giống 5 (FcRL5).

Ví dụ không giới hạn về liệu pháp tế bào bao gồm Algenpantucel-L, Sipuleucel-T, (BPX-501) rivogenlecleucel US9089520, WO2016100236, AU-105, ACTR-087, tế bào ăn mồi tự nhiên dị sinh hoạt hóa CNDO-109-AANK, MG-4101, AU-101, BPX-601, FATE-NK100, chất sinh huyết tế bào thân LFU-835, Imilecleucel-T, baltaleucel-T, PNK-007, UCARTCS1, ET-1504, ET-1501, ET-1502, ET-190, CD19-ARTEMIS, ProHema, liệu pháp tế bào thân tủy xương được điều trị bởi FT-1050, tế bào CD4CARNK-92, CryoStim, AlloStim, tế bào meso huCART được chuyển đổi lentiviral, tế bào CART-22, tế bào T EGFRt/19-28z/4-1BBL CAR, tế bào T 4H11-28z/fIL-12/EFGRt tự rụng, CCR5-SBC-728-HSPC, CAR4-1BBZ, CH-296, dnTGFbRII-NY-ESOc259T, Ad-RTS-IL-12, IMA-101, IMA-201, CARMA-0508, TT-18, CMD-501, CMD-503, CMD-504, CMD-502,CMD-601,CMD-602, và CSG-005.

Theo một số phương án, kháng nguyên gắn đích khối u bao gồm: Alpha-fetoprotein, như ET-1402, và AFP-TCR; thụ thể Anthrax toxin 1, như liệu pháp tế bào kháng TEM8 CAR T; kháng nguyên trưởng thành tế bào B (BCMA), như bb-2121, UCART-BCMA, ET-140, KITE-585, MCM-998, LCAR-B38M, CART-BCMA, SEA-BCMA, BB212, UCART-BCMA, ET-140, P-BCMA-101, và AUTO-2 (APRIL-CAR); kháng thể kháng CLL-1, như KITE-796; chất đồng đẳng B7 6, như CAR-NKp30 và CAR-B7H6; kháng nguyên lympho bào B CD19, như TBI-1501, tế bào T CTL-119 huCART-19, JCAR-015 US7446190, JCAR-014, JCAR-017, (WO2016196388, WO2016033570, WO2015157386), axicabtagen ciloleucel (KTE-C19), US7741465, US6319494, UCART-19, EBV-CTL, T tisagenlecleucel-T (CTL019), WO2012079000, WO2017049166, tế bào T biểu hiện CD19CAR-CD28-CD3zeta-EGFRt, liệu pháp tế bào CAR T bọc sắt CD19/4-1BBL, C-CAR-011, CIK-CAR.CD19, tế bào T CD19CAR-28-zeta, PCAR-019, MatchCART, DSCAR-01, và IM19 CAR-T; kháng nguyên CD20 lympho bào B, như ATTCK-20; sự bám dính tế bào lympho bào B, như UCART-22, và JCAR-018 (WO2016090190); NY-ESO-1, như GSK-3377794, và TBI-1301; Carbonic anhydraza, như DC-Ad-GMCAIX; gen tự sát Caspaza 9, như CaspaCIDe DLI, và BPX-501;CCR5, như SB-728; CDw123, như MB-102, và UCART-123; CD20m như CBM-C20.1; CD4, như ICG-122; CD30, như CART30 (CBM-C30.1); CD33, như CIK-CAR.CD33; CD38, như T-007, và UCART-38; phối tử CD40, như BPX-201; chất điều biến CEACAM protein 4, như MG7-CART; Claudin 6, như CSG-002; EBV gắn đích, như CMD-003; EGFR, như tế bào T 4H11-28z/fIL-12/EFGRt tự rụng; endonucleaza,

như PGN-514, và PGN-201; lympho bào T đặc hiệu virut Epstein-Barr, như TT-10; Erbb2, như CST-102 và CIDeCAR; gangliosit (GD2), như 4SCAR-GD2; glutamat carboxypeptidaza II, như CIK-CAR.PSMA, CART-PSMA-TGFßRDN, và P-PSMA-101; glypican-3(GPC3), như TT-16 và GLYCAR; hemoglobin, như PGN-236; thụ thể yếu tố tăng trưởng tế bào gan, như kháng cMet RNA CAR T; papillomavirut E7 protein ở người, như KITE-439; thụ thể III globulin miễn dịch gamma Fc, như ACTR087; IL-12, như DC-RTS-IL-12; chất chủ vận IL-1 /mucin 16, như JCAR-020; IL-13 alpha 2, như MB-101; IL-2, như CST-101; K-Ra GTPaza, như liệu pháp tế bào kháng KRAS G12V mTCR; phân tử bám dính tế bào thần kinh L1 L1CAM (CD171), như JCAR-023; protein màng tiềm ẩn 1/protein màng tiềm ẩn 2, như tế bào đuôi gai tự rụng chuyển đổi Ad5f35-LMPd1-2; kháng nguyên có liên quan đến u melanin 10, như MAGE-A10C796T và MAGE-A10 TCR; kháng nguyên có liên quan đến u melanin 3/kháng nguyên có liên quan đến u melanin 6 (MAGE A3/A6) như KITE-718; mesothelin, như CSG-MESO và TC-210; NKG2D, như NKR-2; Ntrkr1 thụ thể kinaza tyrosin, như JCAR-024; thụ thể tế bào T, như BPX-701 và IMCgp100; lympho bào T, như TT-12; lympho bào thấm khối u, như LN-144 và LN-145; và protein khối u Wilms, như JTCR-016, WT1-CTL.

Liệu pháp tổ hợp bạch huyết hoặc u lympho

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu bổ sung thích hợp để điều trị u lympho hoặc bạch huyết. Chất này bao gồm aldesleukin, alvocidib, amifostin trihydrat, aminocamptothexin, antineoplaston A10, antineoplaston AS2-1, globulin kháng tế bào tuyến ức, arsenic trioxit, chất ức chế protein họ Bcl-2 ABT-263, beta alethin, BMS-345541, bortezomib (VELCADE®), bortezomib (VELCADE®, PS-341), bryostatin 1, bulsulfan, campath-1H, carboplatin, carfilzomib (Kyprolis®), carmustin, caspofungin axetat, CC-5103, chlorambuxil, CHOP (xyclophosphamit, doxorubixin, vincristin, và prednison), xisplatin, cladribin, clofarabin, curcumin, CVP (xyclophosphamit, vincristine, và prednison), xyclophosphamit, xyclosporine, xytarabin, denileukin diftitox, dexametason, doxetaxel, dolastatin 10, doxorubixin, doxorubixin hydroclorua, DT-PACE (dexametason, thalidomit, xisplatin, doxorubixin, xyclophosphamit, và etoposit), enzastaurin, epoetin alfa, etoposit, everolimus (RAD001), FCM (fludarabin, xyclophosphamit, và mitoxantron), FCR (fludarabin, xyclophosphamit, và rituximab), fenretinit, filgrastim, flavopiridol, fludarabin, FR (fludarabin và rituximab),

geldanamyxin (17-AAG), hyperCVAD (hyperfractionated xyclophosphamit, vincristin, doxorubixin, dexametason, metotrexat, và xytarabin), ICE (iphosphamit, carboplatin, và etoposit), ifosfamit, irinotecan hydroclorua, interferon alpha-2b, ixabepilon, lenalidomit (REVLIMID®, CC-5013), tế bào giết hoạt hóa lymphokin, MCP (mitoxantron, chlorambuxil, và prednisolon), melphalan, mesna, metotrexat, mitoxantron hydroclorua, motexafin gadolini, mycophenolat mofetil, nelarabin, obatoclax (GX15-070), oblimersen, octreotit axetat, axit béo omega-3, Omr-IgG-am (WNIG, Omrix), oxaliplatin, paclitaxel, palbociclib (PD0332991), pegfilgrastim, doxorubixin hydroclorua liposom PEGylat hóa, perifosin, prednisolon, prednison, phối tử flt3 tái tổ hợp, hocmon tăng trưởng dòng mẫu tiểu cầu ở người tái tổ hợp, interferon alfa tái tổ hợp, interleukin-11 tái tổ hợp, interleukin-12 tái tổ hợp, rituxima b, R-CHOP (rituximab và CHOP), R-CVP (rituximab và CVP), R-FCM (rituximab và FCM), R-ICE (rituximab và ICE), và R-MCP (rituximab và MCP), R-roscovitine (seliciclib, CYC202), sargramostim, sildenafil xitrat, simvastatin, sirolimus, styryl sulphon, tacrolimus, tanespimyxin, temsirolimus (CCl-779), thalidomit, điều trị dị sinh lympho bào, thiotepa, tipifarnib, vincristin, vincristin sulfat, vinorelbin ditartrat, SAHA (axit suberanilohydroxamic, hoặc suberoyl, anilit, và axit hydroxamic), vemurafenib (Zelboraf ®), và venetoclax (ABT-199).

Một phương pháp cải biến là liệu pháp miễn dịch phóng xạ, trong đó kháng thể đơn dòng được kết hợp với hạt đồng vị phóng xạ, như indi-111, ytri-90, và iot-131. Ví dụ về liệu pháp tổ hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, iot-131 tositumomab (BEXXAR®), ytri-90 ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®), và BEXXAR® với CHOP.

Liệu pháp được đề cập ở trên có thể được bổ hoặc được kết hợp với tế bào thân ghép cơ quan hoặc điều trị. Quy trình điều trị bao gồm ghép cơ quan tế bào thân máu ngoại vi, ghép cơ quan tế bào thân chất sinh huyết tự rụng, ghép cơ quan tủy xương tự rụng, liệu pháp kháng thể, liệu pháp sinh học, liệu pháp ức chế enzym, chiếu xạ toàn bộ cơ thể, tiêm tế bào thân, bong tách tủy xương bằng việc hỗ trợ tế bào thân, ghép cơ quan tế bào thân máu ngoại vi được điều trị in vitro, ghép cơ quan máu dây rốn, kỹ thuật enzym miễn dịch, liệu pháp tia gama cobalt-60 LET thấp, bleomyxin, phẫu thuật thông thường, liệu pháp chiếu xạ, và ghép cơ quan tế bào thân chất sinh huyết dị sinh không loại bỏ tủy.

Liệu pháp tổ hợp u lympho không Hodgkin

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu bổ sung thích hợp để điều trị u lympho không Hodgkin (NHL), đặc biệt là chất của nguồn gốc tế bào B, bao gồm kháng thể đơn dòng, cách tiếp cận hóa học trị liệu tiêu chuẩn (ví dụ, CHOP, CVP, FCM, MCP, và tương tự), liệu pháp miễn dịch phóng xạ, và tổ hợp của nó, đặc biệt là tích hợp liệu pháp kháng thể với hóa học trị liệu.

Ví dụ về kháng thể đơn dòng không được liên hợp để điều trị ung thư tế bào B/NHL bao gồm rituximab, alemtuzumab, kháng thể kháng CD20 ở người hoặc được nhân hóa, lumiliximab, phối tử được gây cảm ứng bởi chết tế bào theo chương trình có liên quan đến kháng TNF (kháng TRAIL), bevacizumab, galiximab, epratuzumab, SGN-40, và kháng CD74.

Ví dụ về chất kháng thể thử nghiệm được sử dụng trong điều trị ung thư NHL/tế bào B bao gồm ofatumumab, ha20, PRO131921, alemtuzumab, galiximab, SGN-40, CHIR-12,12, epratuzumab, lumiliximab, apolizumab, milatuzumab, và bevacizumab.

Ví dụ về phác đồ tiêu chuẩn của hóa học trị liệu đối với ung thư NHL/tế bào B bao gồm CHOP, FCM, CVP, MCP, R-CHOP, R-FCM, R-CVP, và R-MCP.

Ví dụ về liệu pháp miễn dịch phóng xạ cho ung thư tế bào B/NHL bao gồm ytri-90 ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®) và iot-131 tositumomab (BEXXAR®).

Liệu pháp tổ hợp u lympho tế bào vỏ

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu bổ sung thích hợp để điều trị u lympho tế bào vỏ (MCL), bao gồm liệu pháp hóa học kết hợp như CHOP, siêu CVAD, và FCM. Các phác đồ này cũng có thể được bổ sung bằng kháng thể đơn dòng rituximab để tạo thành liệu pháp tổ hợp R-CHOP, siêu CVAD-R, và R-FCM. Bất kỳ liệu pháp nào trong số các liệu pháp được đề cập nêu trên có thể được kết hợp với tế bào thân ghép cơ quan hoặc ICE để điều trị MCL.

Ví dụ khác về tác nhân trị liệu thích hợp để điều trị MCL bao gồm:

- liệu pháp miễn dịch, như kháng thể đơn dòng (giống như rituximab) và vacxin ung thư, như GTOP-99, dựa trên việc bổ sung di truyền của khối u của bệnh nhân riêng rẽ;

- liệu pháp miễn dịch chiếu xạ, trong đó kháng thể đơn dòng được kết hợp với hạt đồng vị phóng xạ, như iot-131 tositumomab (BEXXAR®), ytri-90 ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®), và BEXXAR® trong việc điều trị liên tiếp với CHOP;

- ghép cơ quan tế bào thân tự rụng liên kết với hóa học trị liệu liều cao, việc sử dụng chất ức chế proteasom như bortezomib (VELCADE® hoặc PS-341), hoặc việc sử dụng chất kháng tạo mạch như thalidomit, đặc biệt là kết hợp với rituximab;

- thuốc dẫn đến sự suy thoái của protein Bcl-2 và làm tăng độ nhạy của tế bào ung thư đối với hóa học trị liệu, như oblimersen, kết hợp với tác nhân trị liệu hóa khác;

- chất ức chế mTOR, có thể dẫn đến việc ức chế sự phát triển tế bào và thậm chí chết tế bào. Các ví dụ không bị giới hạn là sirolimus, temsirolimus (TORISEL®, CCI-779), CC-115, CC-223, SF-1126, PQR-309 (bimiralisib), voxtalisib, GSK-2126458, và temsirolimus kết hợp với RITUXAN®, VELCADE®, hoặc tác nhân trị liệu hóa khác;

- chất khác như flavopiridol, palbociclib (PD0332991), R-roscovitin (selicicilib, CYC202), styryl sulphon, obatoclax (GX15-070), TRAIL, kháng thể DR4 và DR5 thụ thể chết kháng TRAIL, temsirolimus (TORISEL®, CCl-779), everolimus (RAD001), BMS-345541, curcumin, SAHA, thalidomit, lenalidomit (REVLIMID®, CC-5013), và geldanamyxin (17-AAG).

Liệu pháp tổ hợp macroglobulin huyết của Waldenstrom

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu bổ sung thích hợp để điều trị macroglobulin huyết của Waldenstrom (WM), bao gồm aldesleukin, alemtuzumab, alvocidib, amifostin trihydrat, aminocamptothexin, antineoplaston A10, antineoplaston AS2-1, globulin kháng tế bào tuyến ức, arsenic trioxit, HSPPC-96 có nguồn gốc từ khối u ở người tự rụng, chất ức chế ABT-263 protein họ Bcl-2, beta alethin, bortezomib (VELCADE®), bryostatin 1, busulfan, campath-1H, carboplatin, carmustin, caspofungin axetat, CC-5103, xisplatin, clofarabin, xyclophosphamit, xyclosporin, xytarabin, denileukin diftitox, dexametason, doxetaxel, dolastatin 10, doxorubixin hydroclorua, DT-PACE, enzastaurin, epoetin alfa, epratuzumab (kháng thể được nhân hóa hLL2 kháng CD22), etoposit, everolimus, fenretinit, filgrastim, fludarabin, ifosfamit, kháng thể đơn dòng indi-111 MN-14, iot-131 tositumomab, irinotecan hydroclorua, ixabepilon, tế bào giết hoạt hóa lymphokin, melphalan, mesna, metotrexat, mitoxantron

hydroclorua, kháng thể đơn dòng CD19 (như tisagenlecleucel-T, CART-19, CTL-019), kháng thể CD20 đơn dòng, motexafin gadolini, mycophenolat mofetil, nelarabin, oblimersen, octreotit axetat, axit béo omega-3, oxaliplatin, paclitaxel, pegfilgrastim, PEGylated liposomal doxorubixin hydroclorua, pentostatin, perifosin, prednison, phối tử flt3 tái tổ hợp, hocmon tăng trưởng dòng mẫu tiểu cầu tái tổ hợp ở người, interferon alfa tái tổ hợp, interleukin-11 tái tổ hợp, interleukin-12 tái tổ hợp, rituximab, sargramostim, sildenafil xitrat (VIAGRA®), simvastatin, sirolimus, tacrolimus, tanespimyxin, thalidomit, lympho bào dị sinh điều trị, thiotepa, tipifarnib, tositumomab, veltuzumab, vincristin sulfat, vinorelbin ditartrat, vorinostat, WT1 126-134 peptit vacxin, vacxin peptit chất tương tự WT-1, ytri-90 ibritumomab tiuxetan, ytri-90 epratuzumab được nhân hóa, và tổ hợp bất kỳ của nó.

Ví dụ khác về điều trị quy trình sử dụng để điều trị WM bao gồm ghép cơ quan tế bào thân máu ngoại vi, ghép cơ quan tế bào thân chất sinh huyết tự rụng, ghép cơ quan tủy xương tự rụng, liệu pháp kháng thể, liệu pháp sinh học, liệu pháp chất ức chế enzym, chiếu xạ toàn bộ cơ thể, truyền tế bào thân, cắt bỏ tủy xương bằng hỗ trợ tế bào thân, ghép cơ quan tế bào thân máu ngoại vi được điều trị in vitro, ghép cơ quan máu dây rốn, kỹ thuật enzym miễn dịch, liệu pháp tia cobalt-60 gamma LET thấp, bleomyxin, phẫu thuật thông thường, liệu pháp chiếu xạ, và ghép cơ quan tế bào thân chất sinh huyết dị sinh không diệt tủy.

Liệu pháp tổ hợp u lympho tế bào B khuếch tán lớn

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu bổ sung thích hợp để điều trị u lympho tế bào B khuếch tán lớn (DLBCL), bao gồm xyclophosphamit, doxorubixin, vincristin, prednison, kháng thể đơn dòng kháng CD20, etoposit, bleomyxin, nhiều chất được liệt kê đối với WM, và tổ hợp bất kỳ của nó, như ICE và R-ICE.

Liệu pháp tổ hợp bạch cầu tế bào lympho mạn tính

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu bổ sung thích hợp để điều trị bạch cầu tế bào lympho mạn tính (CLL), bao gồm chlorambuxil, xyclophosphamit, fludarabin, pentostatin, cladribin, doxorubixin, vincristin, prednison, prednisolon, alemtuzumab, nhiều chất được liệt kê đối với WM, và tổ hợp hóa học trị liệu và liệu pháp miễn dịch hóa học, bao gồm các phác đồ kết hợp phổ biến sau đây: CVP, R-CVP, ICE, R-ICE, FCR, và FR.

Liệu pháp tổ hợp xơ tủy

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu bổ sung thích hợp để điều trị xơ tủy, bao gồm nhiều gai chất ức chế, chất ức chế histon deaxetylaza (HDAC), và chất ức chế tyrosin kinaza. Các ví dụ không bị giới hạn về chất ức chế nhiều gai là saridegib và vismodegib.

Ví dụ về chất ức chế HDAC bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, pracinostat và panobinostat.

Các ví dụ không bị giới hạn về chất ức chế tyrosin kinaza bao gồm lestaurtinib, bosutinib, imatinib, gilteritinib, radotinib, và cabozantinib.

Liệu pháp tổ hợp bệnh siêu tăng sinh

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu bổ sung thích hợp để điều trị bệnh siêu tăng sinh, bao gồm gemxitabin, nab-paclitaxel, và gemxitabin/nab-paclitaxel với chất ức chế JAK và/hoặc chất ức chế PI3Kδ.

Liệu pháp tổ hợp ung thư bàng quang

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu bổ sung thích hợp để điều trị ung thư bàng quang, bao gồm atezolizumab, carboplatin, xisplatin, doxetaxel, doxorubixin, flouraxil (5-FU), gemxitabin, idosfamit, interferon alfa-2b, metotrexat, mitomyxin, nab-paclitaxel, paclitaxel, pemetrexed, thiotepa, vinblastin, và tổ hợp bất kỳ của nó.

Liệu pháp tổ hợp ung thư vú

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu bổ sung thích hợp để điều trị ung thư vú, bao gồm paclitaxel liên kết với albumin, anastrozol, capexitabin, carboplatin, xisplatin, xyclophosphamit, doxetaxel, doxorubixin, epirubixin, everolimus, exemestan, flouraxil, fulvestrant, gemxitabin, Ixabepilmột, lapatinib, Letrozol, metotrexat, mitoxantron, paclitaxel, liposomal doxorubixin được pegylat hóa, pertuzumab, tamoxifen, toremifen, trastuzumab, vinorelbin, và tổ hợp bất kỳ của nó.

Liệu pháp tổ hợp ung thư vú bộ ba âm tính

Theo một số phương án, Tác nhân trị liệu bổ sung thích hợp để điều trị ung thư vú bộ ba âm tính, bao gồm xyclophosphamit, doxetaxel, doxorubixin, epirubixin, flouraxil, paclitaxel, và tổ hợp của nó.

Liệu pháp tổ hợp ung thư đại tràng

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu bổ sung thích hợp để điều trị ung thư đại tràng, bao gồm bevacizumab, capexitabin, cetuximab, flouraxil, irinotecan, leucovorin, oxaliplatin, panitumumab, ziv-aflibercept, và tổ hợp bất kỳ của nó.

Liệu pháp tổ hợp ung thư tuyến tiền liệt chống thiến

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu bổ sung thích hợp để điều trị ung thư tuyến tiền liệt chống thiến, bao gồm abirateron, cabazitaxel, doxetaxel, enzalutamit, prednison, sipuleucel-T, và tổ hợp bất kỳ của nó.

Liệu pháp tổ hợp ung thư tiếp hợp thực quản và dạ dày thực quản

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu bổ sung thích hợp để điều trị ung thư tiếp hợp thực quản và dạ dày thực quản, bao gồm capexitabin, carboplatin, xisplatin, doxetaxel, epirubixin, flopyrimidin, flouraxil, irinotecan, leucovorin, oxaliplatin, paclitaxel, ramucirumab, trastuzumab, và tổ hợp bất kỳ của nó.

Liệu pháp tổ hợp ung thư dạ dày

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu bổ sung thích hợp để điều trị ung thư dạ dày, bao gồm capexitabin, carboplatin, xisplatin, doxetaxel, epirubixin, flopyrimidin, flouraxil, Irinotecan, leucovorin, mitomyxin, oxaliplatin, paclitaxel, ramucirumab, trastuzumab, và tổ hợp bất kỳ của nó.

Liệu pháp tổ hợp ung thư đầu và cổ

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu bổ sung thích hợp để điều trị ung thư đầu và cổ, bao gồm afatinib, bleomyxin, capexitabin, carboplatin, cetuximab, xisplatin, doxetaxel, flouraxil, gemxitabin, hydroxyure, metotrexat, nivolumab, paclitaxel, pembrolizumab, vinorelbin, và tổ hợp bất kỳ của nó.

Liệu pháp tổ hợp ung thư gan mật

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu bổ sung thích hợp để điều trị ung thư gan mật, bao gồm capexitabin, xisplatin, flopyrimidin, 5-flourxil, gemexitabin, oxaliplatin, sorafenib, và tổ hợp bất kỳ của nó.

Liệu pháp tổ hợp ung thư biểu mô tế bào gan

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu bổ sung thích hợp để điều trị ung thư

biểu mô tế bào gan, bao gồm capexitabin, doxorubixin, gemxitabin, sorafenib, và tổ hợp bất kỳ của nó.

Liệu pháp tổ hợp ung thư phổi tế bào không nhỏ

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu bổ sung thích hợp để điều trị ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), bao gồm afatinib, paclitaxel liên kết albumin, alectinib, bevacizumab, bevacizumab, cabozantinib, carboplatin, xisplatin, crizotinib, dabrafenib, doxetaxel, erlotinib, etoposit, gemxitabin, nivolumab, paclitaxel, pembrolizumab, pemetrexed, ramuxirumab, trametinib, trastuzumab, vandetanib, vemurafenib, vinblastin, vinorelbin, và tổ hợp bất kỳ của nó.

Liệu pháp tổ hợp ung thư phổi tế bào nhỏ

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu bổ sung thích hợp để điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC), bao gồm bendamustim, carboplatin, xisplatin, xyclophosphamit, doxetaxel, doxorubixin, etoposit, gemxitabin, iviên thuốcimumab, irinotecan, nivolumab, paclitaxel, temozolomit, topotecan, vincristin, vinorelbin, và tổ hợp bất kỳ của nó.

Liệu pháp tổ hợp u melanin

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu bổ sung thích hợp để điều trị u melanin, bao gồm albumin liên kết paclitaxel, carboplatin, xisplatin, cobiemtinib, dabrafenib, dacrabazin, IL-2, imatinib, interferon alfa-2b, ipilimumab, nitrosoure, nivolumab, paclitaxel, pembrolizumab, pilimumab, temozolomit, trametinib, vemurafenib, vinblastin, và tổ hợp bất kỳ của nó.

Liệu pháp tổ hợp ung thư buồng trứng

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu bổ sung thích hợp để điều trị ung thư buồng trứng, bao gồm 5-flouraxil, paclitaxel liên kết albumin, altretamin, anastrozol, bevaxizumab, capexitabin, carboplatin, xisplatin, xyclophosphamit, doxetaxel, doxorubixin, etoposit, exemestan, gemcibabin, ifosfamit, irinotecan, letrozol, leuprolit axetat, liposomal doxorubixin, megestrol axetat, melphalan, olaparib, oxaliplatin, paclitaxel, Pazopanib, pemetrexed, tamoxifen, topotecan, vinorelbin, và tổ hợp bất kỳ của nó.

Liệu pháp tổ hợp ung thư tuyến tụy

Theo một số phương án, Tác nhân trị liệu bổ sung thích hợp để điều trị ung thư tuyến tụy, bao gồm 5-flourxil, paclitaxel liên kết albumin, capexitabin, xisplatin, doxetaxel, erlotinib, flopyrimidin, gemxitabin, irinotecan, leucovorin, oxaliplatin, paclitaxel, và tổ hợp bất kỳ của nó.

Liệu pháp tổ hợp ung thư biểu mô tế bào thận

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu bổ sung thích hợp để điều trị ung thư biểu mô tế bào thận, bao gồm axitinib, bevacizumab, cabozantinib, erlotinib, everolimus, levantinib, nivolumab, pazopanib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus, và tổ hợp bất kỳ của nó.

VII. Điều chế hợp chất

Một vài phương án theo sáng chế được đề cập đến quy trình và hợp chất trung gian hữu ích để điều chế các hợp chất được đề cập ở đây hoặc muối dược dụng của nó.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể được tinh chế bằng bất kỳ phương pháp đã biết nào trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm phương pháp sắc ký, như sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC), sắc ký lớp mỏng điều chế, sắc ký cột nhanh và sắc ký trao đổi ion. Bất kỳ pha tĩnh thích hợp có thể được sử dụng, bao gồm pha thường và đảo ngược cũng như nhựa ion. Hầu hết các hợp chất bộc lộ chủ yếu được tinh chế thông qua silica gel và/hoặc sắc ký alumin.

Trong bất kỳ quy trình nào để điều chế các hợp chất được đề cập ở đây, có thể cần và/hoặc mong muốn để bảo vệ nhóm nhạy hoặc phản ứng trên bất kỳ phân tử được quan tâm. Điều này có thể thu được bằng các phương pháp nhóm bảo vệ thông thường như được mô tả trong phương pháp chuẩn, như T. W. Greene và P. G. M. Wuts, "Protective Group in Organic Synthesis," 4th ed., Wiley, New York 2006. Nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ ở giai đoạn tiếp theo thuận lợi sử dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các thực thể hóa học làm ví dụ hữu ích trong phương pháp của phương án sẽ được mô tả bằng cách tham chiếu đến các sơ đồ tổng hợp minh học đối với việc điều chế thông thường ở đây và ví dụ cụ thể sau. Người có hiểu biết trung bình sẽ nhận ra rằng, để thu được các hợp chất khác nhau ở đây, nguyên liệu ban đầu có thể được lựa chọn thích hợp sao cho phần tử thế mong muốn cuối cùng sẽ được thực hiện thông qua

sơ đồ phản ứng có hoặc không có sự bảo vệ khi thích hợp để thu được sản phẩm mong muốn. Ngoài ra, có thể cần thiết hoặc mong muốn để sử dụng, ở vị trí của phần tử thế mong muốn cuối cùng, nhóm thích hợp có thể được thực hiện thông qua sơ đồ phản ứng và được thay thế khi thích hợp với phần tử thế mong muốn. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra rằng việc biến đổi hiển thị trong các sơ đồ bên dưới có thể được thực hiện trong bất kỳ thứ tự nào rằng tương thích với chức năng của nhóm treo cụ thể. Mỗi phản ứng được miêu tả trong các sơ đồ chung tốt hơn là chạy ở nhiệt độ khoảng 0°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi hữu cơ được sử dụng.

Phương pháp theo sáng chế thường cung cấp chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang đặc hiệu làm sản phẩm mong muốn, mặc dù hóa học lập thể của chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang không được xác định trong toàn bộ các trường hợp. Khi hóa học lập thể của tâm lập thể đặc hiệu trong chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang không được xác định, hợp chất được vẽ không hiển thị bất kỳ hóa học lập thể tại tâm lập thể đặc hiệu mặc dù hợp chất có thể là tinh khiết chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang đặc hiệu.

Cách tổng hợp của các hợp chất theo sáng chế được mô tả trong sơ đồ bên dưới, và ví dụ cụ thể sau.

Danh sách các từ viết tắt và cụm từ viết tắt

Từ viết tắt	Ý nghĩa
°C	độ C
Ac	Axetyl
ACN hoặc MeCN	Axetonitril
AcOH	Axit axetic
aq.	chứa nước
Ar	Argon
ATP	Adenosin triphosphat
Boc	tert-butyloxycacbonyl
br	rộng

ca	vào khoảng
$CH(OCH_3)_3$	Trimetyl orthoformat
c-Pr hoặc c-propyl	xyclopropyl
Cy	xyclohexyl
d	lưỡng cực hoặc đơteri hóa
DCE	Dicloeten
DCM hoặc CH_2Cl_2	Diclometan
dd	lưỡng cực của lưỡng cực
DIEA hoặc DIPEA	Diisopropyletylamin
DMAc hoặc DMA	Dimetylaxetamit
DMAP	Dimetylaminopyridin
DMF	Dimetylformamit
DMSO	Dimetylsulfoxit
DME	Dimetoxyetan
dt	lưỡng cực-ba cực
eq	đương lượng
ES/MS	khối phổ điện tử
Et	Etyl
EA hoặc EtOAc	Etyl axetat
g	Gam
HATU	1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5 b]pyridini 3-oxid hexaflophosphat
HCOOH	Axit formic
Hex	Hexan
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
hr hoặc h hoặc hrs	Giờ

Hz	Hertz
IPA	rượu isopropylic
i-pr hoặc i-Pr	Isopropyl
J	hằng số ghép (MHz)
K_2CO_3	Kali cacbonat
Kg hoặc kg	Kilogam
L	Lit
LCMS hoặc LC-MS	sắc ký lỏng – phổ khối
M	Mol
m	đôi
M+	đỉnh khối lượng
M+H+	đỉnh khối lượng cộng hyđro
Me	Metyl
MeOH	Metanol
mg	Miligam
MHz	Megahertz
ml hoặc mL	Mililit
mM	Milimol
mmol	Milimol
mol	Mol
MS	phổ khối
Ms	metansulfonyl
N	bình thường
NaH	Natri hydrua
n-Bu hoặc Bu	Butyl

NH_4Cl	Amoni Clorua
NMR	hưởng từ hạt nhân
NMP	N-metylpyrolidinon
Pd-C/ Pd/C	Paladi trên cacbon
$Pd_2(dba)_3$	Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi
PE	Ete dầu mỏ
Ph	Phenyl
q	Quartet
RP	pha đảo
RT hoặc rt	Nhiệt độ phòng
s	đơn
sat. hoặc satd.	no
sec	giây (s)
sec-Bu	sec-Butyl
t	ba
T3P	dung dịch Propylphosphonic anhydrua
TEA	Trietylamin
t-Bu hoặc tert-Bu	t-butyl hoặc tert-Butyl
TFA	axit trifloaxetic
TfOH	axit triflic
THF	tetrahydrofuran
TR-FRET	truyền năng lượng huỳnh quang được giải quyết theo thời gian
wt	khối lượng
δ	độ dời hóa học (ppm)
µL hoặc µl	Microlit

μM Micromol

Sơ đồ tổng hợp chung

Các sơ đồ phản ứng chung I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, và IX được cung cấp làm các phương án tiếp theo theo sáng chế và minh họa phương pháp chung được sử dụng để tạo ra một số các hợp chất theo sáng chế và có thể được sử dụng để tạo ra các hợp chất bổ sung theo sáng chế. Mỗi biến số (ví dụ, R^1, R^2, R^3, R^4) của công thức (1) – (27) như là được xác định ở đây.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế sử dụng phương pháp được bộc lộ ở đây và sửa đổi thường xuyên của nó, sẽ rõ ràng với người có hiểu biết trung bình đưa ra sáng chế ở đây và các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các phương pháp tổng hợp thông thường và đã biết rõ có thể được sử dụng ngoài các tài liệu ở đây. Việc tổng hợp một số các hợp chất điển hình được mô tả ở đây có thể được hoàn thành như được mô tả trong ví dụ sau. Nếu có sẵn, thuốc thử có thể được mua thương mại, ví dụ, từ Sigma Aldrich hoặc các nhà cung cấp hóa chất khác. Nói chung, các hợp chất được mô tả ở đây thường ổn định và có thể phân lập nhiệt độ phòng và áp suất. Các hợp chất được điều chế ở đây có thể được tinh chế sử dụng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm các phương pháp được mô tả ở đây. Người có hiểu biết trung bình sẽ đánh giá cao rằng khi axit (ví dụ, TFA) có trong dung môi tinh chế, sau đó sản phẩm cuối cùng có thể được phân lập dưới dạng muối (ví dụ, muối TFA).

Các phương án điển hình của các hợp chất được bộc lộ ở đây có thể được tổng hợp sử dụng các sơ đồ phản ứng chung được mô tả bên dưới. Sẽ rõ ràng với người có hiểu biết trung bình đưa ra phần mô tả ở đây rằng sơ đồ chung có thể thay đổi bằng cách thế nguyên liệu ban đầu bằng các nguyên liệu khác có cấu trúc tương tự để dẫn đến sản phẩm khác nhau tương ứng. Phần mô tả của phản ứng sau để tạo ra nhiều ví dụ về nguyên liệu ban đầu có thể thay đổi thế nào để tạo ra sản phẩm tương ứng. Đưa ra sản phẩm mong muốn mà nhóm phần tử thế được xác định, nguyên liệu ban đầu nếu cần thường có thể được xác định bằng cách kiểm tra. Nguyên liệu ban đầu thường được thu từ các nguồn thương mại hoặc được tổng hợp sử dụng các phương pháp được công bố. Để phản ứng các hợp chất là các phương án được bộc lộ trong sáng chế, việc kiểm tra cấu trúc của hợp chất được tổng hợp sẽ cung cấp định nghĩa của mỗi nhóm phần tử thế. Định

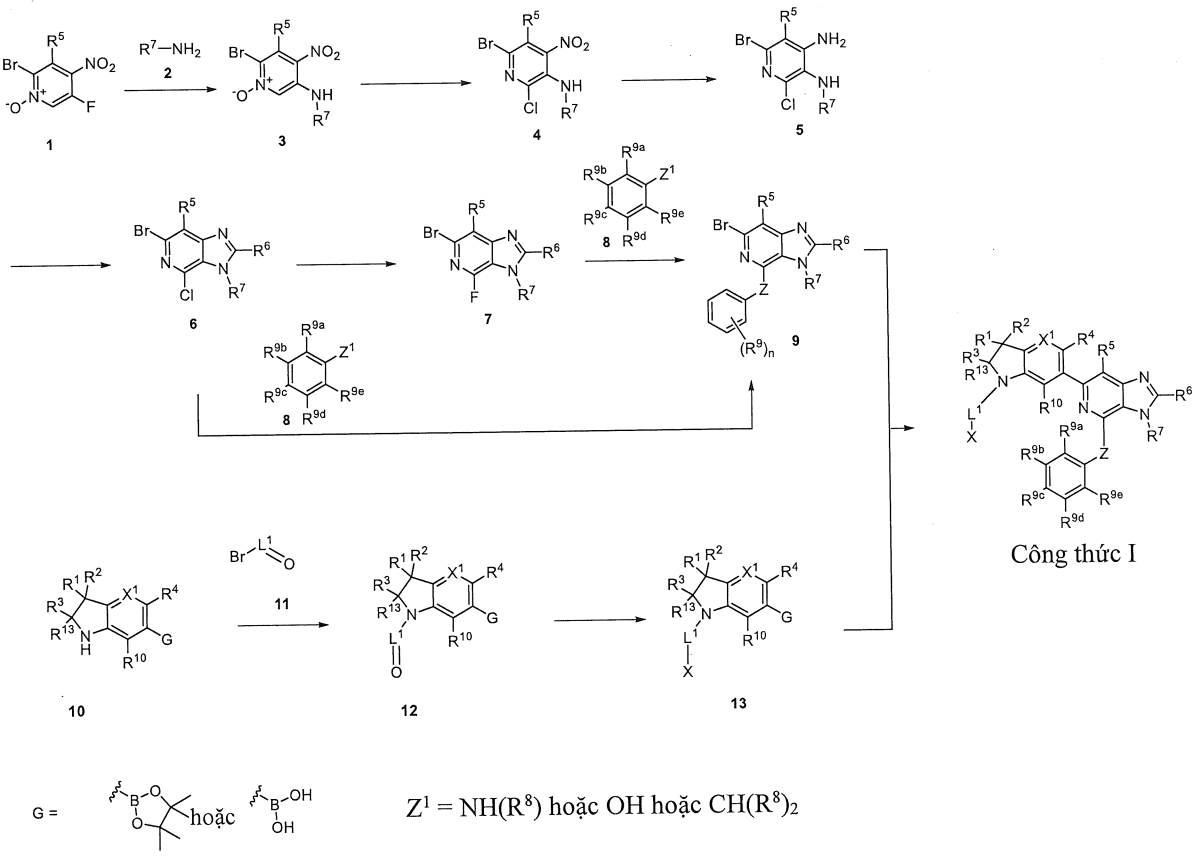
nghĩa của sản phẩm cuối cùng về mặt tổng thể sẽ hiển thị rõ ràng định nghĩa của nguyên liệu ban đầu cần thiết bằng quy trình đơn giản của việc kiểm tra, đưa ra ví dụ ở đây.

Các thuật ngữ "dung môi", "dung môi hữu cơ trơ", hoặc "dung môi trơ" dùng để chỉ dung môi trơ trong điều kiện phản ứng được mô tả kết hợp với nó (bao gồm, ví dụ, benzen, toluen, axetonitril, tetrahydrofuran ("THF"), dimetylformamit ("DMF"), cloroform, metylen clorua (hoặc diclometan), dietyl ete, metanol, và tương tự). Trừ khi được chỉ định là trái ngược, dung môi được sử dụng trong phản ứng theo sáng chế là dung môi hữu cơ trơ, và phản ứng được thực hiện ở khí trơ, tốt hơn là nitơ hoặc argon.

Sơ đồ phản ứng I

Hợp chất có công thức I có thể được điều chế sử dụng phương pháp tương tự với sơ đồ phản ứng I hiển thị bên dưới.

Sơ đồ phản ứng I



Bước 1 - Điều chế hợp chất có công thức (3)

Hợp chất có công thức (3) có thể được tạo ra bằng cách kết hợp các hợp chất (1) và (2). Các hợp chất (1) và (2) có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các hợp chất (1) và (2) có thể được

trộn trong dung môi thích hợp như THF. Sau khi khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 24 giờ hoặc cho đến khi phản ứng hoàn thành, phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng. Hợp chất có công thức (3) có thể thu được bằng cách lọc hoặc kết tủa.

Bước 2 - Điều chế hợp chất có công thức (4)

Hợp chất có công thức (4) có thể được điều chế bằng cách clo hóa hợp chất có công thức (3) bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hợp chất có công thức (3) có thể được trộn bằng $POCl_3$ trong dung môi thích hợp như toluen. Sau khi khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 24 giờ hoặc cho đến khi phản ứng hoàn thành, phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng. Dung môi sau đó có thể được loại bỏ dưới điều kiện áp suất giảm. Để chiết hợp chất có công thức (4), dung môi hữu cơ như etyl axetat có thể được bổ sung, sau đó bằng cách rửa với nước và nước muối. Pha hữu cơ có thể được cô để thu được hợp chất có công thức (4). Hợp chất có công thức (4) có thể được tinh chế bằng bất kỳ phương pháp thích hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này như sắc ký trên silicagel, nghiền tán nhỏ, kết tủa, hoặc kết tinh.

Bước 3 - Điều chế hợp chất có công thức (5)

Hợp chất có công thức (5) có thể được điều chế bằng cách làm giảm hợp chất có công thức (4) bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hợp chất có công thức (4) có thể được trộn bằng bụi kẽm và amoni clorua trong dung môi thích hợp như THF, MeOH, hoặc nước, hoặc hỗn hợp chứa dung môi gồm THF, MeOH, và nước. Sau khi khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C trong khoảng thời gian từ 1 giờ đến 24 giờ hoặc cho đến khi phản ứng hoàn thành, phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng và được lọc qua tầng xelit. Để chiết hợp chất có công thức (5), dung môi hữu cơ như etyl axetat có thể được bổ sung, sau đó bằng cách rửa với nước và nước muối. Pha hữu cơ có thể được cô để thu được hợp chất có công thức (5). Hợp chất có công thức (5) có thể được tinh chế bằng bất kỳ phương pháp thích hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này như sắc ký trên silicagel, nghiền tán nhỏ, kết tủa, hoặc kết tinh.

Bước 4 - Điều chế hợp chất có công thức (6)

Hợp chất có công thức (6) có thể được điều chế bằng cách tạo vòng hợp chất có

công thức (5) bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hợp chất có công thức (5) có thể được trộn với trimetyl orthoformat và axit formic. Sau khi khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C trong khoảng thời gian từ 1 giờ đến 24 giờ hoặc cho đến khi phản ứng hoàn thành, dung môi còn lại được loại bỏ thông qua chưng cất. Để chiết hợp chất có công thức (6), dung môi hữu cơ như diclometan có thể được bổ sung, sau đó bằng cách rửa với nước và nước muối. Pha hữu cơ có thể được cô để thu được hợp chất có công thức (6). Hợp chất có công thức (6) có thể được tinh chế bằng bất kỳ phương pháp thích hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này như sắc ký trên silicagel, nghiền tán nhỏ, kết tủa, kết tinh, hoặc rửa bằng dung môi hữu cơ như ete bao gồm nhưng không giới hạn ở metyl t-butyl ete.

Bước 5 - Điều chế hợp chất có công thức (7)

Hợp chất có công thức (7) có thể được điều chế bằng cách flo hóa hợp chất có công thức (6) bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hợp chất có công thức (6) có thể được trộn với xesi florua trong dung môi DMF này. Sau khi khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ phòng đến 110°C trong khoảng thời gian từ 1 giờ đến 24 giờ hoặc cho đến khi phản ứng hoàn thành, phản ứng được làm lạnh xuống khoảng nhiệt độ từ 0°C đến nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung nước đá hoặc bằng cách bổ sung hỗn hợp phản ứng vào nước đá. Để chiết hợp chất có công thức (7), dung môi hữu cơ như etyl axetat có thể được bổ sung, sau đó bằng cách rửa với nước và nước muối. Pha hữu cơ có thể được cô để thu được hợp chất có công thức (7). Hợp chất có công thức (7) có thể được tinh chế bằng bất kỳ phương pháp thích hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này như sắc ký trên silicagel, nghiền tán nhỏ, kết tủa, hoặc kết tinh.

Bước 6 - Điều chế hợp chất có công thức (9)

Hợp chất có công thức (9) có thể được tạo ra bằng cách kết hợp các hợp chất có công thức (6) và (8) hoặc kết hợp các hợp chất có công thức (7) và (8) bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các hợp chất có công thức (8) có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hợp chất có công thức (8) có thể được trộn với các hợp chất có công thức (6) hoặc (7) với sự có mặt của bazơ như natri hydrua trong dung môi thích hợp như NMP hoặc DMA. Sau khi khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ phòng và 100°C trong khoảng thời gian từ 1 giờ đến 24 giờ hoặc cho đến khi phản ứng hoàn thành, phản ứng

có thể được bổ sung vào nước và được xử lý bằng axit như 10% axit xitric. Hợp chất có công thức (7) có thể thu được bằng cách lọc hoặc kết tủa.

Bước 7 - Điều chế hợp chất có công thức (12)

Hợp chất có công thức (12) có thể được tạo ra bằng cách kết hợp các hợp chất có công thức (10) và (11) bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các hợp chất có công thức (10) và (11) có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các hợp chất có công thức (10) và (11) có thể được trộn với sự có mặt của bazơ như kali cacbonat trong dung môi thích hợp như DMF. Sau khi khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ phòng và 50°C trong khoảng thời gian từ 1 giờ đến 24 giờ hoặc cho đến khi phản ứng hoàn thành, phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng. Để chiết hợp chất có công thức (12), dung môi hữu cơ như etyl axetat có thể được bổ sung, sau đó bằng cách rửa với nước và nước muối. Pha hữu cơ có thể được cô để thu được hợp chất có công thức (12). Hợp chất có công thức (12) có thể được tinh chế bằng bất kỳ phương pháp thích hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này như sắc ký trên silicagel, nghiền tán nhỏ, kết tủa, hoặc kết tinh.

Bước 8 - Điều chế hợp chất có công thức (13)

Hợp chất có công thức (13) có thể được điều chế bằng cách giảm bớt amin hóa hợp chất có công thức (12) bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các hợp chất có công thức (12) và amin, là có sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, có thể được trộn với chất khử như natri triaxetoxy borohydrua hoặc natri xyanoborohydrua với sự có mặt của axit, như axit axetic, hoặc axit Lewis, như kẽm clorua, trong dung môi thích hợp như dicloetan hoặc metanol. Sau khi khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian từ 1 giờ đến 24 giờ hoặc cho đến khi phản ứng hoàn thành, phản ứng có thể được bổ sung vào dung dịch nước như dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa. Để chiết hợp chất có công thức (13), dung môi hữu cơ như metylen clorua có thể được bổ sung, sau đó bằng cách rửa với nước và nước muối. Pha hữu cơ có thể được cô để thu được hợp chất có công thức (13). Hợp chất có công thức (13) có thể được tinh chế bằng bất kỳ phương pháp thích hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này như sắc ký trên silicagel, nghiền tán nhỏ, kết tủa, hoặc kết tinh.

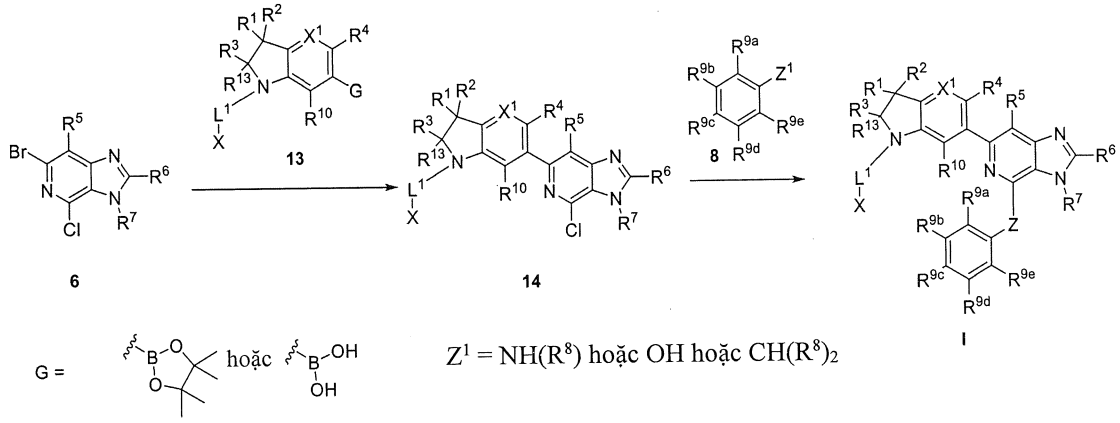
Bước 9 - Điều chế hợp chất có công thức I

Hợp chất có công thức I có thể được tạo ra bằng cách kết hợp hợp chất có công thức (9) và các hợp chất có công thức (13) bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các hợp chất có công thức (9) và (13) có thể được trộn với sự có mặt của chất xúc tác như tetrakis(triphenylphosphin)paladi và bazơ như xesi cacbonat, natri cacbonat, hoặc kali phosphat triaxit trong dung môi thích hợp như hỗn hợp chứa dimetoxyetan và nước, hoặc hỗn hợp chứa DMAc và nước. Sau khi khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 150°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 24 giờ, phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng. Các hợp chất có công thức I có thể được lọc và được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Để chiết hợp chất có công thức I, dung môi hữu cơ như metylen clorua có thể được bổ sung, sau đó bằng cách rửa với nước và nước muối. Pha hữu cơ có thể được cô để thu được hợp chất có công thức I. Hợp chất có công thức I có thể được tinh chế bằng bất kỳ phương pháp thích hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này như sắc ký trên silicagel, sắc ký pha đảo, nghiền tán nhỏ, kết tủa, hoặc kết tinh.

Sơ đồ phản ứng II

Hợp chất có công thức I có thể được điều chế sử dụng phương pháp xen kẽ tương tự với sơ đồ phản ứng II hiển thị bên dưới.

Sơ đồ phản ứng II



Bước 1 - Điều chế hợp chất có công thức (14)

Hợp chất có công thức (14) có thể được tạo ra bằng cách kết hợp hợp chất có công thức (6) và (13) bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các hợp chất có công thức (9) và (13) có thể được trộn với sự có mặt của chất xúc tác như tetrakis(triphenylphosphin)paladi và bazơ như xesi cacbonat, natri cacbonat, hoặc kali

phosphat triaxit trong dung môi thích hợp như hỗn hợp chứa dimetoxyetan và nước, hoặc hỗn hợp chứa DMAc và nước. Sau khi khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 150°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 24 giờ, phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng. Các hợp chất có công thức (14) có thể được lọc và được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Để chiết hợp chất có công thức (14), dung môi hữu cơ như metylen clorua có thể được bổ sung, sau đó bằng cách rửa với nước và nước muối. Pha hữu cơ có thể được cô để thu được hợp chất có công thức (14). Hợp chất có công thức (14) có thể được tinh chế bằng bất kỳ phương pháp thích hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này như sắc ký trên silicagel, sắc ký pha đảo, nghiền tán nhỏ, kết tủa, hoặc kết tinh.

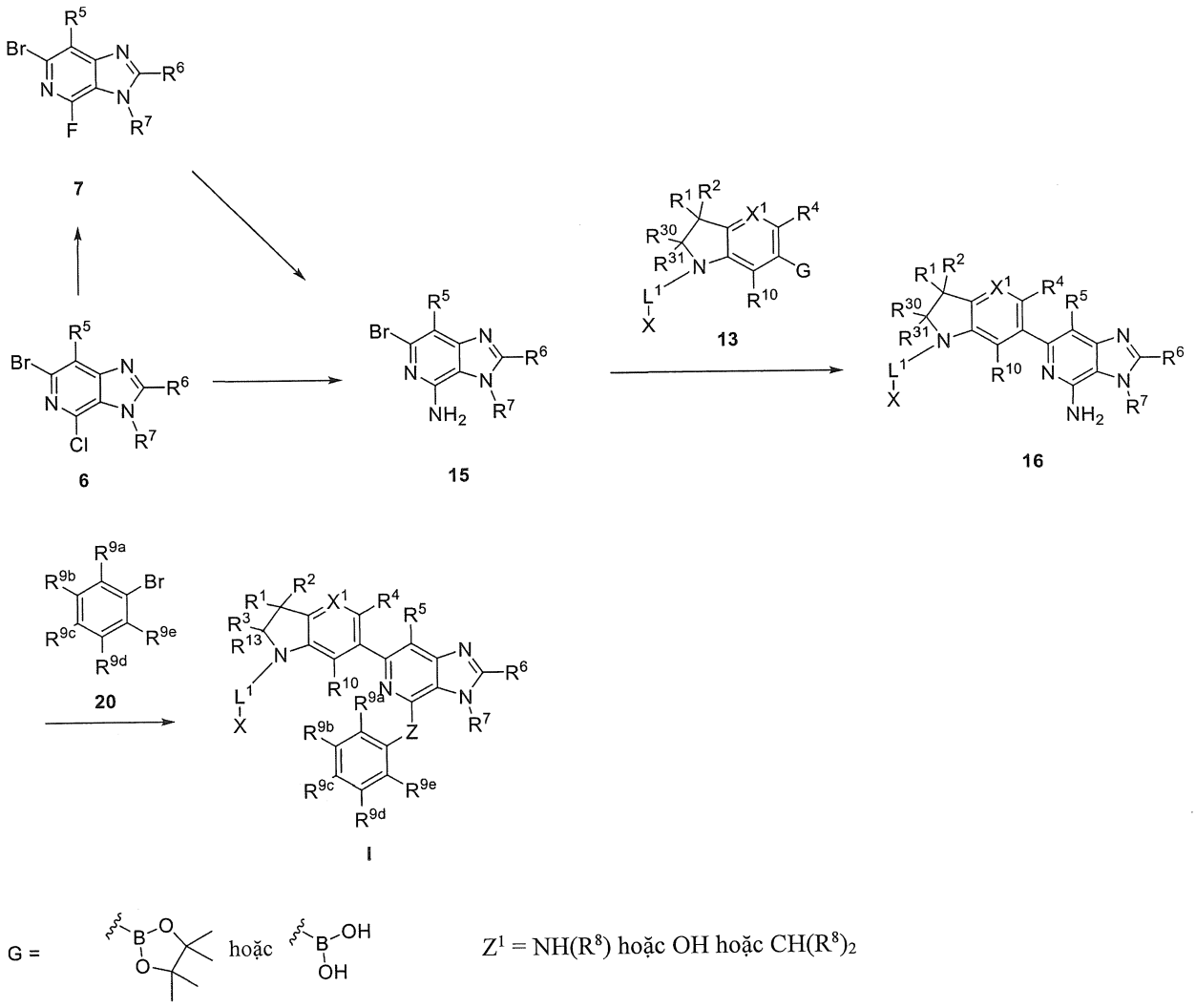
Bước 2 - Điều chế hợp chất có công thức I

Hợp chất có công thức I có thể được tạo ra bằng cách kết hợp hợp chất có công thức (8) và (14) bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các hợp chất có công thức (8) và (14) có thể được trộn với sự có mặt của chất xúc tác như tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi, phối tử như xantphos, và bazơ như xesi cacbonat trong dung môi thích hợp như dioxan. Sau khi khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 150°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 24 giờ, phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng. Các hợp chất có công thức I có thể được lọc và được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Để chiết hợp chất có công thức I, dung môi hữu cơ như metylen clorua có thể được bổ sung, sau đó bằng cách rửa với nước và nước muối. Pha hữu cơ có thể được cô để thu được hợp chất có công thức I. Hợp chất có công thức I có thể được tinh chế bằng bất kỳ phương pháp thích hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này như sắc ký trên silicagel, sắc ký pha đảo, nghiền tán nhỏ, kết tủa, hoặc kết tinh.

Sơ đồ phản ứng III

Hợp chất có công thức I có thể được điều chế sử dụng phương pháp xen kẽ tương tự với sơ đồ phản ứng III hiển thị bên dưới.

Sơ đồ phản ứng III



Bước 1 - Điều chế hợp chất có công thức (15)

Hợp chất có công thức (15) có thể được tạo ra bằng cách amin hóa các hợp chất có công thức (6) bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hợp chất có công thức (6) có thể được trộn với dung dịch amoni hydroxit trong dung môi thích hợp như N-metylpyrolidon. Sau khi khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 150°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 48 giờ, phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng. Các hợp chất có công thức (15) có thể được bổ sung vào nước và cũng làm lạnh xuống 0°C trong khi khuấy. Hợp chất có công thức (15) có thể được phân lập bằng bất kỳ phương pháp thích hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như lọc hoặc kết tủa.

Bước 2 - Điều chế hợp chất có công thức (16)

Hợp chất có công thức (16) có thể được tạo ra bằng cách kết hợp hợp chất có công thức (13) và (15) bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các hợp chất có công thức (13) và (15) có thể được trộn với sự có mặt của chất xúc tác như

tetrakis(triphenylphosphin)paladi và bazơ như xesi cacbonat, natri cacbonat, hoặc kali phosphat triaxit trong dung môi thích hợp như hỗn hợp chứa dimetoxyetan và nước, hỗn hợp chứa dimetylaxetamit và nước, hoặc hỗn hợp chứa dimetylformamit, dimetoxyetan, và nước. Sau khi khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 150°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 24 giờ, phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng. Các hợp chất có công thức (16) có thể được lọc và được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Để chiết hợp chất có công thức (16), dung môi hữu cơ như metylen clorua có thể được bổ sung, sau đó bằng cách rửa với nước và nước muối. Pha hữu cơ có thể được cô để thu được hợp chất có công thức (16). Hợp chất có công thức (16) có thể được tinh chế bằng bất kỳ phương pháp thích hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này như sắc ký trên silicagel, sắc ký pha đảo, nghiền tán nhỏ, kết tủa, hoặc kết tinh.

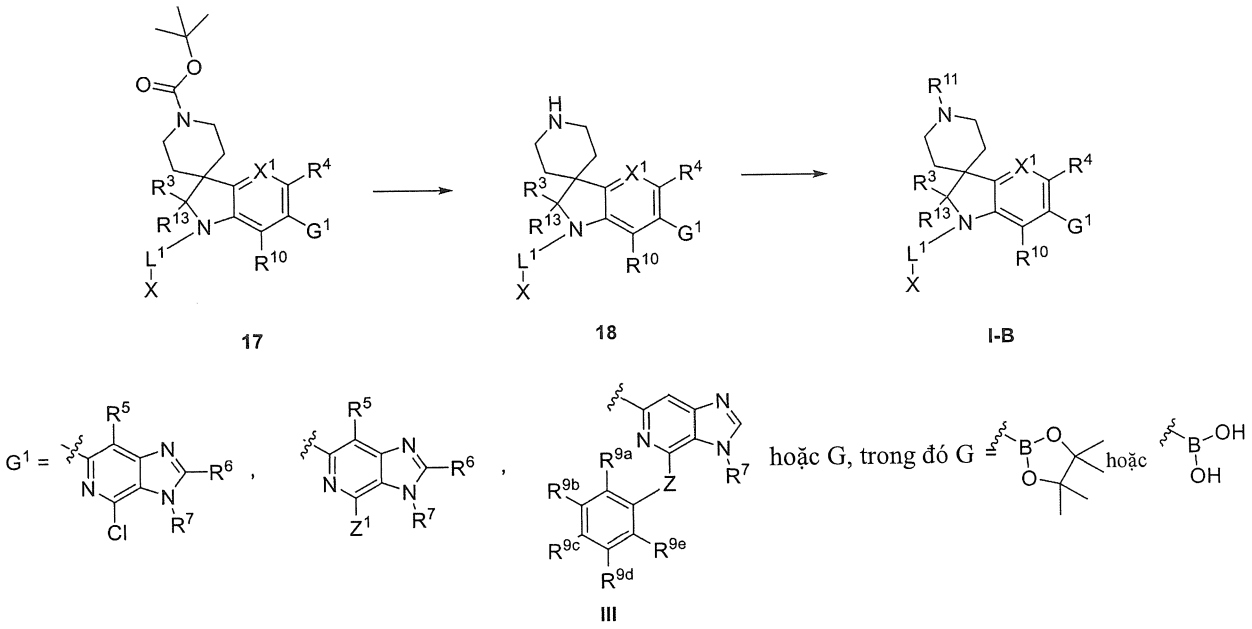
Bước 3 - Điều chế hợp chất có công thức I

Hợp chất có công thức I có thể được tạo ra bằng cách kết hợp hợp chất có công thức (16) và (20) bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các hợp chất có công thức (16) và (20) có thể được trộn với sự có mặt của chất xúc tác như tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi, phối tử như xantphos, và bazơ như xesi cacbonat trong dung môi thích hợp như dioxan. Sau khi khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 150°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 24 giờ, phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng. Các hợp chất có công thức I có thể được lọc và được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Để chiết hợp chất có công thức I, dung môi hữu cơ như metylen clorua có thể được bổ sung, sau đó bằng cách rửa với nước và nước muối. Pha hữu cơ có thể được cô để thu được hợp chất có công thức I. Hợp chất có công thức I có thể được tinh chế bằng bất kỳ phương pháp thích hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này như sắc ký trên silicagel, sắc ký pha đảo, nghiền tán nhỏ, kết tủa, hoặc kết tinh.

Sơ đồ phản ứng IV

Hợp chất có công thức (I-B) có thể được điều chế sử dụng phương pháp tương tự với sơ đồ phản ứng IV hiển thị bên dưới.

Sơ đồ phản ứng IV



Bước 1 - Điều chế hợp chất có công thức (18)

Hợp chất có công thức (18) có thể được tạo ra bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ tert-butyloxycacbonyl của các hợp chất có công thức (17) bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hợp chất có công thức (17) có thể được trộn với dung dịch có tính axit như dung dịch axit clohydric 4M trong dung môi thích hợp như diclometan hoặc dioxan. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian nằm trong khoảng từ 10 phút đến 24 giờ, dung môi được làm bay hơi trong chân không. Hợp chất có công thức (18) có thể được phân lập bằng bất kỳ phương pháp thích hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như lọc, nghiền tán nhỏ, hoặc kết tủa.

Bước 2 - Điều chế hợp chất có công thức (I-B)

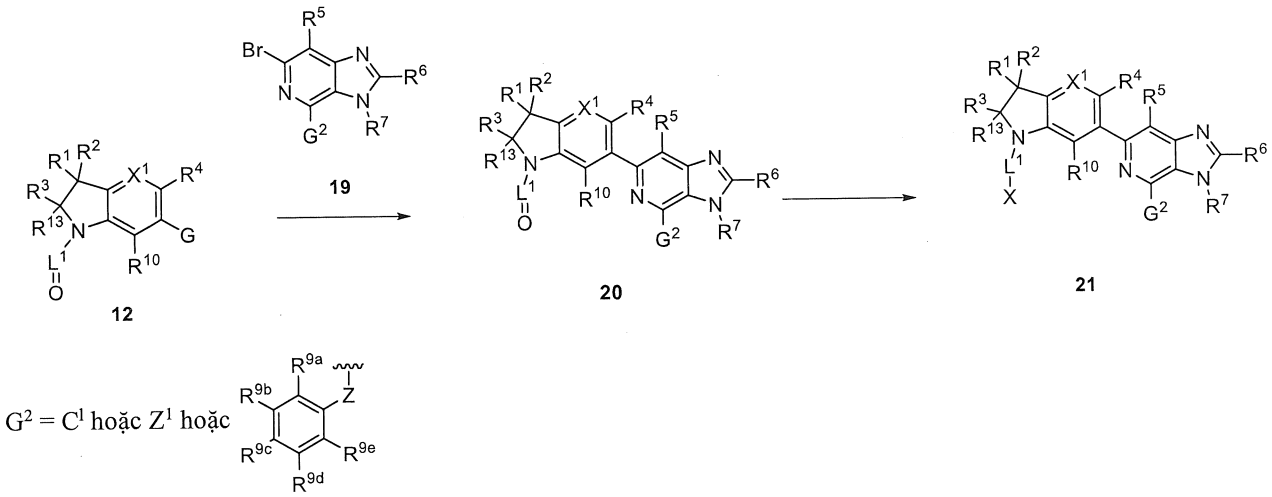
Hợp chất có công thức (I-B) có thể được tạo thành bằng amin hóa giảm bớt hoặc tổng hợp amit của các hợp chất có công thức (18) bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các hợp chất có công thức (18) có thể được trộn với amin, là có sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, hoặc axit clorua, là có sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, hoặc axit carboxylic, là có sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, với sự có mặt của chất khử như natri triaxetoxy borohydrua hoặc natri xyanoborohydrua với axit, như axit axetic, hoặc axit Lewis, như kẽm clorua, trong dung môi thích hợp như dicloetan hoặc metanol, hoặc với sự có mặt của chất iên kết như HATU hoặc

propylphosphonic anhydrua dung dịch trong dung môi thích hợp như axetonitril, dimetylformamit, và dicloetan. Sau khi khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C trong khoảng thời gian từ 1 giờ đến 24 giờ, phản ứng có thể được bổ sung vào dung dịch nước như dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa. Để chiết hợp chất có công thức (I-B), dung môi hữu cơ như etyl axetat hoặc metylen clorua có thể được bổ sung, sau đó bằng cách rửa với nước và nước muối. Pha hữu cơ có thể được cô để thu được hợp chất có công thức (I-B). Hợp chất có công thức (I-B) có thể được tinh chế bằng bất kỳ phương pháp thích hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này như sắc ký trên silicagel, nghiền tán nhỏ, kết tủa, hoặc kết tinh.

Sơ đồ phản ứng V

Hợp chất có công thức (21) có thể được điều chế sử dụng phương pháp xen kẽ tương tự với sơ đồ phản ứng V hiển thị bên dưới.

Sơ đồ phản ứng V



Bước 1 - Điều chế hợp chất có công thức (20)

Hợp chất có công thức (20) có thể được tạo ra bằng cách kết hợp hợp chất có công thức (19) và (12) bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Liên quan đến các hợp chất (20), R^7 và G như là được xác định ở đây. Các hợp chất có công thức (19) và (12) có thể được trộn với sự có mặt của chất xúc tác, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi, và bazơ như xesi cacbonat, natri cacbonat, hoặc kali phosphat triaxit, trong dung môi thích hợp, như hỗn hợp chứa dimetoxyetan và nước, hỗn hợp chứa dimetylaxetamit và nước, hoặc hỗn hợp chứa dimetylformamit, dimetoxyetan, và nước. Sau khi khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 150°C

trong khoảng thời gian từ 1 đến 24 giờ, phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng. Các hợp chất có công thức (20) có thể được lọc và được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Để chiết hợp chất có công thức (20), dung môi hữu cơ, như metylen clorua, có thể được bổ sung, sau đó bằng cách rửa với nước và nước muối. Pha hữu cơ có thể được cô để thu được hợp chất có công thức (20). Hợp chất có công thức (20) có thể được tinh chế bằng bất kỳ phương pháp thích hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này như sắc ký trên silicagel, sắc ký pha đảo, nghiền tán nhỏ, kết tủa, hoặc kết tinh.

Bước 2 - Điều chế hợp chất có công thức (21)

Hợp chất có công thức (21) có thể được điều chế bằng cách giảm bớt amin hóa hợp chất có công thức (20) bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các hợp chất có công thức (20) và amin, là có sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, có thể được trộn với chất khử như natri triaxetoxy borohydrua hoặc natri xyanoborohydrua, với sự có mặt của axit, như axit axetic, hoặc axit Lewis, như kẽm clorua, trong dung môi thích hợp như dicloetan hoặc metanol. Sau khi khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian từ 1 giờ đến 24 giờ hoặc cho đến khi phản ứng hoàn thành, phản ứng có thể được bổ sung vào dung dịch nước, như dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa. Để chiết hợp chất có công thức (21), dung môi hữu cơ, như etyl axetat hoặc metylen clorua, có thể được bổ sung, sau đó bằng cách rửa với nước và nước muối. Pha hữu cơ có thể được cô để thu được hợp chất có công thức (21). Hợp chất có công thức (21) có thể được tinh chế bằng bất kỳ phương pháp thích hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như sắc ký trên silicagel, nghiền tán nhỏ, kết tủa, hoặc kết tinh.

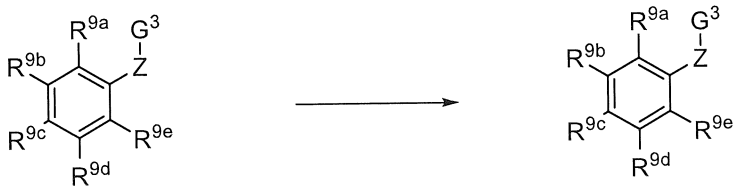
Sơ đồ phản ứng VI

Hợp chất có công thức (22) có thể được điều chế sử dụng phương pháp xen kẽ tương tự với sơ đồ phản ứng VI hiển thị bên dưới.

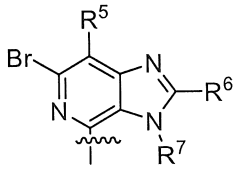
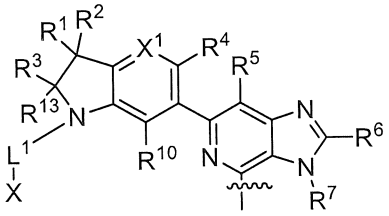
Sơ đồ phản ứng VI

Đối với 27: R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e} là như được định nghĩa ở đây và trong đó một hoặc nhiều hơn R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e} là -COOH

Đối với 22: R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e} là như được định nghĩa ở đây, và trong đó một hoặc nhiều hơn R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e} là $-CON(R^{19})_2$



27 22

G^3 = H,  hoặc 

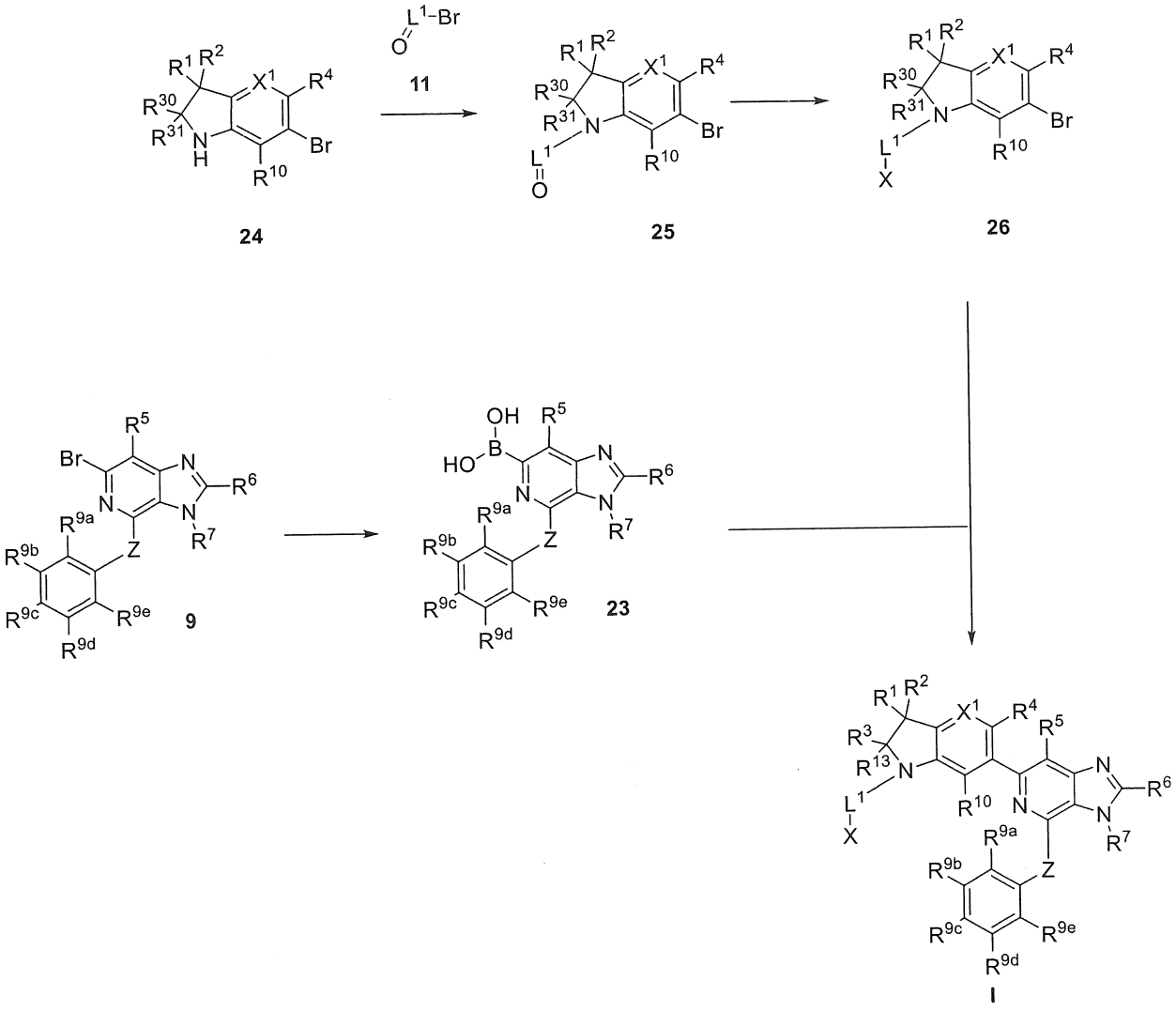
Bước 1 - Điều chế hợp chất có công thức (22)

Hợp chất có công thức (22) có thể được tạo ra bằng cách kết hợp hợp chất có công thức (27) với amin có sẵn trên thị trường hoặc được điều chế tổng hợp bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hợp chất có công thức (27) có thể được trộn với amin có sẵn trên thị trường hoặc được điều chế tổng hợp với sự có mặt của chất iên kết, như HATU, và bazơ, như diisopropyletylamin, trong dung môi thích hợp, như axetonitril. Sau khi khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ phòng đến 100°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 24 giờ, phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng. Các hợp chất có công thức (22) có thể được lọc và được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Để chiết hợp chất có công thức (22), dung môi hữu cơ, như metylen clorua, có thể được bổ sung, sau đó bằng cách rửa với nước và nước muối. Pha hữu cơ có thể được cô để thu được hợp chất có công thức (22). Hợp chất có công thức (22) có thể được tinh chế bằng bất kỳ phương pháp thích hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như sắc ký trên silicagel, sắc ký pha đảo, nghiền tán nhỏ, kết tủa, hoặc kết tinh.

Sơ đồ phản ứng VII

Hợp chất có công thức I có thể được điều chế sử dụng phương pháp xen kẽ tương tự với sơ đồ phản ứng VII hiển thị bên dưới.

Sơ đồ phản ứng VII



Bước 1 - Điều chế hợp chất có công thức (23)

Hợp chất có công thức (23) có thể được tạo thành bằng boryl hóa hợp chất có công thức (9) bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hợp chất có công thức (9) có thể được trộn với các chất, như bis(pinacolato)dibo, với sự có mặt của bazơ, như kali axetat, và chất xúc tác, như phức chất [1,1′-Bis(diphenylphosphino) feroxen]diclopaladi(II) với diclometan, trong dung môi thích hợp, như dioxan. Sau khi khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ phòng đến 100°C trong khoảng thời gian từ 1 giờ đến 24 giờ hoặc cho đến khi phản ứng hoàn thành, hợp chất có công thức (23) có thể thu được bằng bất kỳ phương pháp thích hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này như nghiền tán nhỏ, kết tủa, hoặc kết tinh.

Bước 2 - Điều chế hợp chất có công thức (25)

Hợp chất có công thức (25) có thể được tạo ra bằng cách kết hợp các hợp chất có

công thức (24) và (11) bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các hợp chất có công thức (24) và (11) có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các hợp chất có công thức (24) và (11) có thể được trộn với sự có mặt của bazơ, như kali cacbonat, trong dung môi thích hợp, như DMF. Sau khi khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ phòng đến 50°C trong khoảng thời gian từ 1 giờ đến 24 giờ hoặc cho đến khi phản ứng hoàn thành, phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng. Để chiết hợp chất có công thức (25), dung môi hữu cơ, như etyl axetat, có thể được bổ sung, sau đó bằng cách rửa với nước và nước muối. Pha hữu cơ có thể được cô để thu được hợp chất có công thức (25). Hợp chất có công thức (25) có thể được tinh chế bằng bất kỳ phương pháp thích hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như sắc ký trên silicagel, nghiền tán nhỏ, kết tủa, hoặc kết tinh.

Bước 3 - Điều chế hợp chất có công thức (26)

Hợp chất có công thức (26) có thể được điều chế bằng cách giảm bớt amin hóa hợp chất có công thức (25) bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các hợp chất có công thức (25) và amin, là có sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, có thể được trộn với chất khử, như natri triaxetoxy borohydrua hoặc natri xyanoborohydrua, với sự có mặt của axit, như axit axetic, hoặc axit Lewis, như kẽm clorua, trong dung môi thích hợp, như dicloetan hoặc metanol. Sau khi khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C và nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian từ 1 giờ đến 24 giờ hoặc cho đến khi phản ứng hoàn thành, phản ứng có thể được bổ sung vào dung dịch nước, như dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa. Để chiết hợp chất có công thức (26), dung môi hữu cơ, như etyl axetat hoặc metylen clorua, có thể được bổ sung, sau đó bằng cách rửa với nước và nước muối. Pha hữu cơ có thể được cô để thu được hợp chất có công thức (26). Hợp chất có công thức (26) có thể được tinh chế bằng bất kỳ phương pháp thích hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như sắc ký trên silicagel, nghiền tán nhỏ, kết tủa, hoặc kết tinh.

Bước 4 - Điều chế hợp chất có công thức I

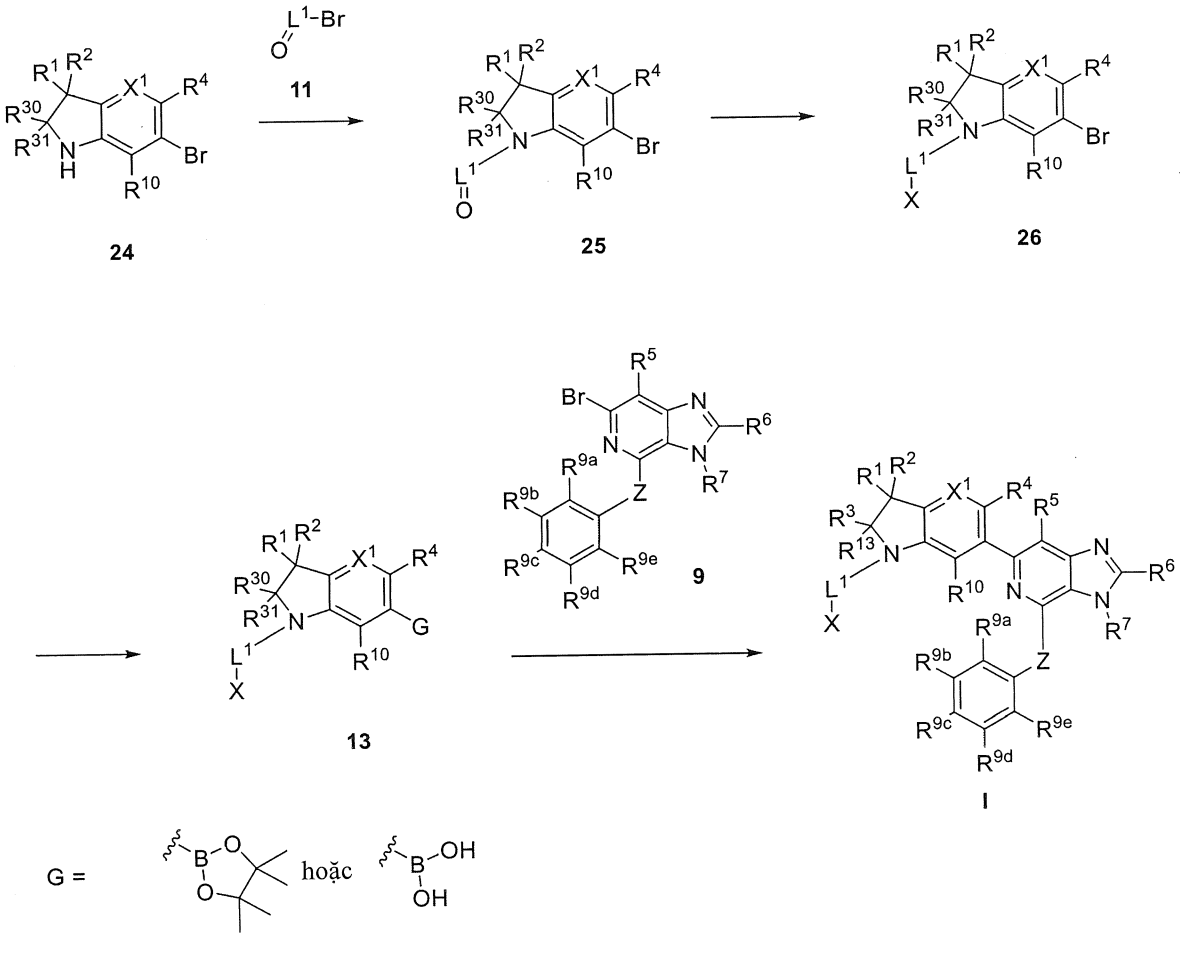
Hợp chất có công thức I có thể được tạo ra bằng cách kết hợp hợp chất có công thức (26) và (23) bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các hợp chất có công thức (26) và (23) có thể được trộn với sự có mặt của chất xúc tác, như

tetrakis(triphenylphosphin)paladi, và bazơ, như xesi cacbonat, natri cacbonat, hoặc kali phosphat triaxit, trong dung môi thích hợp, như hỗn hợp chứa dimetoxyetan và nước, hoặc hỗn hợp chứa DMAc và nước. Sau khi khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 150°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 24 giờ, phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng. Các hợp chất có công thức I có thể được lọc và được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Để chiết hợp chất có công thức I, dung môi hữu cơ như metylen clorua có thể được bổ sung, sau đó bằng cách rửa với nước và nước muối. Pha hữu cơ có thể được cô để thu được hợp chất có công thức I. Hợp chất có công thức I có thể được tinh chế bằng bất kỳ phương pháp thích hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này như sắc ký trên silicagel, sắc ký pha đảo, nghiền tán nhỏ, kết tủa, hoặc kết tinh.

Sơ đồ phản ứng VIII

Hợp chất có công thức I có thể được điều chế sử dụng phương pháp xen kẽ tương tự với sơ đồ phản ứng VIII hiển thị bên dưới.

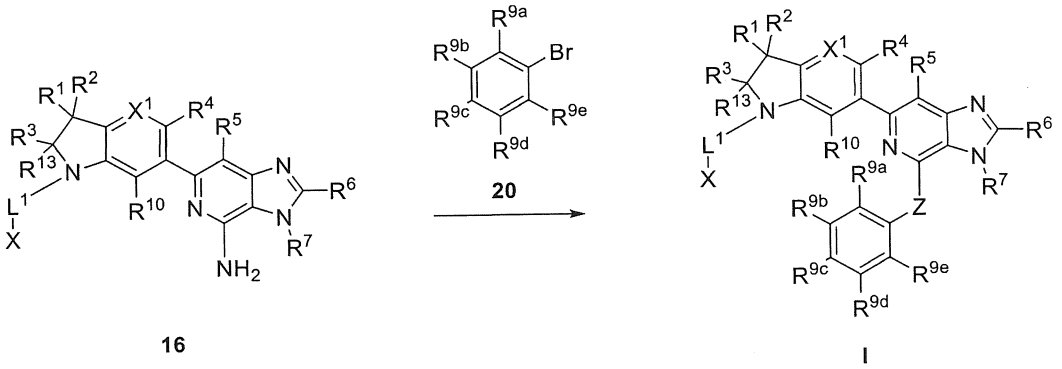
Sơ đồ phản ứng VIII



Sơ đồ phản ứng IX

Hợp chất có công thức I có thể được điều chế sử dụng phương pháp xen kẽ tương tự với sơ đồ phản ứng IX hiển thị bên dưới.

Sơ đồ phản ứng IX

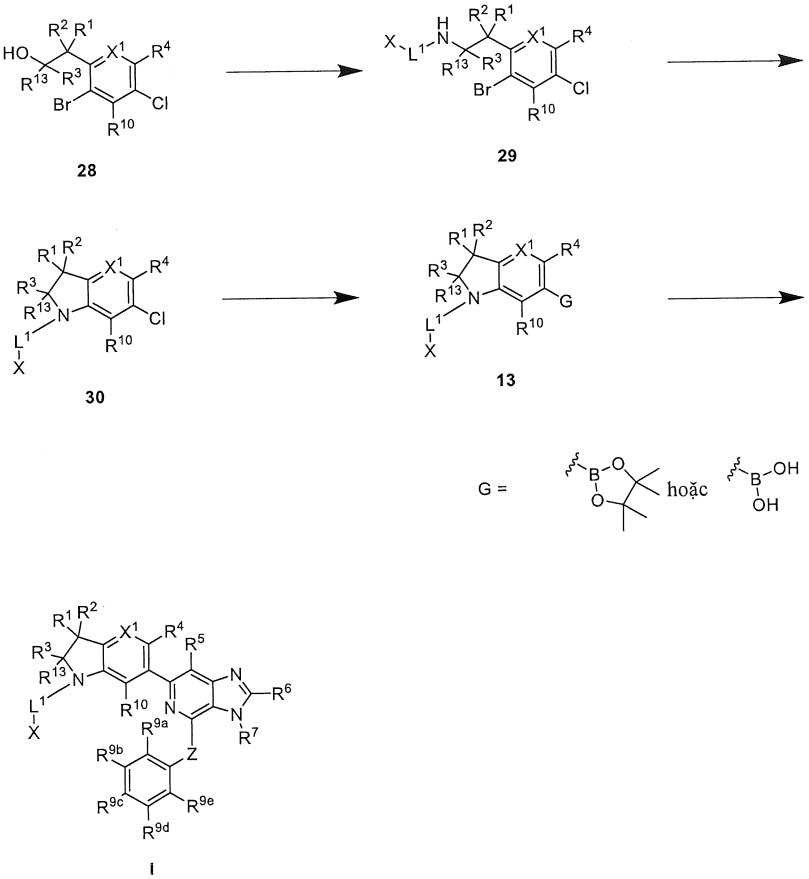


16 I

Sơ đồ phản ứng X

Hợp chất có công thức I có thể được điều chế sử dụng phương pháp xen kẽ tương tự với sơ đồ phản ứng X hiển thị bên dưới.

Sơ đồ phản ứng X



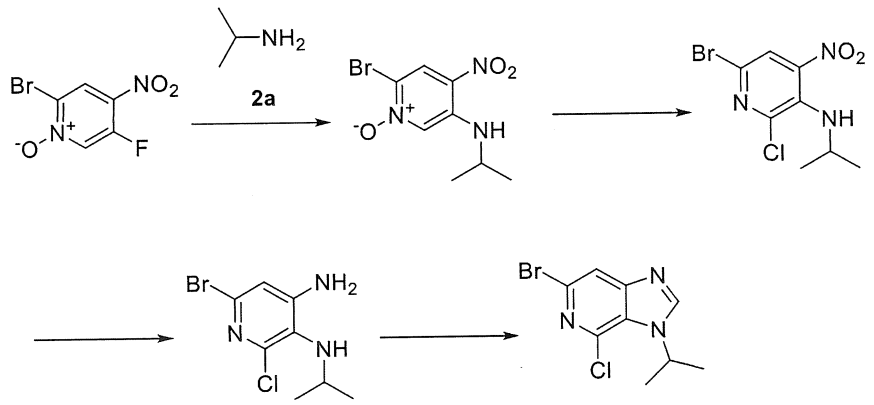
VIII. Ví dụ

Các thực thể hóa học lấy làm ví dụ theo sáng chế được cung cấp trong ví dụ cụ thể như sau. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận ra rằng, để thu được các hợp chất khác nhau ở đây, nguyên liệu ban đầu có thể được chọn một cách thích hợp sao cho phần tử thế mong muốn cuối cùng sẽ được thực hiện thông qua sơ đồ phản ứng có hoặc không có bảo vệ khi thích hợp để thu được sản phẩm mong muốn. Ngoài ra, có thể cần hoặc mong muốn để sử dụng, ở vị trí của phần tử thế mong muốn cuối cùng nhóm thích hợp có thể được thực hiện thông qua sơ đồ phản ứng và được thay thế khi thích hợp bằng phần tử thế mong muốn. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra rằng sự chuyển đổi thể hiện trong các sơ đồ bên dưới có thể được thực hiện trong bất kỳ thứ tự nào rằng được tương thích với chức năng của nhóm treo cụ thể.

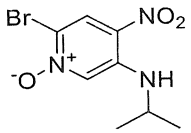
Ví dụ được đề cập ở đây mô tả sự tổng hợp của các hợp chất được bộc lộ ở đây cũng như hợp chất trung gian được sử dụng để tạo ra các hợp chất. Được hiểu rằng bước riêng rẽ được mô tả ở đây có thể được kết hợp. Cũng được hiểu rằng các mẻ riêng rẽ của hợp chất có thể được kết hợp và sau đó thực hiện trong bước tổng hợp tiếp.

Trong bản mô tả sau của ví dụ, phương án cụ thể được mô tả. Các phương án này được mô tả trong chi tiết đủ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này để thực hiện một số phương án của sáng chế. Các phương án này có thể được sử dụng và hợp lý và sự thay đổi khác có thể được tạo ra không rời khỏi phạm vi sáng chế. Phần mô tả sau, do đó, không được dự định để hạn chế phạm vi theo sáng chế.

Quy trình 1: Điều chế hợp chất có công thức (6) theo sơ đồ phản ứng I

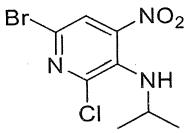


A. Điều chế 2-bromo-5-(isopropylamino)-4-nitropyridin 1-oxit



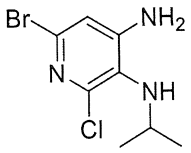
Trong bình nhiều cổ, đáy tròn được đặt 2-bromo-5-flo-4-nitropyridin 1-oxit (1500,0 g, 6,3 mol) trong THF (1,5 L) và được làm lạnh xuống 0°C. Bổ sung từng giọt isopropyl amin (600,0 mL, 7,0 mol) vào hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 24 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc, được rửa bằng THF để thu được 2-bromo-5-(isopropylamino)-4-nitropyridin 1-oxit được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

B. Điều chế 6-bromo-2-clo-N-isopropyl-4-nitropyridin-3-amin



Trong toluen (21 L) được đặt 2-bromo-5-(isopropylamino)-4-nitropyridin 1-oxit (1400,0 g, 5,1 mol). Bổ sung nhỏ giọt từ từ trietylamin (4,2 L) vào hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút và được khuấy trong 10 phút. Sau đó hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C sau đó bổ sung nhỏ giọt $POCl_3$ (1,4 L) trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng và được gia nhiệt đến 65°C trong 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, rót vào nước đá và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, sau đó bằng nước muối dung dịch, được làm khô trên natri sulfat và được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột sử dụng silica gel 100 - 200 mắt và cột dần dần được rửa giải bằng etyl axetat 10% trong ete dầu mỏ để thu được 6-bromo-2-clo-N-isopropyl-4-nitropyridin-3-amin.

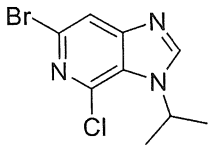
C. Điều chế 6-bromo-2-clo-N3-isopropylpyridin-3,4-diamin



Bổ sung bột kẽm (1775,0 g, 27,2 mol) vào dung dịch chứa 6-bromo-2-clo-N-

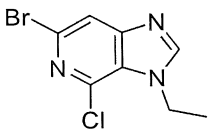
isopropyl-4-nitropyridin-3-amin (1000,0 g, 3,4 mol) trong THF/MeOH (20 L/20 L) sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa NH_4Cl (1816,0 g, 34,0 mol) trong nước (20 L) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và được lọc qua tầng xelit. Phần lọc được chiết bằng etyl axetat và lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thô được tinh chế bằng cách rửa bằng metyl t-butyl ete để tạo ra 6-bromo-2-clo-N3-isopropylpyridin-3,4-diamin.

D. Điều chế 6-bromo-4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin

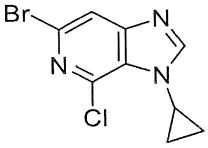


Bổ sung HCOOH (65 mL) vào dung dịch chứa 6-bromo-2-clo-N3-isopropylpyridin-3,4-diamin (800,0 g, 3,0 mol) trong $CH(OCH_3)_3$ (5,2 L). Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 3 giờ, dung môi còn lại được loại bỏ thông qua chưng cất. Sau đó nước được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết bằng CH_2Cl_2. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được cô, và được tinh chế bằng cách rửa bằng metyl t-butyl ete để thu được 6-bromo-4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin.

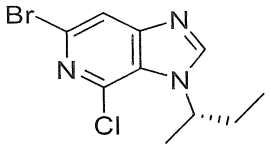
Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ có sẵn trên thị trường amin bao gồm, etylamin, xyclo-propylamin, và (S)-butylamin, được sử dụng thay vì isopropylamin:



6-bromo-4-clo-3-etyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin

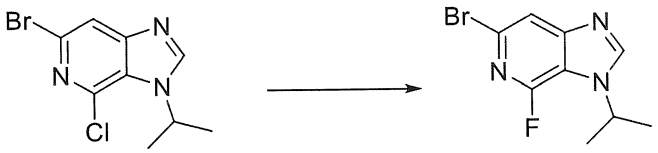


6-bromo-4-clo-3-xyclopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin

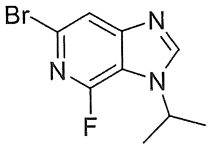


(S)-6-bromo-3-(sec-butyl)-4-clo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin

Quy trình 2: Điều chế hợp chất có công thức (7) theo sơ đồ phản ứng I

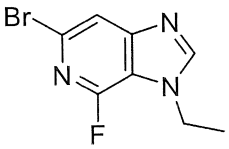


A. Điều chế 6-bromo-4-flo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin

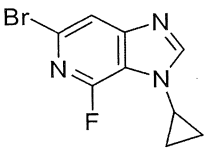


Hỗn hợp chứa 6-bromo-3-isopropyl-4-clo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin (148 g, 0,54 mol) và xesi florua (819 g, 5,40 mol) trong DMF (1,2 L) được gia nhiệt ở 110°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (1 L). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 1 L). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô và hỗn hợp thô cũng được tinh chế sử dụng sắc ký cột (EA/Hex = 2:3 – 1:1) để thu được 6-bromo-4-flo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin.

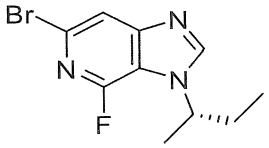
Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ các hợp chất được liệt kê trong quy trình 1 được sử dụng thay vì 6-bromo-3-isopropyl-4-clo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin:



6-bromo-3-etyl-4-flo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin

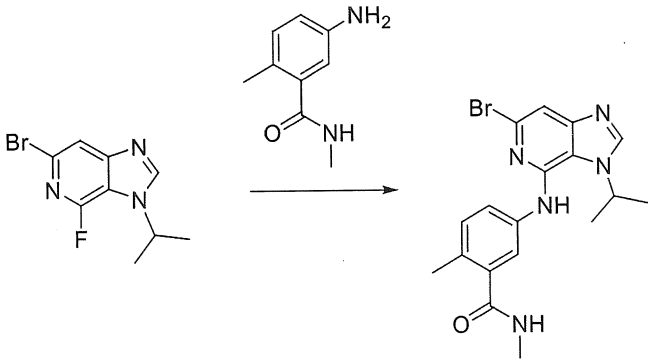


6-bromo-3-xyclopropyl-4-flo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin

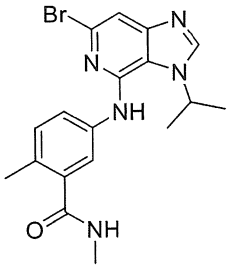


(S)-6-bromo-3-(sec-butyl)-4-flo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin

Quy trình 3: Điều chế hợp chất có công thức (9) theo sơ đồ phản ứng I



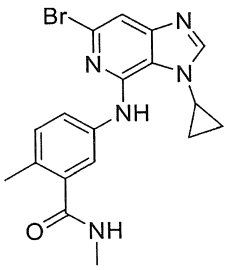
A. Điều chế 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit



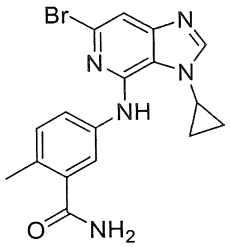
Trong lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng được đặt 6-bromo-4-flo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin (200 mg, 0,77 mmol), 5-amino-N,2-dimetylbenzamit (381,74 mg, 2,32 mmol), và pyridin.HCl (268,65 mg, 2,32 mmol) trong IPA (4 ml). Hỗn hợp được đặt trong lò phản ứng vi sóng lò phản ứng và được gia nhiệt ở 150°C trong 6 giờ. Không cần thực hiện, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (100% hexan so với 100% EtOAc sau đó bằng 100% DCM so với 25% MeOH trong DCM). Các phần nhỏ được thu gom và được cô. Phần cặn thu được được tái hòa tan trong EtOAc và nước, và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, (Na_2SO_4) khô, và được cô. Bổ sung DME vào phần cặn và huyền phù được lọc để thu được 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit.

Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự với (các) cải biến sau đây:

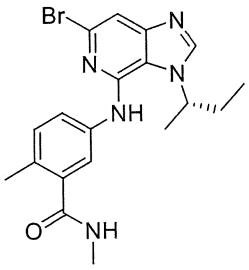
- các hợp chất được liệt kê trong quy trình 1 hoặc 2 được sử dụng thay vì 6-bromo-4-flo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin; và/hoặc
- amino benzamit được thế tùy ý được chỉ định bên dưới được sử dụng thay vì 5-amino-N,2-dimetylbenzamit:



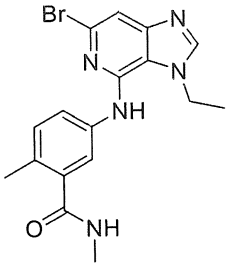
5-((6-Bromo-3-xyclopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit



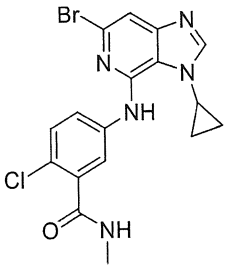
5-Amino-2-metylbenzamit được sử dụng để điều chế 5-((6-Bromo-3-xyclopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzamit



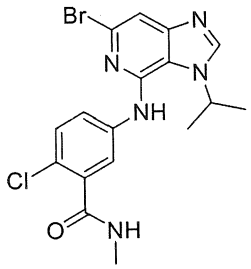
(S)-5-((6-Bromo-3-(sec-butyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit



5-((6-Bromo-3-etyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit

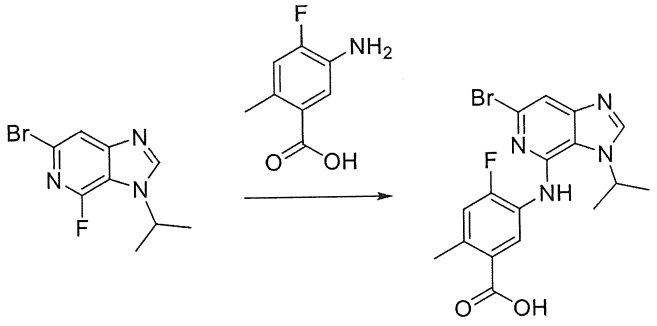


5-Amino-2-clo-N-metylbenzamit được sử dụng để điều chế 5-((6-bromo-3-xyclopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-metylbenzamit

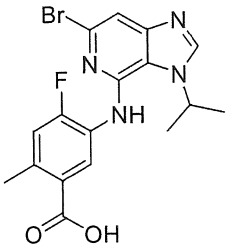


5-Amino-2-clo-N-metylbenzamit được sử dụng để điều chế 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-metylbenzamit

Quy trình 4: Điều chế hợp chất có công thức (9) theo sơ đồ phản ứng I



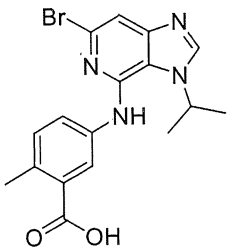
A. Điều chế axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-2-metylbenzoic



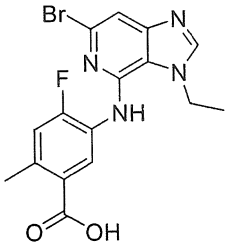
Bổ sung natri hydrua (1,4 g, 36 mmol) vào dung dịch chứa axit 5-amino-4-flo-2-metylbenzoic (2,0 g, 18 mmol) trong DMF (40 mL) trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút sau đó bổ sung 6-bromo-4-flo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin (5,5 g, 21 mmol). Sau khi khuấy nhiệt độ phòng trong 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước (200 mL). Huyền phù đặc được khuấy trong 1 giờ, được lọc, và được rửa bằng nước để thu được 6-bromo-N-(3-flopyridin-4-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-amin.

Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự với (các) cải biến sau đây:

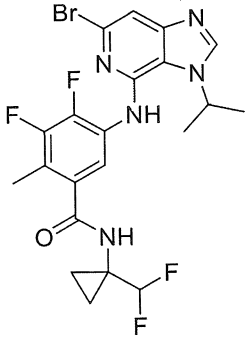
- axit 5-amino-2-metylbenzoic được sử dụng thay vì axit 5-amino-4-flo-2-metylbenzoic; và/hoặc
- 6-bromo-3-etyl-4-flo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin được sử dụng thay vì 6-bromo-4-flo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin; và/hoặc
- 5-amino-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit được sử dụng thay vì axit 5-amino-4-flo-2-metylbenzoic:



axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzoic



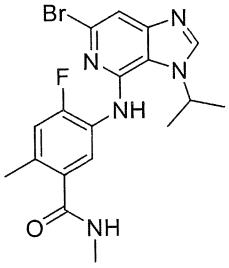
axit 5-((6-bromo-3-etyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-2-metylbenzoic



5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1(diflometyl) xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit

Quy trình 5: Điều chế hợp chất có công thức (19) theo sơ đồ phản ứng V

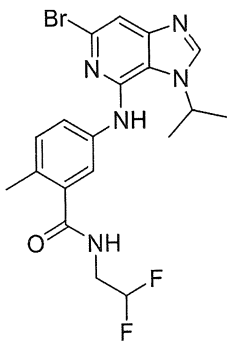
A. Điều chế 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-N,2-dimetylbenzamit



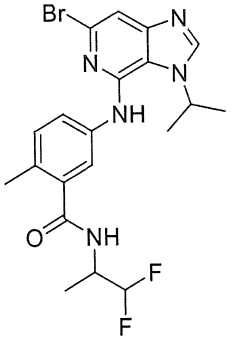
Trong lọ nhỏ được đặt axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-2-metylbenzoic (1,00 g, 2,46 mmol), HATU (1,12 g, 2,95 mmol, 1,2 eq), MeCN (12 mL), DIPEA (4,28 mL, 24,6 mmol, 10,0 eq), và metylamin (4,9 mL, 9,8 mmol, 4,0 eq, 2,0 M trong THF). Lọ nhỏ được bịt kín và hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 40°C trong 2 giờ. Sau đó phản ứng được dừng bằng $NaHCO_3$ bão hòa và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng K_2CO_3 1M, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, được cô, và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (100% DCM so với 100% MeOH) để thu được 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-N,2-dimetylbenzamit.

Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự với (các) cải biến sau đây:

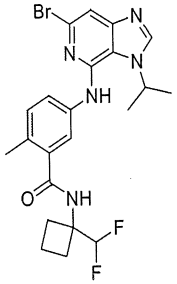
- amin được chỉ định bên dưới được sử dụng thay vì metylamin; và/hoặc
- các hợp chất được liệt kê trong quy trình 4 được sử dụng thay vì axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-2-metylbenzoic:



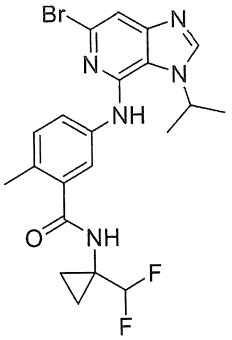
2,2-Difloetan-1-amin được sử dụng thay vì metylamin để tạo ra 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(2,2-difloetyl)-2-metylbenzamit



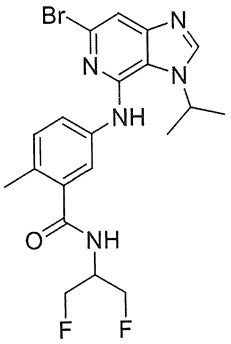
1,1-Diflopropan-2-amin được sử dụng để điều chế 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1,1-diflopropan-2-yl)-2-metylbenzamit



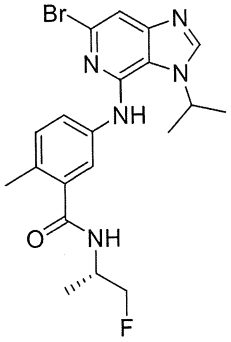
1-(Diflometyl)xyclobutan-1-amin được sử dụng để điều chế 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclobutyl)-2-metylbenzamit



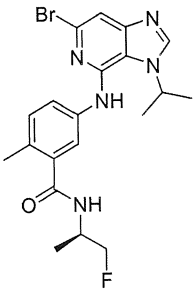
1-(Diflometyl)xyclopropan-1-amin được sử dụng để điều chế 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-2-metylbenzamit



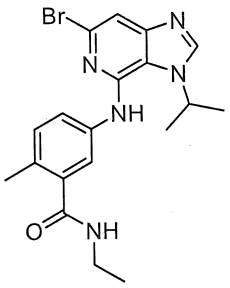
1,3-Diflopropan-2-amin được sử dụng để điều chế 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1,3-diflopropan-2-yl)-2-metylbenzamit



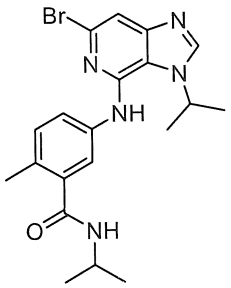
(S)-1-Flopropan-2-amin được sử dụng để điều chế (S)-5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-flopropan-2-yl)-2-metylbenzamit



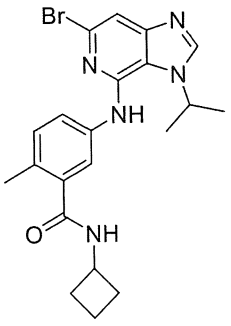
(R)-1-Flopropan-2-amin được sử dụng để điều chế (R)-5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-flopropan-2-yl)-2-metylbenzamit



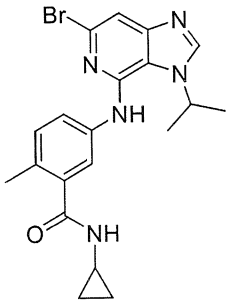
Etylamin được sử dụng để điều chế 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-2-metylbenzamit



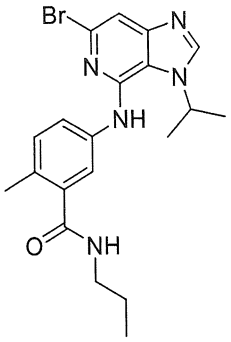
iso-Propylamin được sử dụng để điều chế 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-isopropyl-2-metylbenzamit



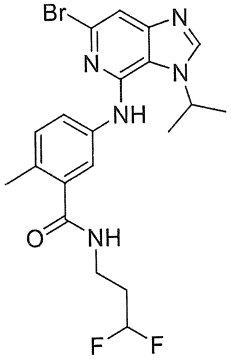
Xyclobutanamin được sử dụng để điều chế 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-xyclobutyl-2-metylbenzamit



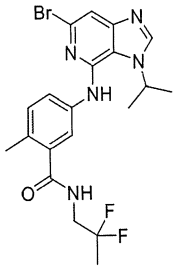
Xyclopropylamin được sử dụng để điều chế 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-xyclopropyl-2-metylbenzamit



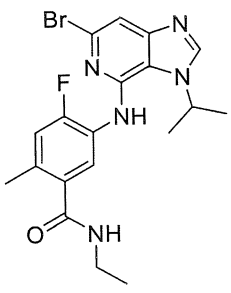
n-Propylamin được sử dụng để điều chế 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metyl-N-propylbenzamit



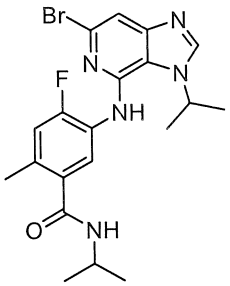
3,3-Diflopropan-1-amin được sử dụng để điều chế 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(3,3-diflopropyl)-2-metylbenzamit



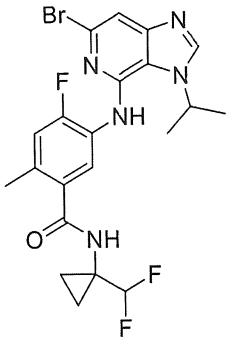
2,2-Diflopropan-1-amin được sử dụng để điều chế 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(2,2-diflopropyl)-2-metylbenzamit



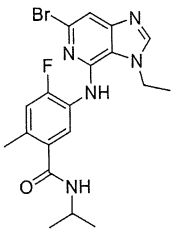
Etylamin được sử dụng để điều chế 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-4-flo-2-metylbenzamit



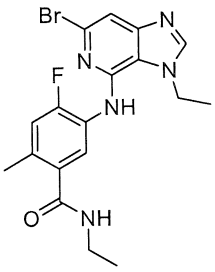
iso-Propylamin được sử dụng để điều chế 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-N-isopropyl-2-metylbenzamit



1-(Diflometyl)xyclopropan-1-amin được sử dụng để điều chế 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit

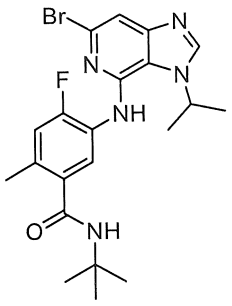


iso-Propylamin được sử dụng để điều chế 5-((6-bromo-3-etyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-N-isopropyl-2-metylbenzamit

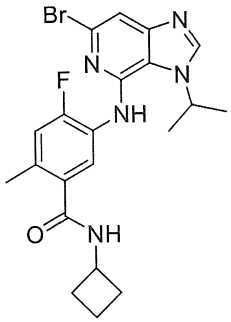


Etylamin được sử dụng để điều chế 5-((6-bromo-3-etyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-

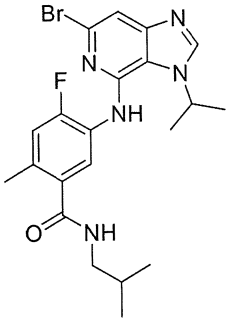
yl)amino)-4-flo-N-etyl-2-metylbenzamit



tert-Butylamin được sử dụng để điều chế 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(tert-butyl)-4-flo-2-metylbenzamit

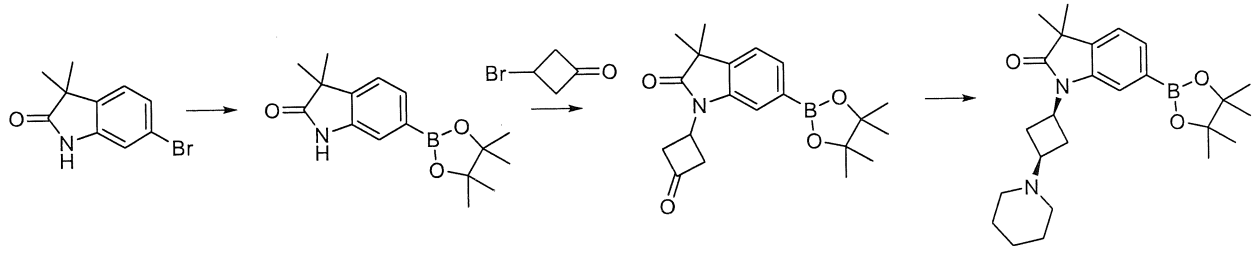


Xyclobutanamin được sử dụng để điều chế 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-xyclobutyl-4-flo-2-metylbenzamit

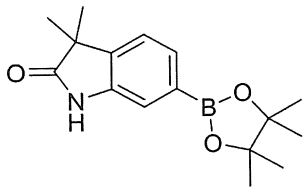


2-Metylpropan-1-amin được sử dụng để điều chế 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-N-isobutyl-2-metylbenzamit

Quy trình 6: Điều chế hợp chất có công thức (13) theo sơ đồ phản ứng I

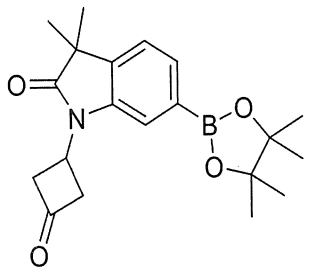


A. Điều chế 3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on



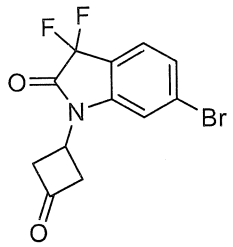
Hỗn hợp chứa 6-bromo-3,3-dimetylindolin-2-on (150 g, 625 mmol), bis(pinacolato)dibo (206 g, 812 mmol), $Pd(dppf)Cl_2/CH_2Cl_2$ (45 g, 62,5 mmol) và kali axetat (184 g,1875 mmol) trong dimetyl sulfoxit (2000 mL) được khuấy ở 100°C dưới khí Ar trong 3 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng H_2O (10 L) và được chiết bằng etyl axetat (4 L). Pha hữu cơ được rửa bằng nước sau đó bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, và được tinh chế bằng cột silicagel (PE/EA= 10:1) để thu được 3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on.

B. Điều chế 3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on

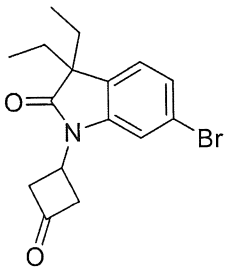


Bổ sung 3-bromoxyclobutanon (160 g, 1356 mmol) vào hỗn hợp chứa 3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on (200 g, 696 mmol) và K_2CO_3 (240 g, 1740 mmol) trong DMF (2 L). Sau khi hỗn hợp được khuấy ở 50°C dưới khí Ar trong 2,5 giờ, hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng EtOAc, và được lọc để loại bỏ chất rắn. Phần lọc được pha loãng bằng EtOAc và nước bổ sung. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, được cô, và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (PE/EA= 20:1) để thu được 3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on.

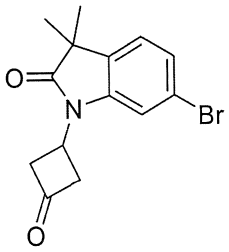
Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ:



6-bromo-3,3-difloindolin-2-on có sẵn trên thị trường được sử dụng thay vì 3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on để tạo ra 6-bromo-3,3-diflo-1-(3-oxoxyclobutyl)indolin-2-on

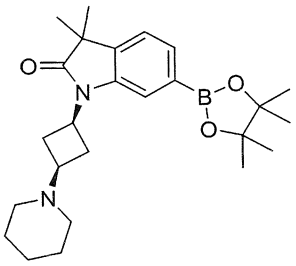


6-bromo-3,3-dietylindolin-2-on (được điều chế theo quy trình được mô tả trong đoạn [1008] của WO2009078481) được sử dụng thay vì 3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on để tạo ra 6-bromo-3,3-dietyl-1-(3-oxoxyclobutyl)indolin-2-on



6-bromo-3,3-dimetylindolin-2-on có sẵn trên thị trường được sử dụng thay vì 3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on để tạo ra 6-bromo-3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)indolin-2-on

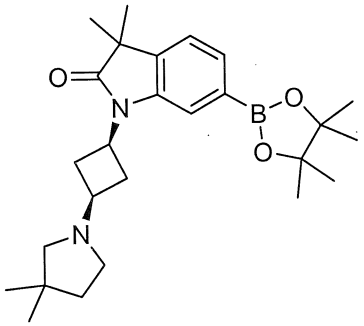
C. Điều chế 3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on



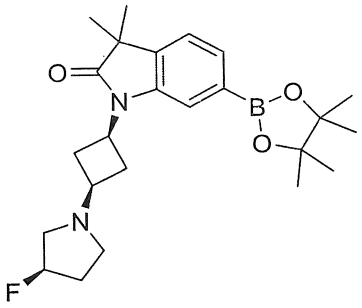
Bổ sung piperidin (3,4 g, 39,4 mmol) và axit axetic (3,6 g, 59,1 mmol) vào dung dịch chứa 3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on (7,0 g, 19,7 mmol) trong dicloetan (130 mL). Phản ứng được làm lạnh xuống 0°C trong bể đá và natri triaxetoxy borohydrua (6,26 g, 29,56 mmol) được bổ sung từng phần. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, phản ứng được đưa ra khỏi bể đá và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa và được chiết bằng metylen clorua (3 x 200 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và được cô trong chân không để thu được 3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on, được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế.

Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự với (các) cải biến sau đây:

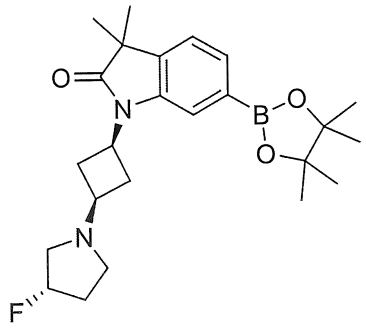
- amin được chỉ định bên dưới được sử dụng thay vì piperidin; hoặc
- oxindol được thế tùy ý, là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như 6-bromo-3,3-diflo-1-(3-oxoxyclobutyl)indolin-2-on và 6-bromo-3,3-dietyl-1-(3-oxoxyclobutyl)indolin-2-on, được sử dụng thay vì 3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on:



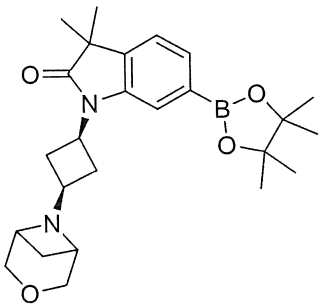
3,3-Dimetylpyrolidin được sử dụng để điều chế 1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on



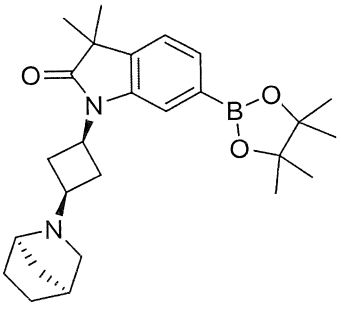
(R)-3-Flopyrolidin được sử dụng để điều chế 1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on



(S)-3-Flopyrolidin được sử dụng để điều chế 1-((1R,3s)-3-((S)-3-flopyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on

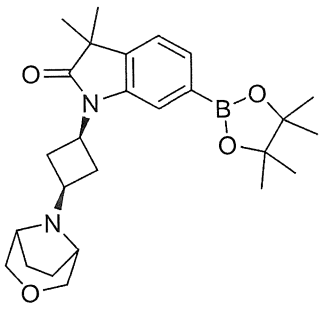


3-Oxa-6-azabixyclo[3,1,1]heptan được sử dụng để điều chế 1-((1s,3s)-3-(3-oxa-6-azabixyclo[3,1,1]heptan-6-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on

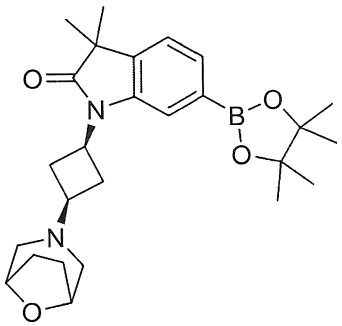


(1R,4S)-2-Azabixyclo[2,2,1]heptan được sử dụng để điều chế 1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-

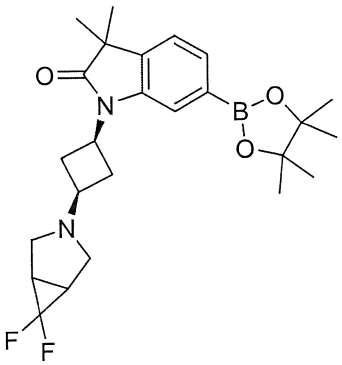
azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetramety l-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on



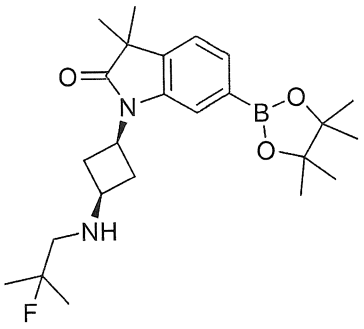
3-Oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan được sử dụng để điều chế 1-((1s,3s)-3-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on



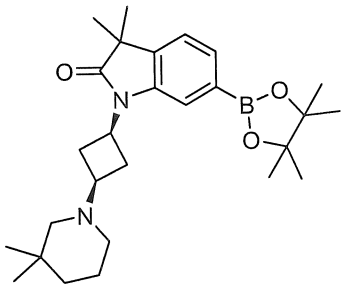
8-Oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan được sử dụng để điều chế 1-((1s,3s)-3-(8-oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on



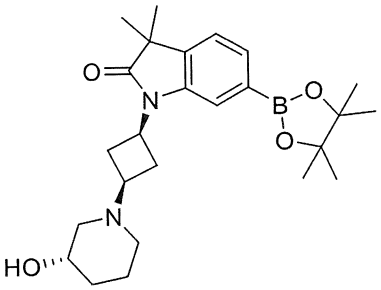
6,6-Diflo-3-azabixyclo[3,1,0]hexan được sử dụng để điều chế 1-((1s,3s)-3-(6,6-diflo-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-3-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on



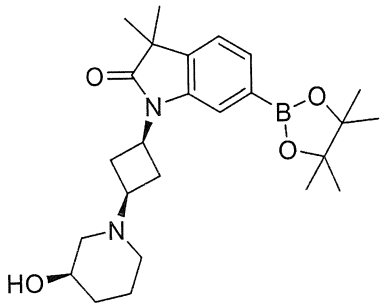
2-Flo-2-metylpropan-1-amin được sử dụng để điều chế 1-((1s,3s)-3-((2-flo-2-metylpropyl)amino)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on



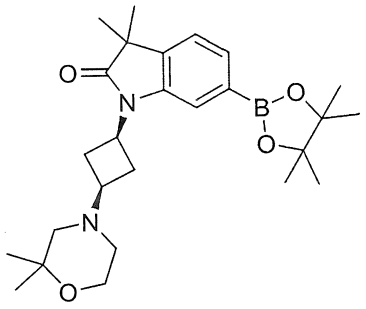
3,3-dimetylpiperidin được sử dụng để điều chế 1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpiperidin-1-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on



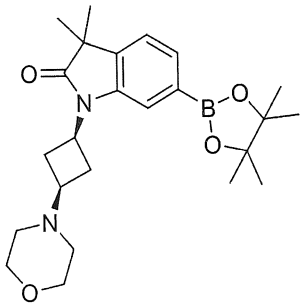
(S)-Piperidin-3-ol được sử dụng để điều chế 1-((1R,3s)-3-((S)-3-hydroxypiperidin-1-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on



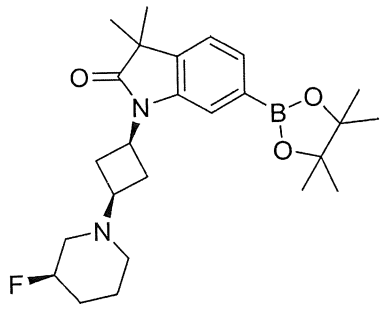
(R)-Piperidin-3-ol được sử dụng để điều chế 1-((1S,3s)-3-((R)-3-hydroxypiperidin-1-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboro lan-2-yl)indolin-2-on



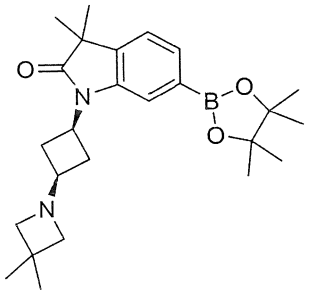
2,2-Dimetylmorpholin được sử dụng để điều chế 1-((1s,3s)-3-(2,2-dimetylmorpholino)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on



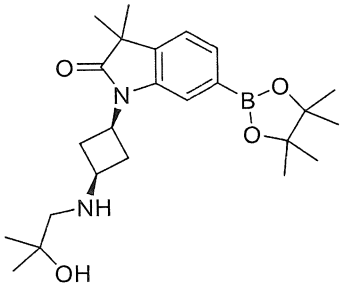
Morpholin được sử dụng để điều chế 3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-morpholinoxyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on



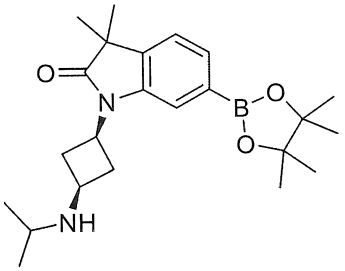
(R)-3-Flopiperidin được sử dụng để điều chế 1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on



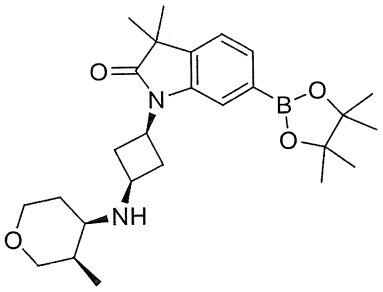
3,3-Dimetylazetidin được sử dụng để điều chế 1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylazetidin-1-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on



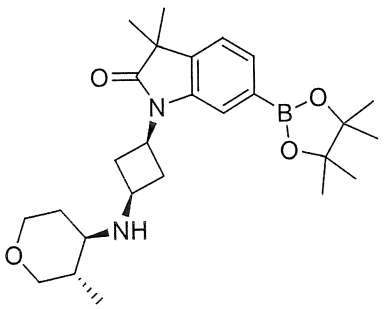
1-Amino-2-metylpropan-2-ol được sử dụng để điều chế 1-((1s,3s)-3-((2-hydroxy-2-metylpropyl)amino)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on



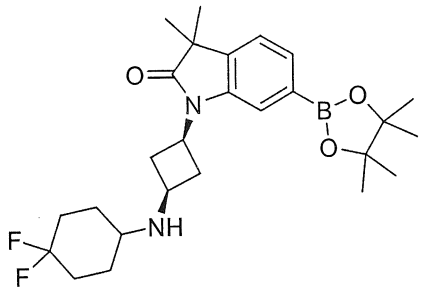
i-Propylamin được sử dụng để điều chế 1-((1s,3s)-3-(isopropylamino)xy clobutyl)-3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on



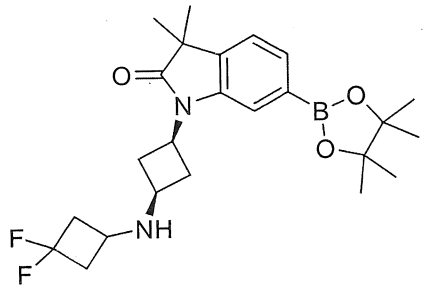
(3R,4R)-3-Metyltetrahydro-2H-pyran-4-amin được sử dụng để điều chế 3,3-dimetyl-1-((1S,3s)-3-(((3R,4R)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on



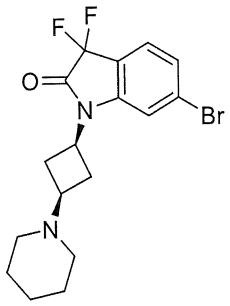
(3S,4R)-3-Metyltetrahydro-2H-pyran-4-amin được sử dụng để điều chế 3,3-dimetyl-1-((1S,3s)-3-(((3S,4R)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on



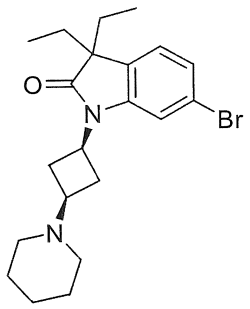
4,4-Difloxyclohexan-1-amin được sử dụng để điều chế 1-((1s,3s)-3-((4,4-difloxyclohexyl)amino)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on



3,3-Difloxyclobutan-1-amin được sử dụng để điều chế 1-((1s,3s)-3-((3,3-difloxyclobutyl)amino)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on

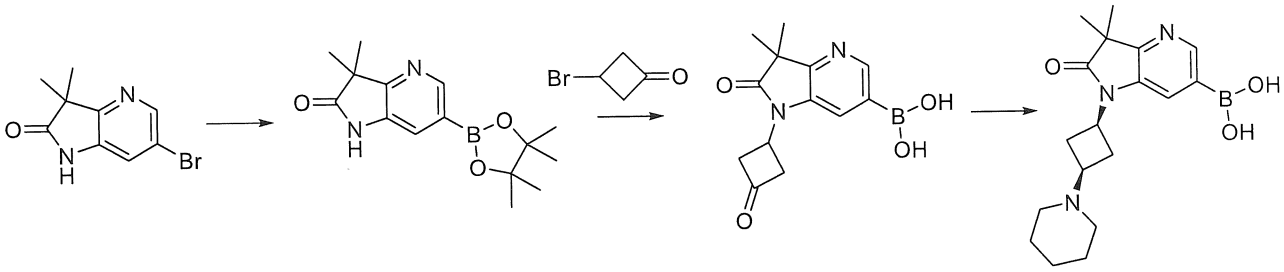


6-Bromo-3,3-diflo-1-(3-oxoxyclobutyl)indolin-2-on được sử dụng thay vì 3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on để tạo ra 6-bromo-3,3-diflo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on

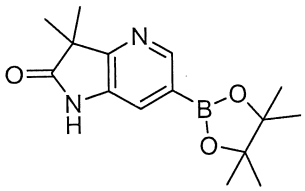


6-Bromo-3,3-dietyl-1-(3-oxoxyclobutyl)indolin-2-on được sử dụng thay vì 3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indo lin-2-on để tạo ra 6-bromo-3,3-dietyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on

Quy trình 7: Điều chế hợp chất có công thức (13) theo sơ đồ phản ứng I

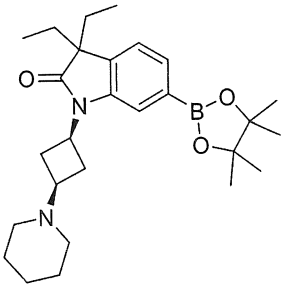


A. Điều chế 3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on



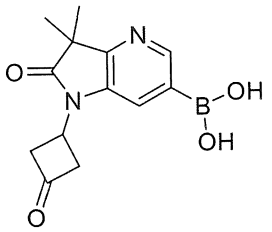
Bổ sung bis(pinacolato)dibo (12,64 g, 49,77 mmol), kali axetat (4,88 g, 49,77 mmol), và Pd(dppf)Cl_2/DCM (1354,92 mg, 1,66 mmol) vào dung dịch khuấy chứa 6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on (4 g, 16,59 mmol) trong dioxan (100 ml). Hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng N_2 trong 5 phút, được bịt kín, và được gia nhiệt ở 100°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, và sau đó được lọc thông qua tấm lọc xelit. Phần lọc được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và sau đó được cô để thu được 3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ 6-bromo-3,3-dietyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on:



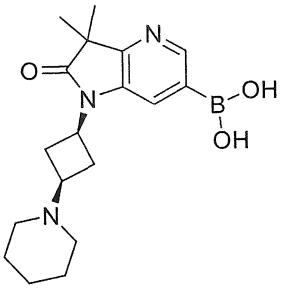
3,3-Dietyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on

B. Điều chế axit (3,3-dimetyl-2-oxo-1-(3-oxoxyclobutyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)boronic



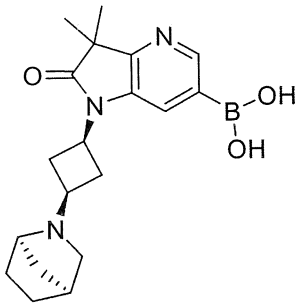
Bổ sung 3-bromoxyclobutanon (1354,15 µl, 15,27 mmol) và K_2CO_3 (2,64 g, 19,09 mmol) vào dung dịch khuấy 3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on (1,1 g, 3,82 mmol) trong NMP (20 ml). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 50°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng và sau đó được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước sau đó bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, sau đó được cô để thu được axit (3,3-dimetyl-2-oxo-1-(3-oxoxyclobutyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)boronic, được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

C. Điều chế axit (3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)boronic



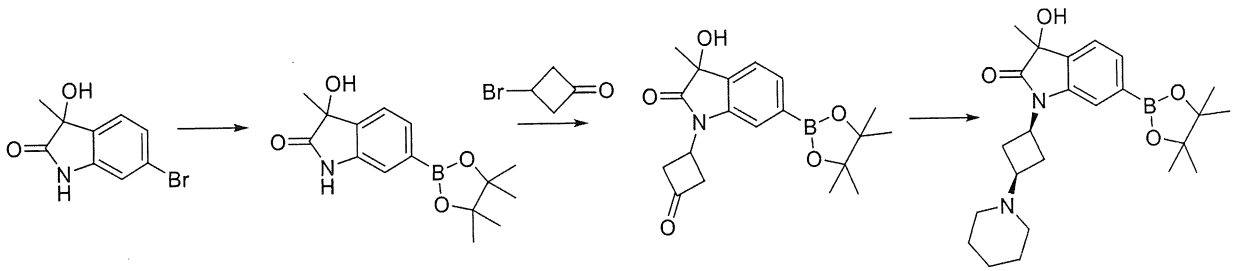
Bổ sung piperidin (1,11 ml, 11,2 mmol), $Na(OAc)_3BH$ (1,78 g, 8,42 mmol), và AcOH (0,97 ml, 16,8 mmol) vào dung dịch khuấy chứa axit (3,3-dimetyl-2-oxo-1-(3-oxoxyclobutyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)boronic (2 g, 5,61 mmol) trong DCE (30 ml) nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 giờ sau đó dừng được bằng $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp nước được chiết bằng DCM và lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, sau đó được cô để thu được axit (3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)boronic, được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ amin được chỉ định bên dưới được sử dụng thay vì piperidin:

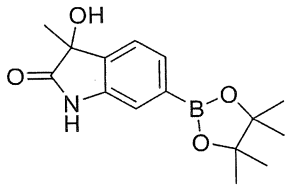


(1R,4S)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan được sử dụng thay vì piperidin để tạo ra axit (1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)boronic

Quy trình 8: Điều chế hợp chất có công thức (13) theo sơ đồ phản ứng I

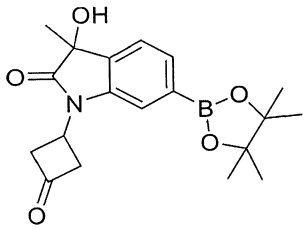


A. Điều chế 3-hydroxy-3-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on



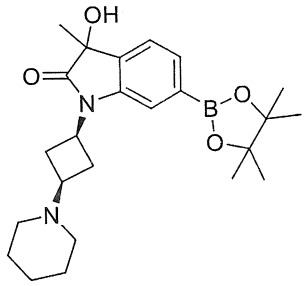
Bổ sung bis(pinacolato)dibo (8,4 g, 33 mmol), kali axetat (3,2 g, 33 mmol), và Pd(dppf)Cl_2-DCM (1,4 g, 1,65 mmol) vào dung dịch khuấy chứa 6-bromo-3-hydroxy-3-metylindolin-2-on (4 g, 16,5 mmol) trong dioxan (80 ml). Khí nitơ được nổi bọt thông qua huyền phù thu được trong 3 phút sau đó gia nhiệt qua đêm ở 90°C. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh lọc được rửa bằng EtOAc sau đó được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế by silica gel chromatography (Hexans/EtOAc) để tạo ra 3-hydroxy-3-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on.

B. Điều chế 3-hydroxy-3-metyl-1-(3-oxoxyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on



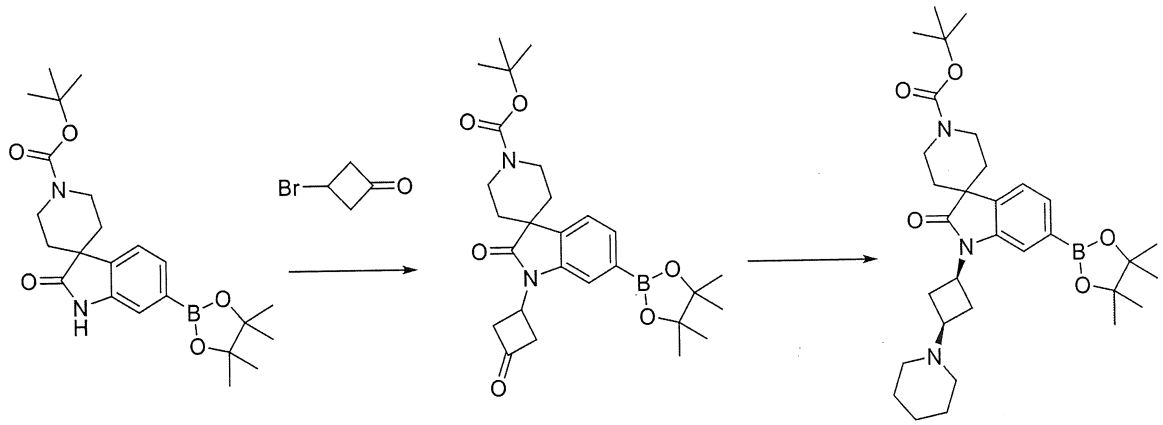
Bổ sung 3-bromoxyclobutanon (5,53 ml, 62,4 mmol) và kali cacbonat (325 mesh, 10,8g, 78 mmol) vào dung dịch khuấy chứa 3-hydroxy-3-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on trong NMP (100 mL). Huyền phù thu được được khuấy ở 50°C qua đêm. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (100 ml) và lớp hữu cơ được rửa bằng nước (100 ml), nước muối (100 ml), được làm khô trên Na_2SO_4, được cô, và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (hexan/EtOAc) để tạo ra 3-hydroxy-3-metyl-1-(3-oxoxyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on.

C. Điều chế 3-hydroxy-3-metyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on

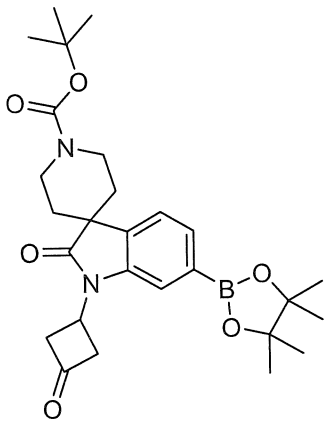


Bổ sung piperidin (1,4 g, 16,8 mmol), axit axetic (1,5 mL, 25,2 mmol), và natri triaxetoxy borohydrua (2,7 g, 12,6 mmol) vào dung dịch chứa 3-hydroxy-3-metyl-1-(3-oxoxyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on (3,0 g, 8,4 mmol) trong dicloetan (60 mL). Sau khi khuấy nhiệt độ phòng trong 5 giờ, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa và được chiết bằng metylen clorua (3 x 200 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng bão hòa $NaHCO_3$, nước muối, được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và được cô trong chân không để thu được 3-hydroxy-3-metyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetra metyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on, được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế.

Quy trình 9: Điều chế hợp chất có công thức (17) được hiển thị trong sơ đồ phản ứng I và IV

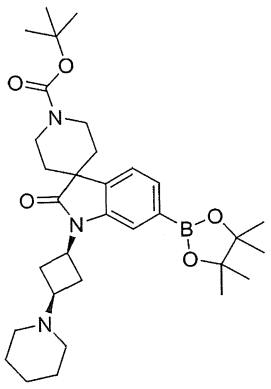


A. Điều chế tert-butyl 2-oxo-1-(3-oxoxyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



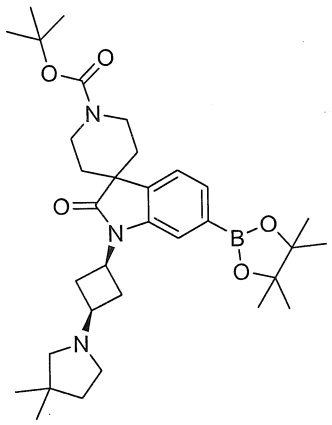
Bổ sung 3-bromoxyclobutanon (0,21 mL, 2,53 mmol) vào hỗn hợp chứa tert-butyl 2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat (0,81 g, 1,89 mmol), có thể được điều chế theo các quy trình kỹ thuật (hợp chất trung gian 7,33 trong WO2015017610 A1, cũng được bộc lộ), và kali cacbonat dạng bột (0,65 g của 325 mesh, 4,73 mmol) trong DMF (7,5 mL). Sau khi hỗn hợp được gia nhiệt đến 50°C trong 1 giờ, hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng và được lọc để loại bỏ kali cacbonat. Phần lọc được pha loãng bằng EtOAc và nước, và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, (Na_2SO_4) làm khô, được lọc, được cô, và được tinh chế thông qua sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách giải hấp gradien (0-100% EtOAc/hexan) để thu được tert-butyl 2-oxo-1-(3-oxoxyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat.

B. Điều chế tert-butyl 2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat

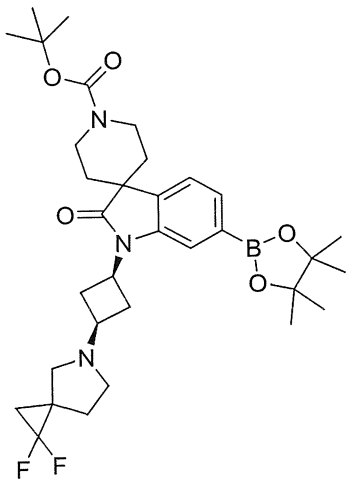


Bổ sung piperidin (0,3 mL, 3,0 mmol), AcOH (0,2 mL, 3,0 mmol), và natri triaxetoxyborohydrua (320 mg, 1,5 mmol) vào hỗn hợp chứa tert-butyl 2-oxo-1-(3-oxoxyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat (0,5 g, 1,0 mmol) trong DCE (10 mL). Sau khi khuấy nhiệt độ phòng trong 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng $NaHCO_3$ bão hòa và DCM và được khuấy mạnh trong 5 phút. Lớp hữu cơ được tách, được làm khô trên Na_2SO_4, và được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được tert-butyl 2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat.

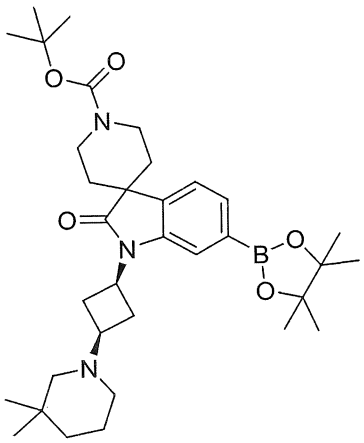
Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ amin được chỉ định bên dưới được sử dụng thay vì piperidin:



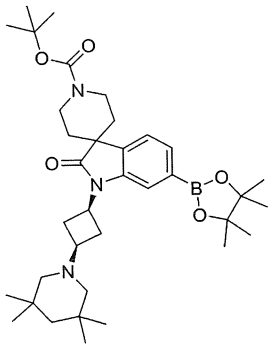
3,3-Dimetylpyrolidin được sử dụng để điều chế tert-butyl 1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



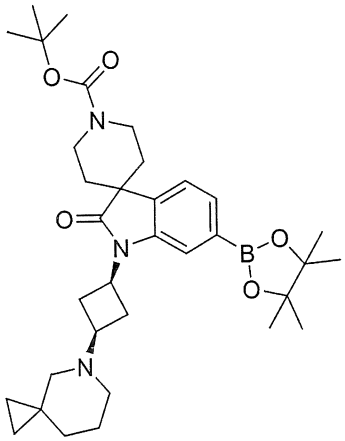
1,1-Diflo-5-azaspiro[2,4]heptan được sử dụng để điều chế tert-butyl 1-((1s,3s)-3-(1,1-diflo-5-azaspiro[2,4]heptan-5-yl)xyclobutyl)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



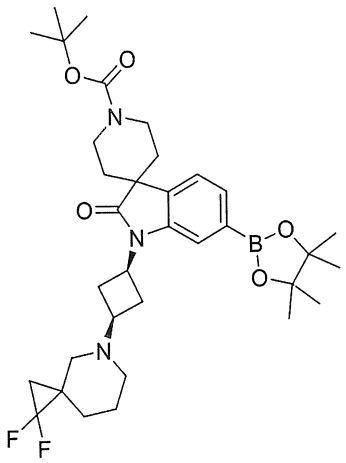
3,3-Dimetylpiperidin được sử dụng để điều chế tert-butyl 1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



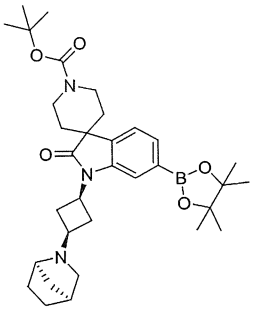
3,3,5,5-Tetrametylpiperidin được sử dụng để điều chế tert-butyl 2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-((1s,3s)-3-(3,3,5,5-tetrametylpiperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



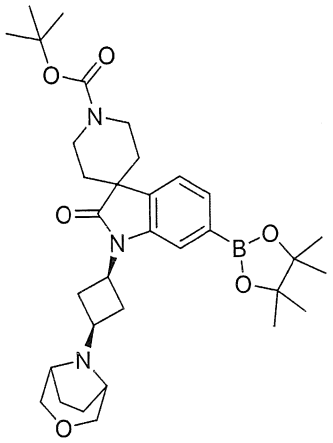
5-Azaspiro[2,5]octan được sử dụng để điều chế tert-butyl 1-((1s,3s)-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



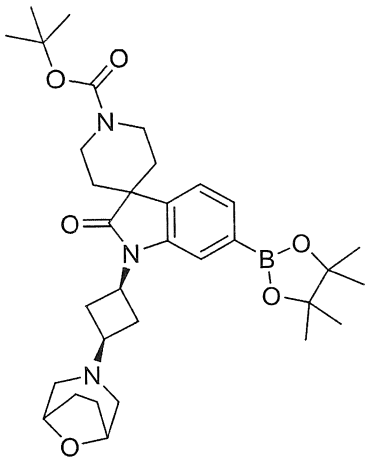
1,1-Diflo-5-azaspiro[2,5]octan được sử dụng để điều chế tert-butyl 1-((1s,3s)-3-(1,1-diflo-5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



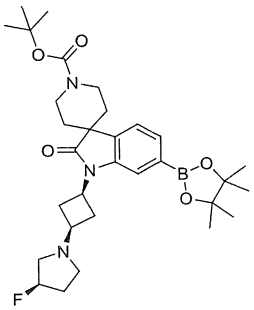
(1R,4S)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan được sử dụng để điều chế tert-butyl 1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)xyclobutyl)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



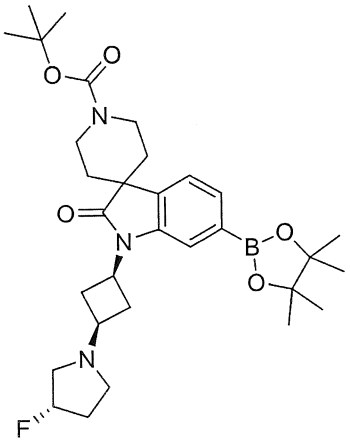
3-Oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan được sử dụng để điều chế tert-butyl 1-((1s,3s)-3-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-yl)xyclobutyl)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



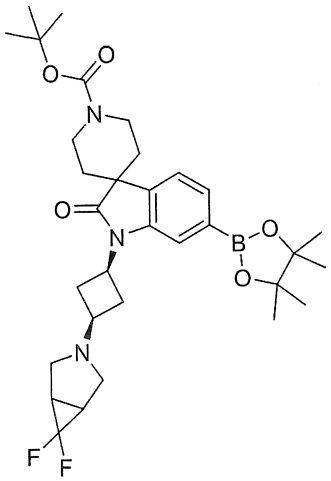
8-Oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan được sử dụng để điều chế tert-butyl 1-((1s,3s)-3-(8-oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)xyclobutyl)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



(R)-3-flopyrolidin được sử dụng để điều chế tert-butyl 1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat

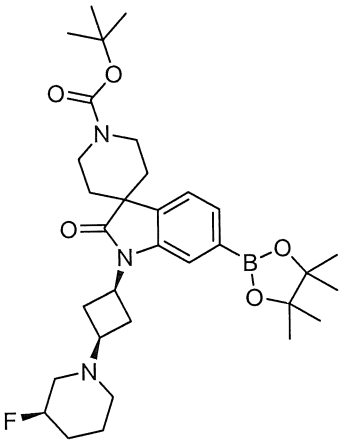


(S)-3-Flopyrolidin được sử dụng để điều chế tert-butyl 1-((1R,3s)-3-((S)-3-flopyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



6,6-Diflo-3-azabixyclo[3,1,0]hexan được sử dụng để điều chế tert-butyl 1-((1s,3s)-3-(6,6-diflo-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-3-yl)xyclobutyl)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat

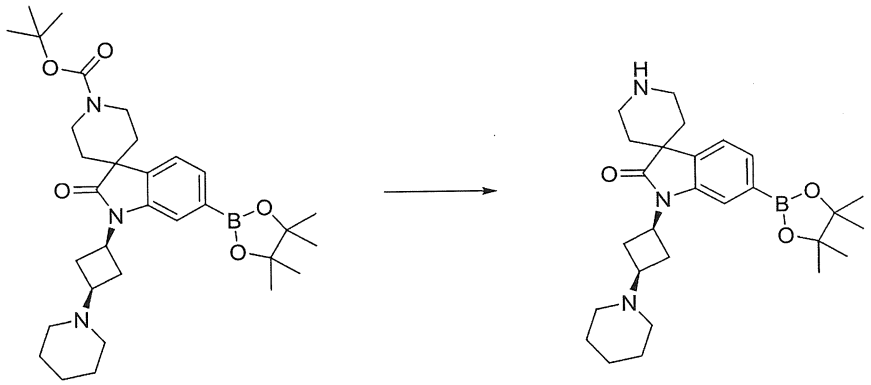
C. Điều chế tert-butyl 1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



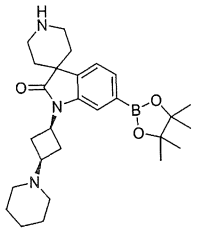
Bổ sung (R)-3-flopiperidin hydroclorua (211 mg, 1,5 mmol), kẽm clorua (103 mg, 0,76 mmol), và natri xyanoborohydrua (95 mg, 1,5 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 2-oxo-1-(3-oxoxyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro [indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat (250 mg, 0,5 mmol) trong MeOH (6 mL). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, phản ứng được pha loãng bằng $NaHCO_3$ bão hòa và DCM và được khuấy mạnh trong 5 phút. Sau đó lớp hữu cơ được tách, được làm khô trên (Na_2SO_4), và được cô để thu được tert-butyl 1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-

yl)xyclobutyl)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat.

Quy trình 10: Điều chế hợp chất có công thức (18) theo sơ đồ phản ứng IV

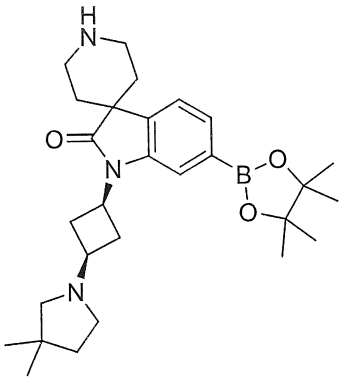


A. Điều chế 1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on

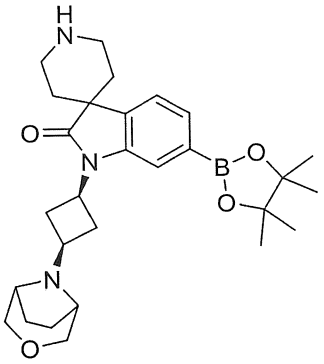


Bổ sung dung dịch axit clohydric 4M (19,07 ml) vào dung dịch chứa tert-butyl 2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat (2,27 g, 4,01 mmol) trong dioxan (20 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, tại điểm LC-MS được chỉ định chuyển đổi hoàn thành. Hỗn hợp được cô và lượng vết của axit được theo dõi trên thiết bị bay hơi quay sử dụng metanol ba lần. Phần cặn được hòa tan trong DCM tối thiểu, và sau đó được phá vụn ra bằng ete và hexan. Phần kết tủa được lọc và được rửa bằng hexan để tạo ra 1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on.

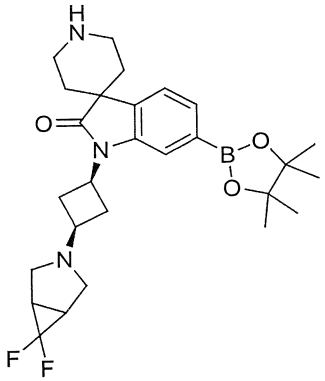
Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ các hợp chất được liệt kê trong quy trình 9 được sử dụng thay vì tert-butyl 2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat:



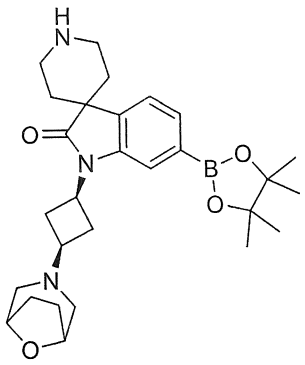
1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on



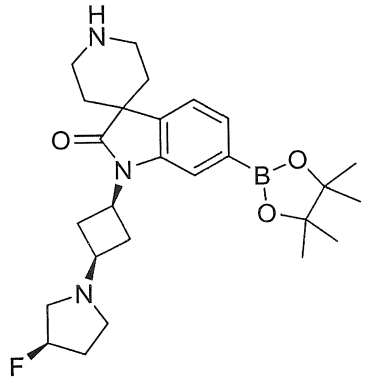
1-((1s,3s)-3-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on



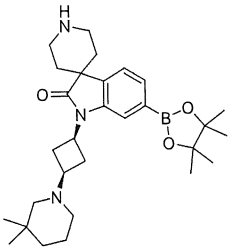
1-((1s,3s)-3-(6,6-diflo-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-3-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on



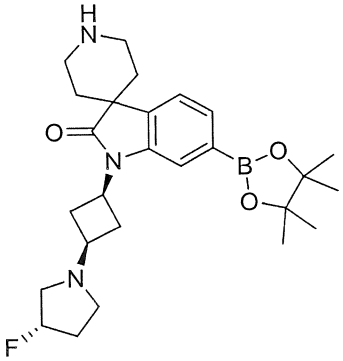
1-((1s,3s)-3-(8-oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on



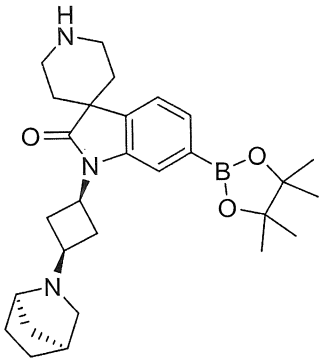
1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on



1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpiperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on

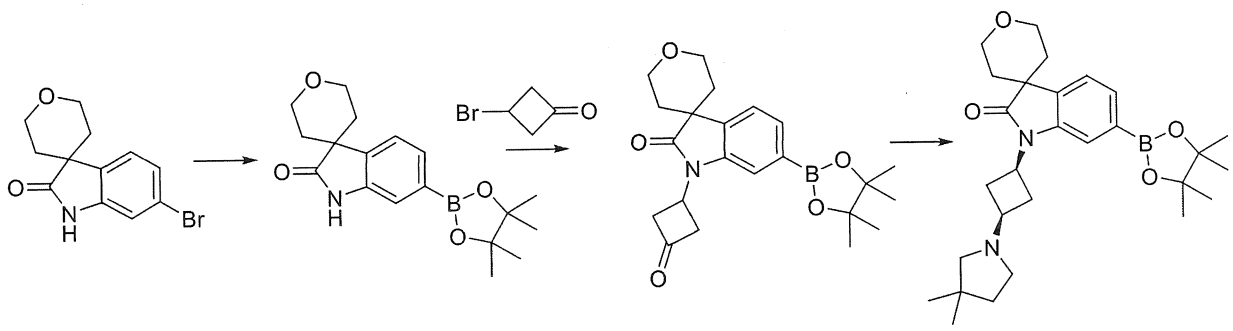


1-((1R,3s)-3-((S)-3-flopyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on

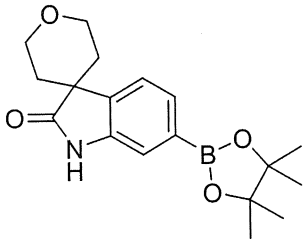


1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on

Quy trình 11: Điều chế hợp chất có công thức (13) theo sơ đồ phản ứng I



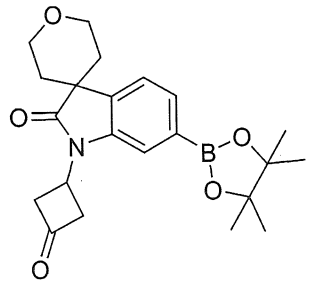
A. Điều chế 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indolin-3,4'-pyran]-2-on



Bổ sung bis(pinacolato)dibo (20,1 g, 24,7 mmol), kali axetat (80,7 g, 822 mmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (20,1 g, 24,7 mmol) vào dung dịch khuấy chứa 6-bromo-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indolin-3,4'-pyran]-2-on (4 g, 16,5 mmol) trong DMSO (1160 ml). Khí nitơ được nổi bọt thông qua huyền phù thu được trong 5 phút và sau đó huyền phù được gia nhiệt ở 90°C trong 6 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô

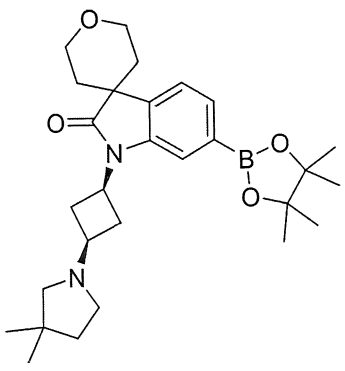
trên (Na_2SO_4), được lọc, được cô, được nghiền thành bột bằng ete dầu mỏ/EtOAc, và được lọc để thu được 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indolin-3,4'-pyran]-2-on.

B. Điều chế 1-(3-oxoxyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indolin-3,4'-pyran]-2-on



Bổ sung kali cacbonat (70,3g, 509 mmol) vào dung dịch khuấy chứa 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indolin-3,4'-pyran]-2-on (67,0 g, 203 mmol) trong DMF (500 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 4 giờ, 3-bromoxyclobutanon (60,6 g, 407 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp. Huyền phù thu được được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc, được cô, và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (Ete dầu mỏ/EtOAc) để tạo ra 1-(3-oxoxyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indolin-3,4'-pyran]-2-on.

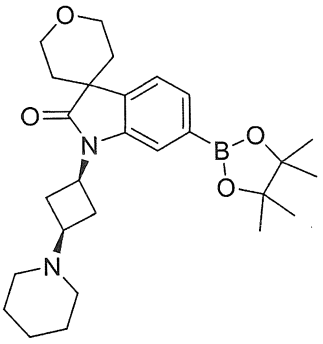
C. Điều chế 1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indolin-3,4'-pyran]-2-on



Bổ sung 3,3-dimetylpyrolidin (1,5 g, 15,1 mmol), axit axetic (1,4 mL, 22,7 mmol), và natri triaxetoxy borohydrua (2,4 g, 11,3 mmol) vào dung dịch chứa 1-(3-oxoxyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indolin-3,4'-pyran]-2-on (3,0 g, 8,4 mmol) trong dicloetan (30 mL). Sau

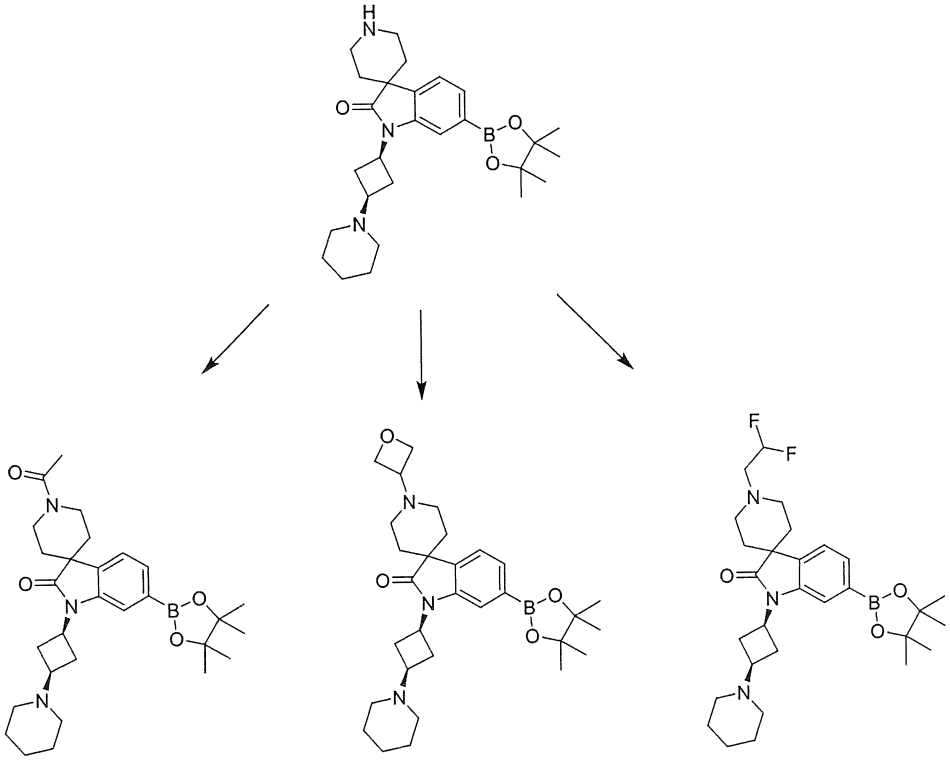
khi khuấy nhiệt độ phòng trong 48 giờ, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa và được chiết bằng metylen clorua. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và được cô trong chân không để thu được 1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indolin-3,4'-pyran]-2-on, được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế.

Hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ piperidin được sử dụng thay vì 3,3-dimetylpyrolidin:

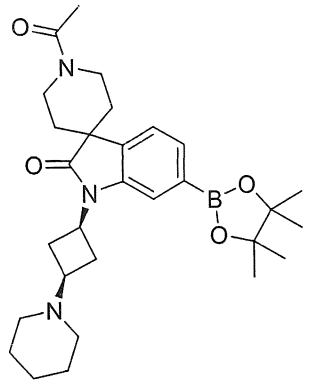


1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indolin-3,4'-pyran]-2-on

Quy trình 12: Điều chế hợp chất có công thức (I-B) theo sơ đồ phản ứng IV

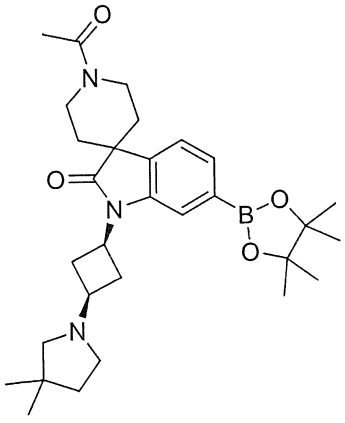


A. Điều chế 1'-axetyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on

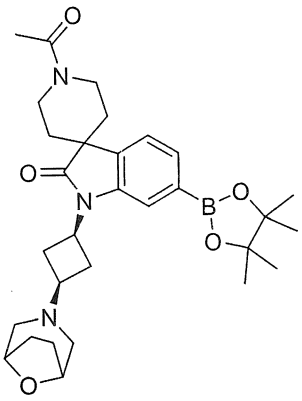


Bổ sung axetic anhydrua (0,55 ml, 5,83 mmol) vào huyền phù chứa 1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on (1810 mg, 3,89 mmol) và trietylamin (5,42 ml, 38,89 mmol) trong diclometan (8 ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó được pha loãng bằng DCM và nước, và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và được cô để tạo ra 1'-axetyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on.

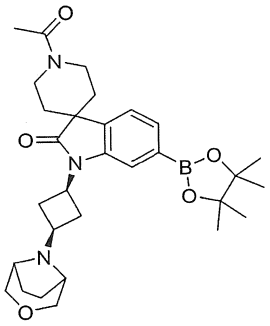
Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ các hợp chất được liệt kê trong quy trình 10 được sử dụng thay vì 1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on.



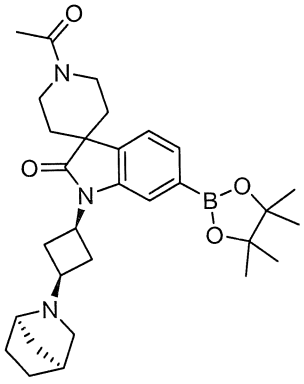
1'-Axetyl-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on



1-((1s,3s)-3-(8-oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)xyclobutyl)-1'-axetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on

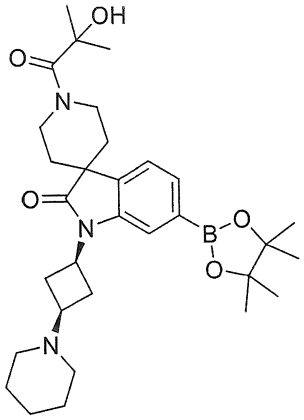


1-((1s,3s)-3-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-yl)xyclobutyl)-1'-axetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on



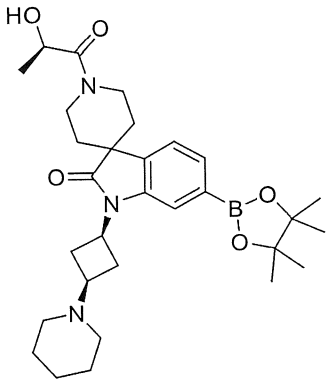
1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)xyclobutyl)-1'-axetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on

B. Điều chế 1'-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on

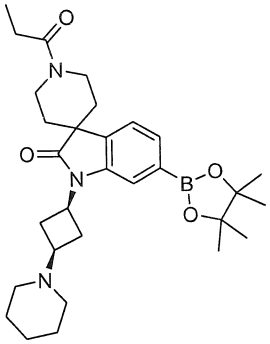


Trong ống nhỏ 20 mL được đặt 1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on (200,0 mg, 0,4 mmol), axit 2-hydroxy-2-metylpropanoic (103,7 mg, 1,0 mmol), HATU (364,6 mg, 1,0 mmol), và N,N-Diisopropyletylamin (0,7 ml, 4,0 mmol) trong ACN (9 ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau đó hỗn hợp được dừng bằng bão hòa $NaHCO_3$ và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên (Na_2SO_4), được cô, và được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế.

Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ axit carboxylic được chỉ định bên dưới được sử dụng thay vì axit 2-hydroxy-2-metylpropanoic:

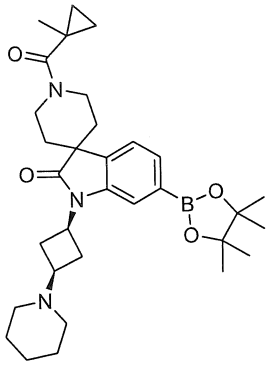


axit (R)-2-hydroxypropanoic được sử dụng để điều chế 1'-((R)-2-hydroxypropanoyl)-1-((1s,3S)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on



Axit propionic được sử dụng để điều chế 1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1'-propionyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on

C. Điều chế 1'-(1-metylxyclopropan-1-cacbonyl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on



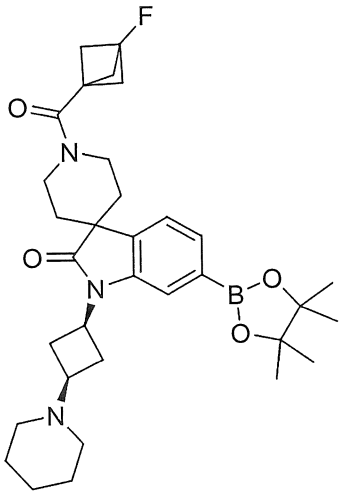
Bổ sung axit 1-metylxyclopropan-1-carboxylic (0,12g, 1,2 mmol), DIEA (1,04 mL, 5,97 mmol) vào huyền phù chứa 1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on (0,3 g, 0,6 mmol) trong DMF (3 mL) sau đó bằng dung dịch 50% chứa propylphosphonic anhydrua (T3P) trong EtOAc, (0,31 mL, 0,53 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Hỗn hợp sau đó được dừng bằng nước và được chiết hai lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên (Na_2SO_4), được cô để thu được 1'-(1-metylxyclopropan-1-cacbonyl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on, được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế.

Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự với (các) cải biến sau đây:

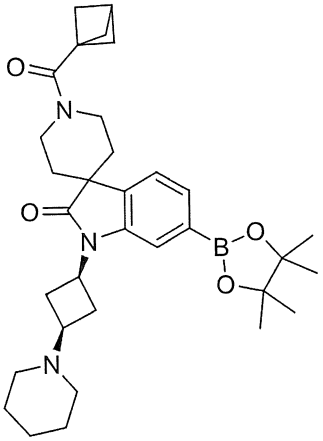
- axit carboxylic được chỉ định bên dưới được sử dụng thay vì axit 1-

metylxyclopropan-1-carboxylic; và/hoặc

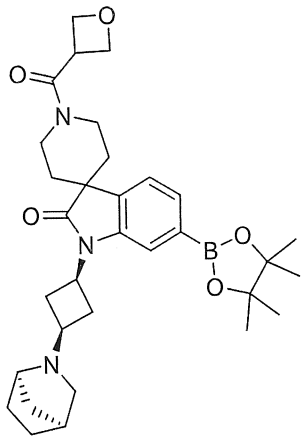
- các hợp chất được liệt kê trong quy trình 10 được sử dụng thay vì 1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on:



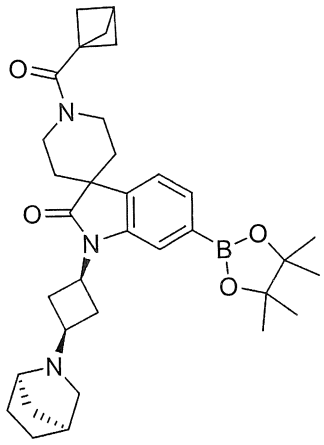
axit 3-flobixyclo[1,1,1]pentan-1-carboxylic được sử dụng để điều chế 1'-(3-flobixyclo[1,1,1]pentan-1-cacbonyl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on



Axit bixyclo[1,1,1]pentan-1-carboxylic được sử dụng để điều chế 1'-(bixyclo[1,1,1]pentan-1-cacbonyl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on

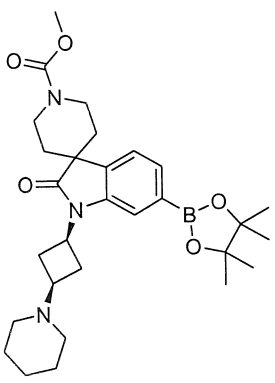


Axit oxetan-3-carboxylic được sử dụng để điều chế 1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)xyclobutyl)-1'-(oxetan-3-cacbonyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on



Axit bixyclo[1,1,1]pentan-1-carboxylic được sử dụng để điều chế 1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)xyclobutyl)-1'-(bixyclo[1,1,1]pentan-1-cacbonyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on

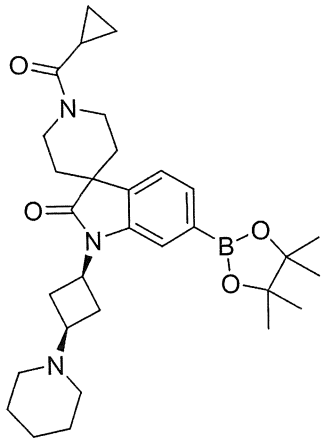
D. Điều chế metyl 2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



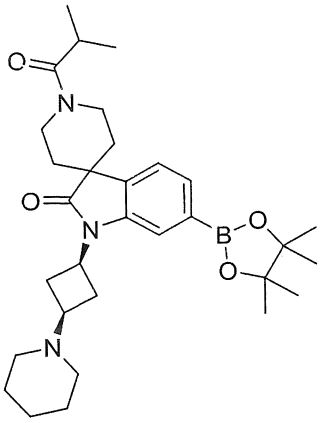
Bổ sung DIEA (1,0 mL, 5,6 mmol) và metyl carbonochloridat (0,1 g, 1,1 mmol) vào huyền phù chứa 1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on (0,3 g, 0,6 mmol) trong DCM (5 mL). Sau khi hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, hỗn hợp được dừng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên (Na_2SO_4), và được cô để thu được metyl 2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế.

Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự với (các) cải biến sau đây:

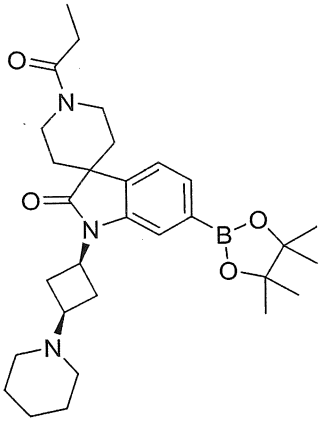
- axit carboxylic clorua được chỉ định bên dưới được sử dụng thay vì metyl carbonochloridat; và/hoặc
- các hợp chất được liệt kê trong quy trình 10 được sử dụng thay vì 1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on:



Xyclopropancacbonyl clorua được sử dụng để điều chế 1'-(xyclopropancacbonyl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on

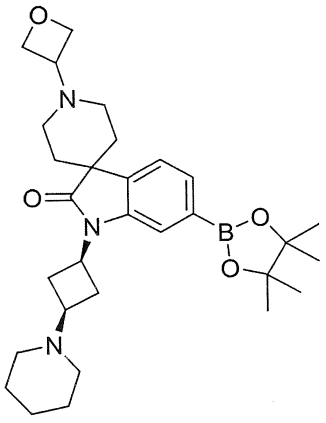


Isobutyryl clorua được sử dụng để điều chế 1'-isobutyryl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on



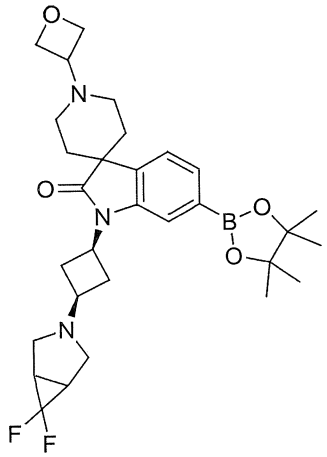
Propionyl clorua được sử dụng để điều chế 1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1'-propionyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on

E. Điều chế 1'-(oxetan-3-yl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on

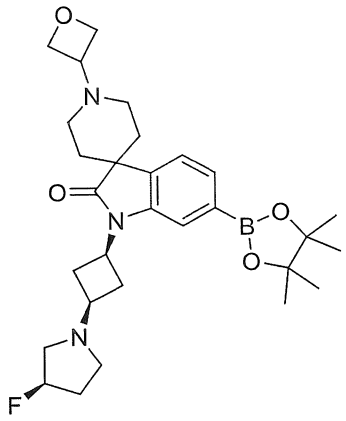


Bổ sung kẽm clorua (570 mg, 4,18 mmol) vào huyền phù chứa 1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on (1,50 g, 2,79 mmol) và 3-oxetanon (0,49 mL, 0,60 g, 8,4 mmol) trong metanol (28 mL), sau đó bằng natri xyanoborohydrua (525 mg, 8,36 mmol). Hỗn hợp được bịt kín và được gia nhiệt đến 40°C bằng cách khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, natri bicacbonat chứa nước bão hòa được bổ sung, và lớp nước được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn thu được được hòa tan trong EtOAc, rửa một lần nữa bằng natri bicacbonat chứa nước bão hòa, được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và được cô trong chân không để tạo ra 1'-(oxetan-3-yl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on, được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế.

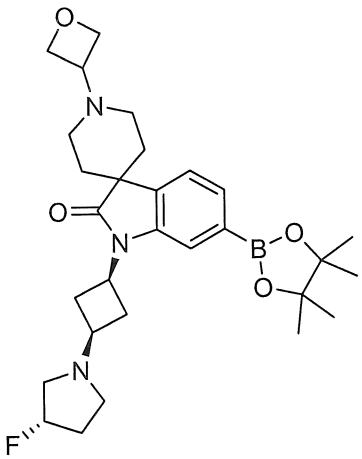
Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ các hợp chất được liệt kê trong quy trình 10 được sử dụng thay vì 1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on.



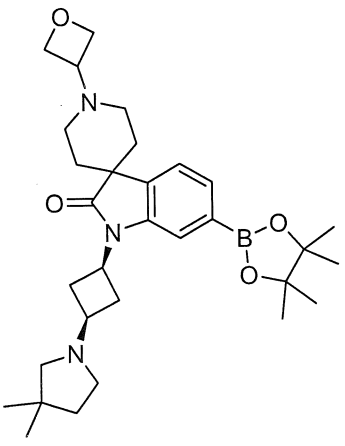
1-((1s,3s)-3-(6,6-diflo-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-3-yl)xyclobutyl)-1'-(oxetan-3-yl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on



1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-1'-(oxetan-3-yl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on



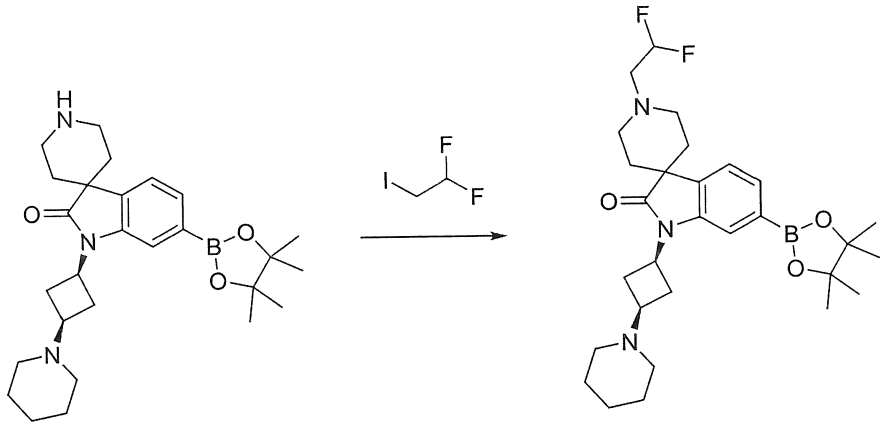
1-((1R,3s)-3-((S)-3-flopyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-1'-(oxetan-3-yl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on



1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-1'-(oxetan-3-yl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on

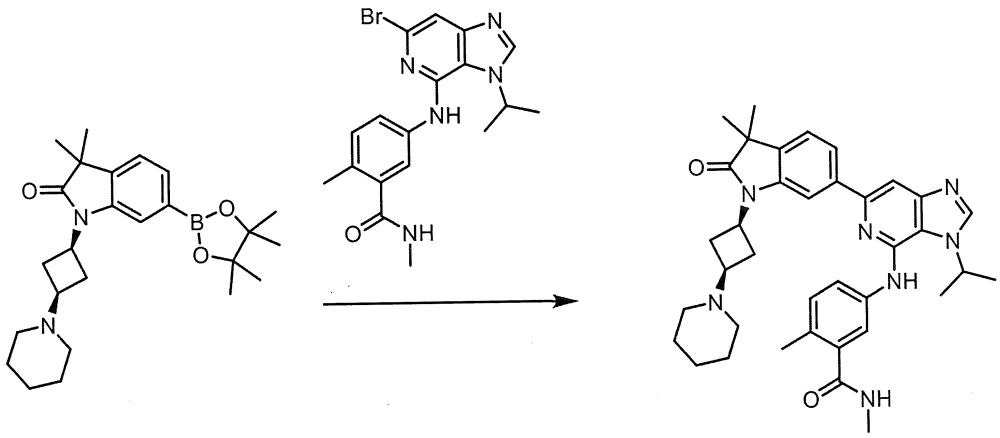
F. Điều chế 1'-(2,2-difloetyl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetra

metyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on

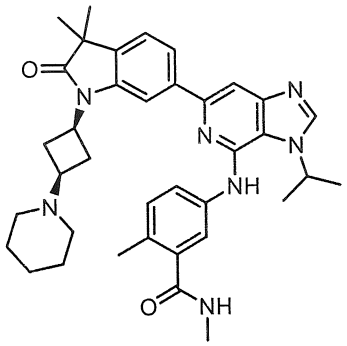


Hỗn hợp chứa 1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on (1,00 g, 1,86 mmol), 1,1-diflo-2-iodoetan (196 µL, 2,23 mmol), và kali cacbonat (1,03 g, 7,43 mmol) trong DMF (1,3 mL) được đặt trong ống được bịt kín và được khuấy ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Sau khi khuấy qua đêm, phản ứng được dừng bằng natri bicacbonat chứa nước bão hòa và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và được cô để tạo ra 1'-(2,2-difloetyl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on.

Quy trình 13: Điều chế hợp chất có công thức I theo sơ đồ phản ứng I



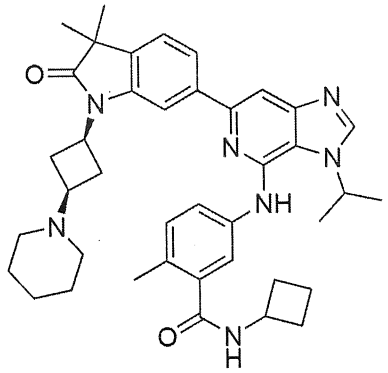
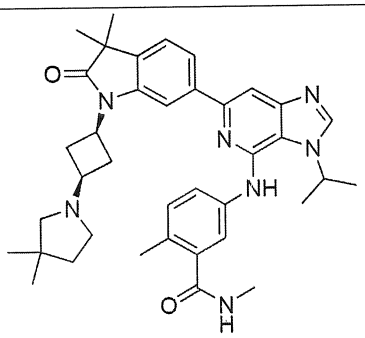
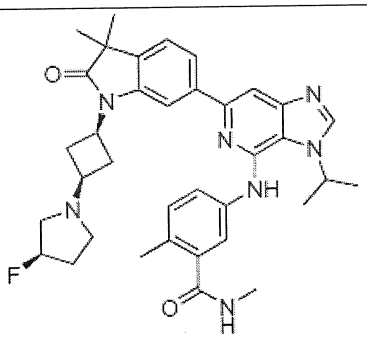
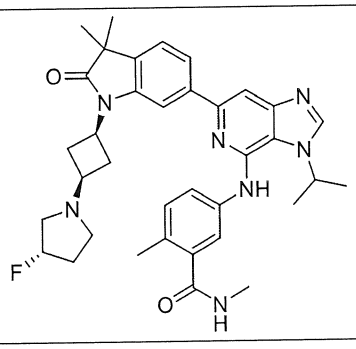
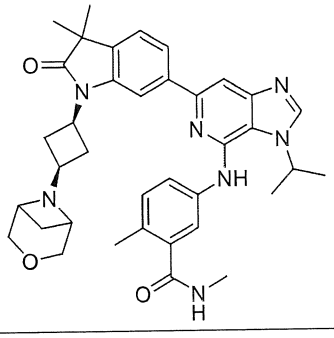
A. Điều chế 5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit (ví dụ 1)

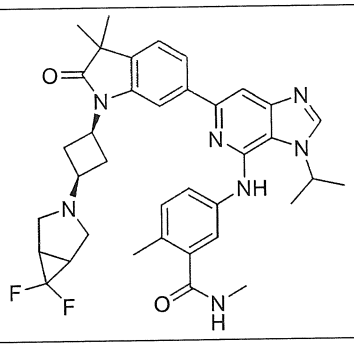
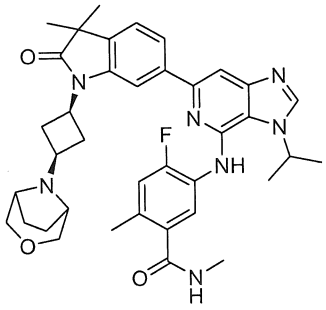
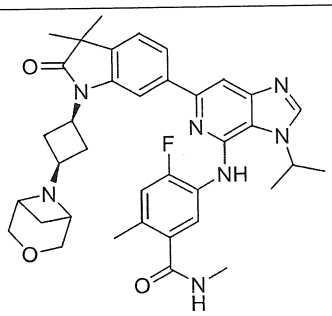
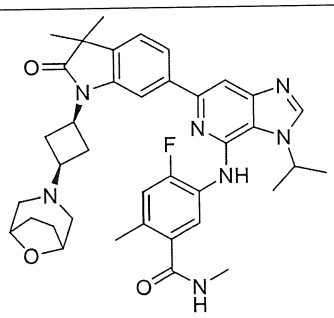
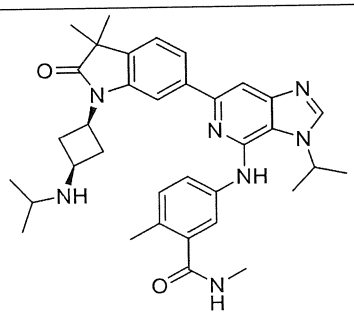


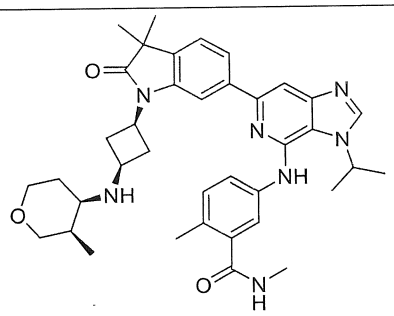
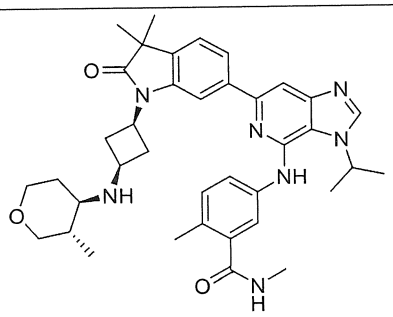
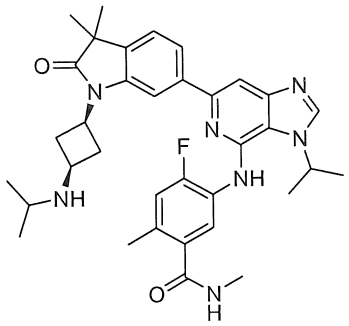
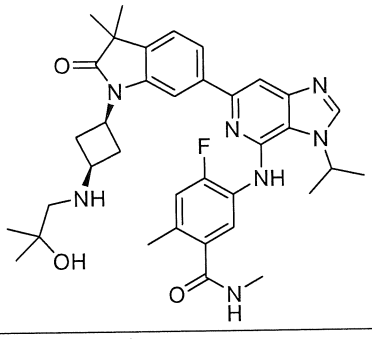
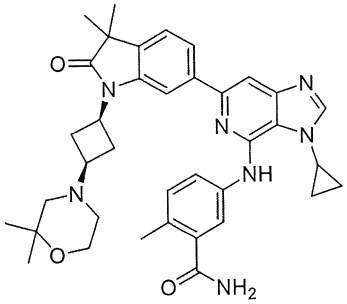
Trong lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng được đặt 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit (50 mg, 0,12 mmol), 3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on (52,75 mg, 0,12 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (10,05 mg, 0,01 mmol), và xesi cacbonat (80,99 mg, 0,25 mmol) trong DME (2 ml)/H_2O (1 ml). Hỗn hợp được đặt trong lò phản ứng vi sóng lò phản ứng và được gia nhiệt ở 125°C trong 25 phút. Sau đó hỗn hợp được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (100% DCM so với 50% MeOH trong DCM) và sắc ký pha đảo để thu được 5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit.

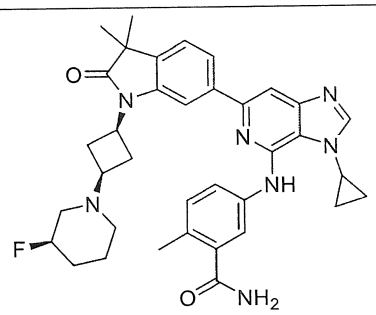
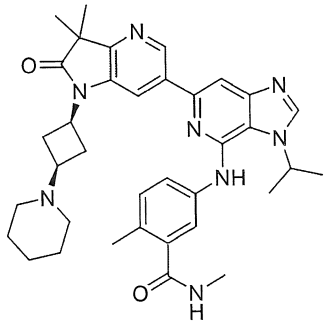
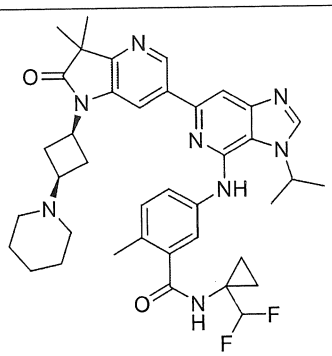
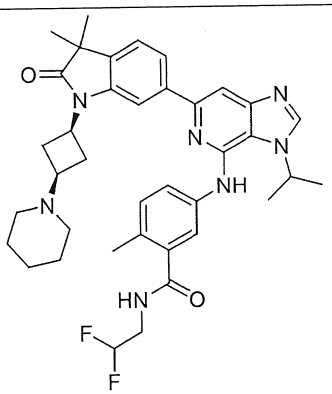
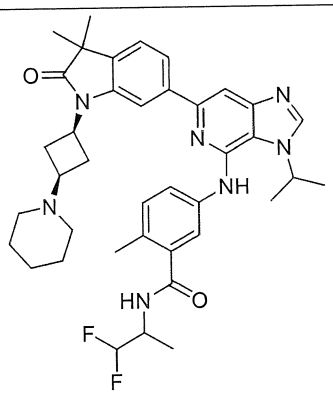
Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự với (các) cải biến sau đây:

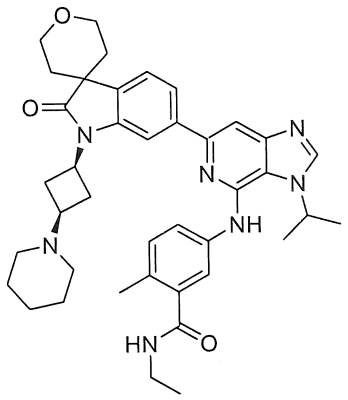
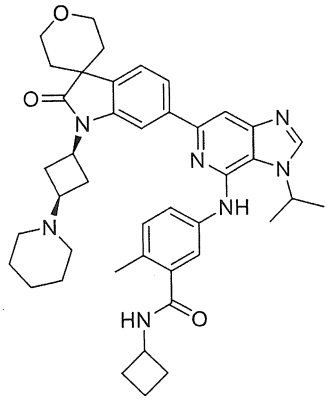
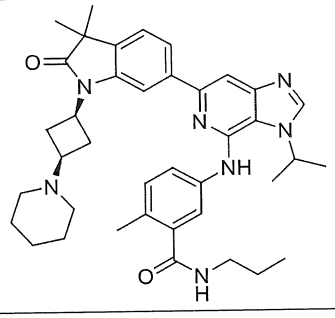
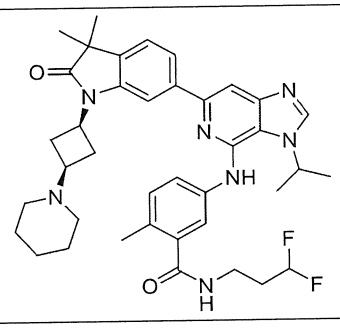
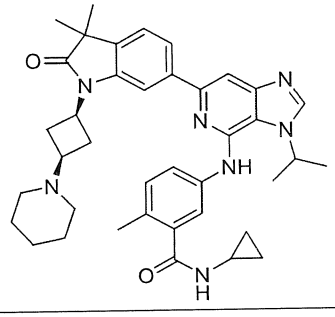
- các hợp chất được liệt kê trong quy trình 3, 4, hoặc 5 được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit; và/hoặc
- các hợp chất được liệt kê trong quy trình 6, 7, 8, 9, 11, 12, 34, hoặc 35 được sử dụng thay vì 3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on:

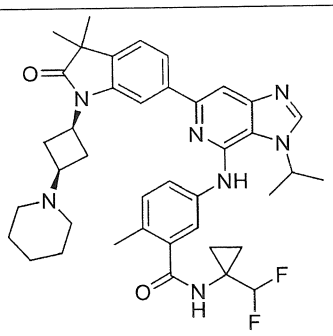
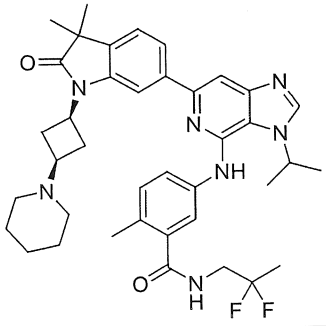
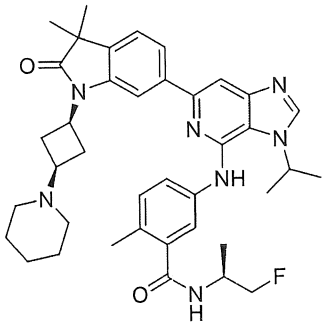
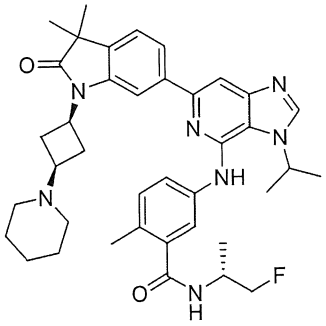
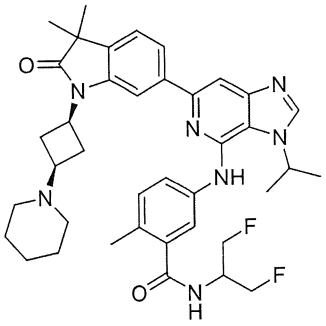
Cấu trúc	Ví dụ #
	2
	3
	4
	5
	6

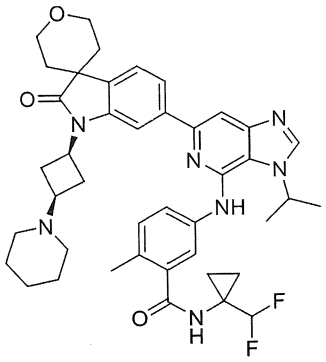
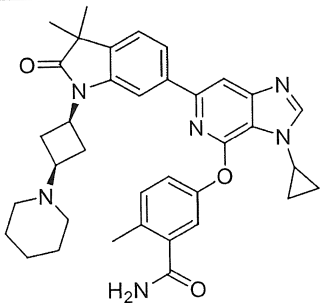
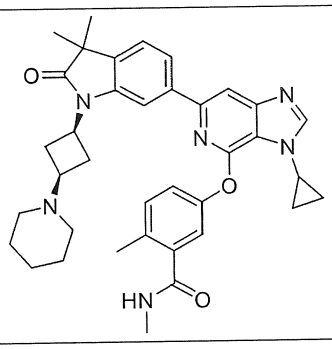
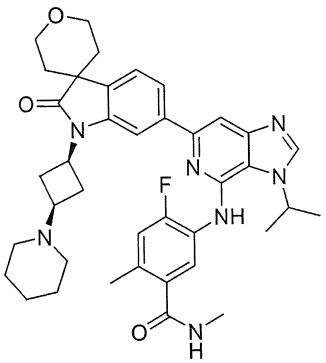
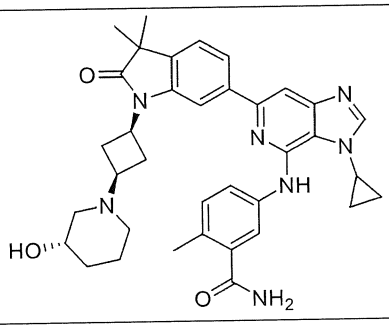
Cấu trúc	Ví dụ #
	7
	8
	9
	10
	11

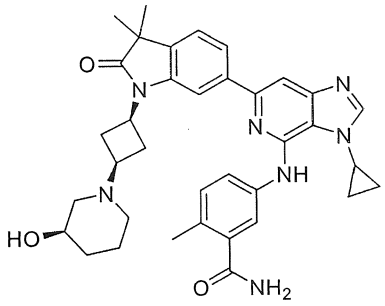
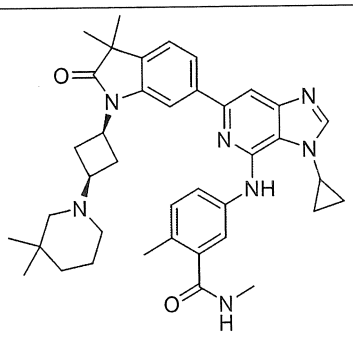
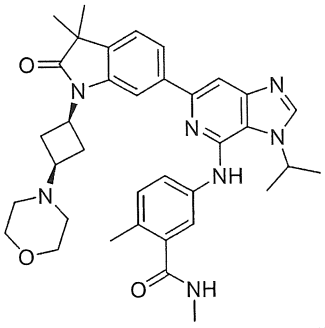
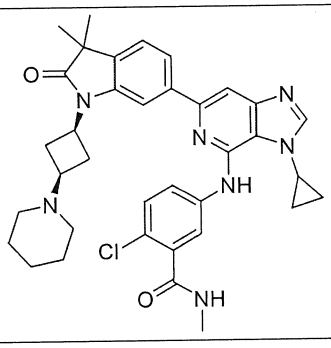
Cấu trúc	Ví dụ #
	12
	13
	14
	15
	16

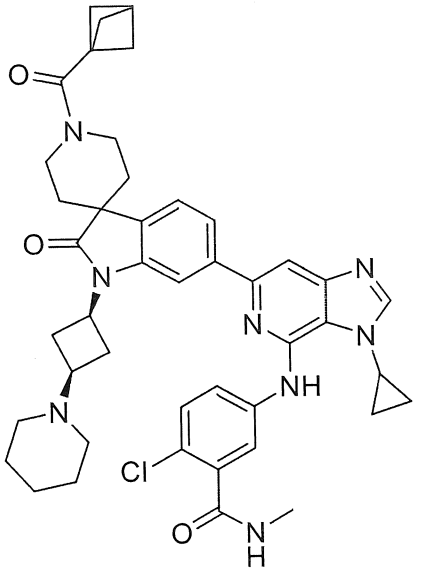
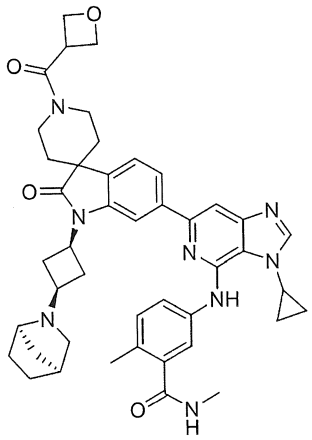
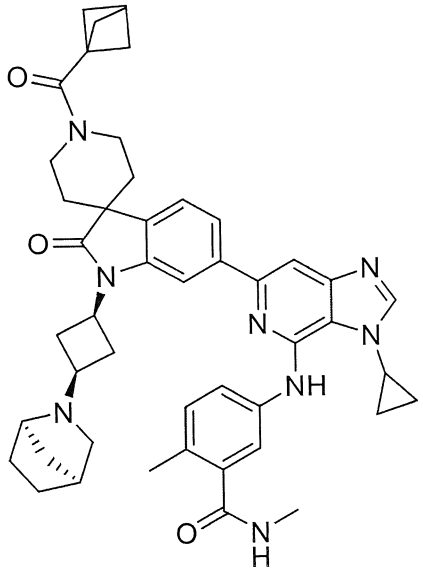
Cấu trúc	Ví dụ #
	17
	18
	19
	20
	21

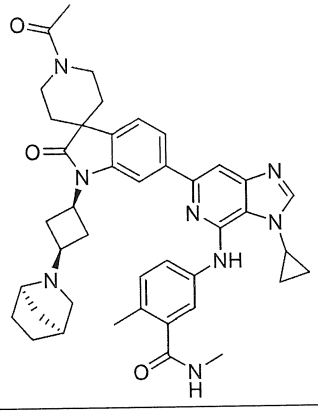
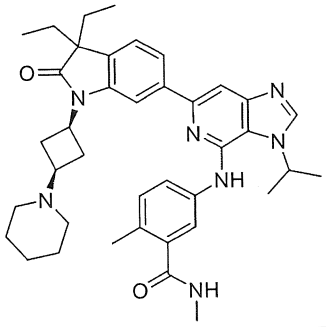
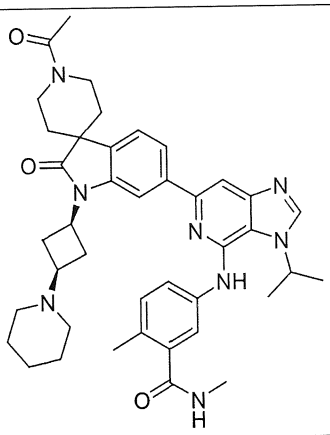
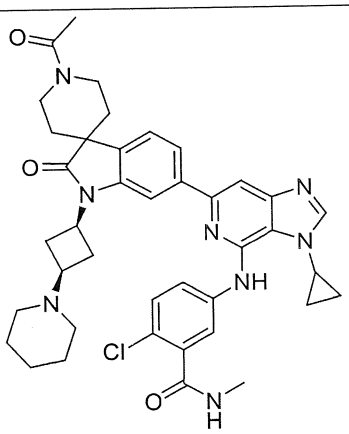
Cấu trúc	Ví dụ #
	22
	23
	24
	25
	26

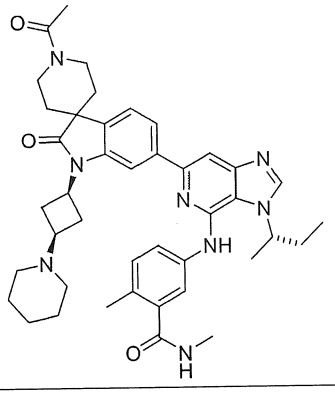
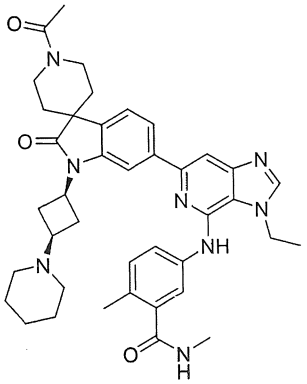
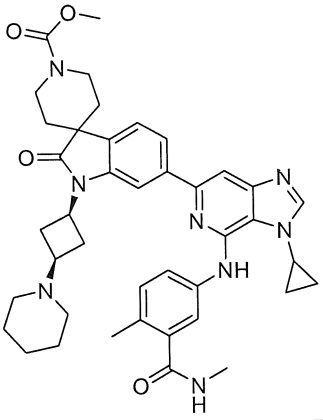
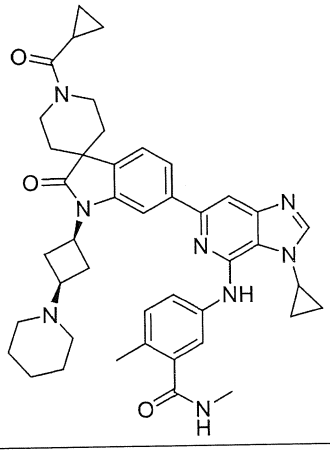
Cấu trúc	Ví dụ #
	27
	28
	29
	30
	31

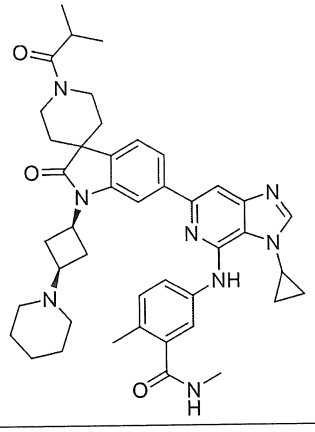
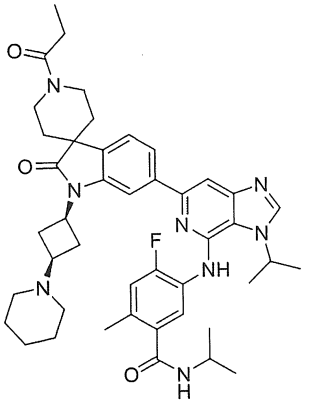
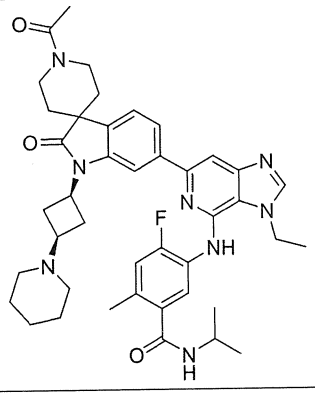
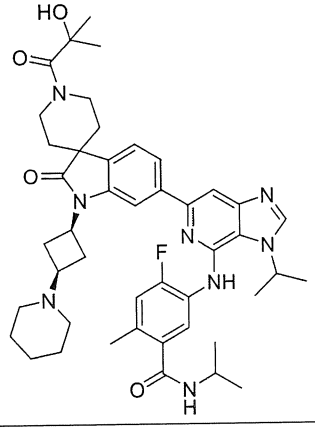
Cấu trúc	Ví dụ #
	32
	33
	34
	35
	36

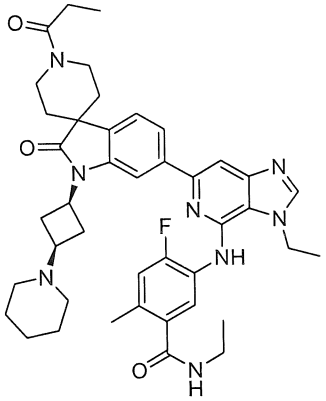
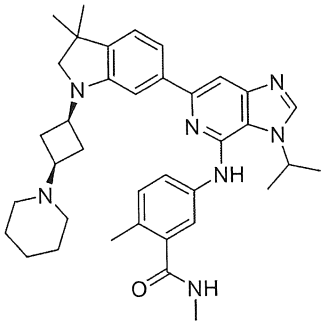
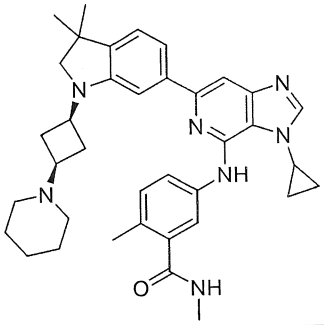
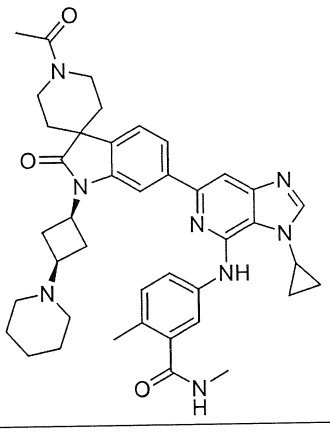
Cấu trúc	Ví dụ #
	37
	38
	39
	40

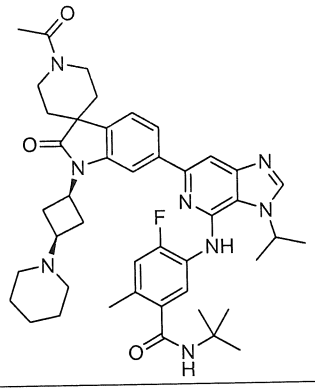
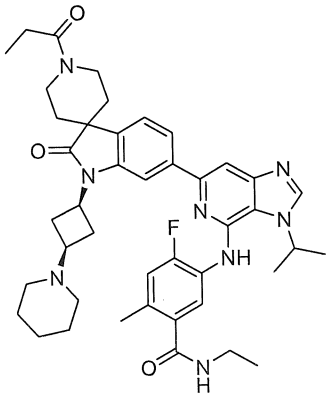
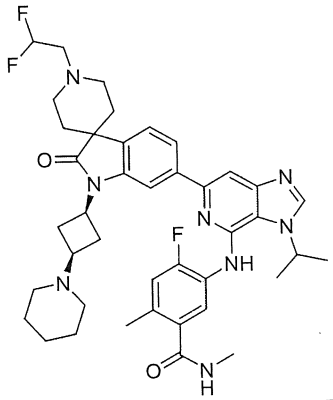
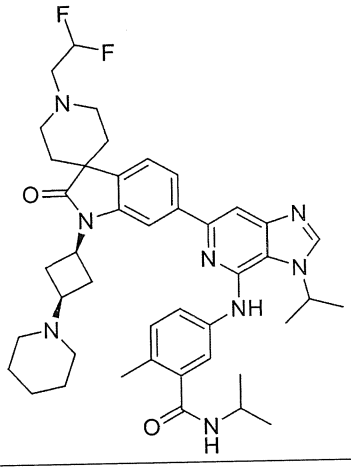
Cấu trúc	Ví dụ #
	41
	42
	43

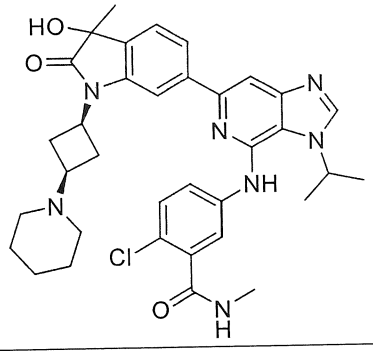
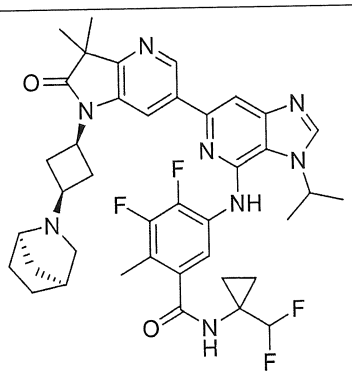
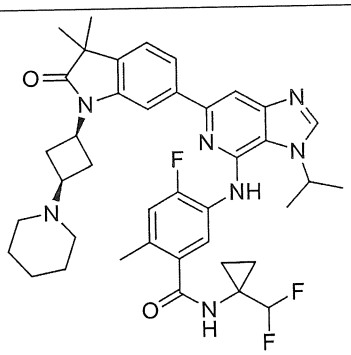
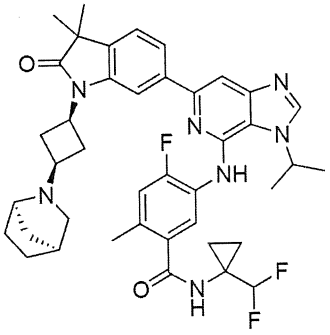
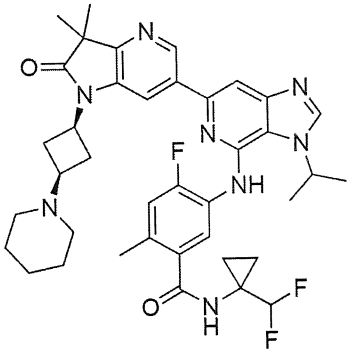
Cấu trúc	Ví dụ #
	44
	45
	46
	47

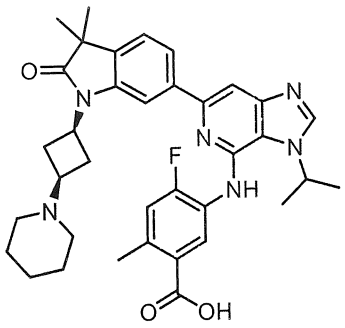
Cấu trúc	Ví dụ #
	48
	49
	50
	51

Cấu trúc	Ví dụ #
	52
	53
	54
	55

Cấu trúc	Ví dụ #
	56
	57
	58
	58a Hỗn hợp chứa dioxan và nước được sử dụng làm dung môi thay vì hỗn hợp chứa DME và nước để tạo ra hợp chất này

Cấu trúc	Ví dụ #
	59 Na_2CO_3 được sử dụng làm bazơ thay vì Cs_2CO_3 để tạo ra hợp chất này
	60 Na_2CO_3 được sử dụng làm bazơ thay vì Cs_2CO_3 để tạo ra hợp chất này
	61 Na_2CO_3 được sử dụng làm bazơ thay vì Cs_2CO_3 để tạo ra hợp chất này
	62 Na_2CO_3 được sử dụng làm bazơ thay vì Cs_2CO_3 để tạo ra hợp chất này

Cấu trúc	Ví dụ #
	63 Na_2CO_3 được sử dụng làm bazơ thay vì Cs_2CO_3 để tạo ra hợp chất này
	64 Na_2CO_3 được sử dụng làm bazơ thay vì Cs_2CO_3 để tạo ra hợp chất này
	65
	66
	67

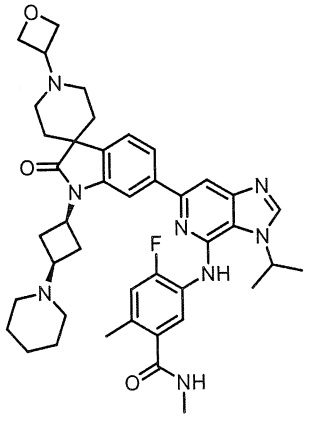


Axit 5-((6-Bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-2-metyl benzoic được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit để tạo ra axit 5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-2-metylbenzoic.

B. Điều chế 2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflobenzamit (ví dụ 244)

2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit.

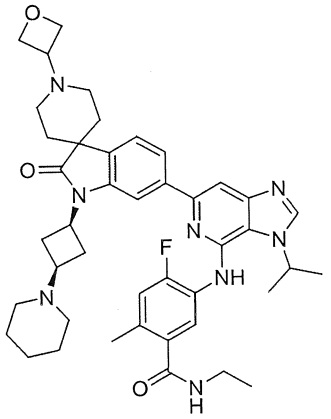
C. Điều chế 6-(4-((3-flopyridin-4-yl)amino)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(4-hydroxy-3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-1'-(oxetan-3-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on (ví dụ 68)

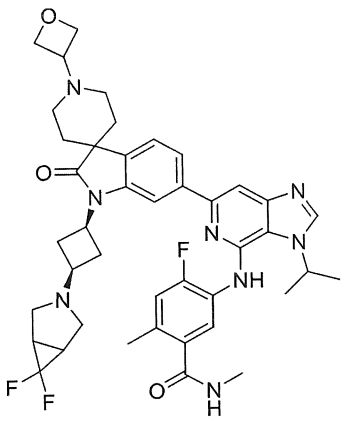
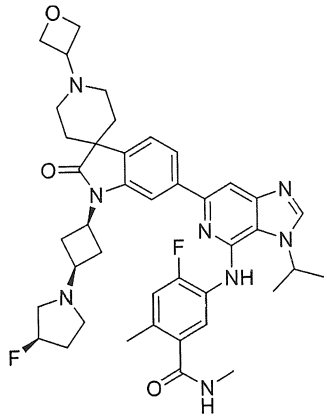
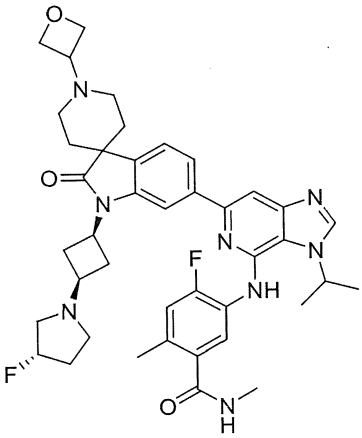
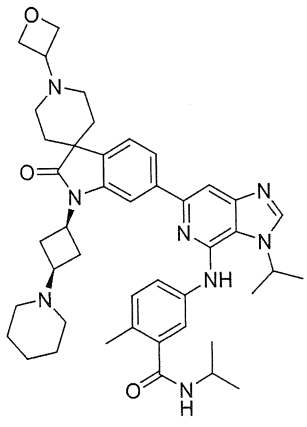


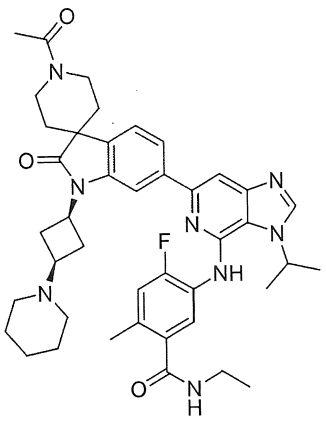
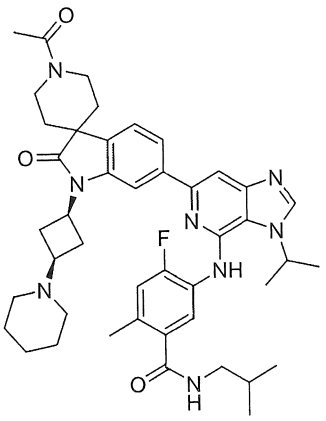
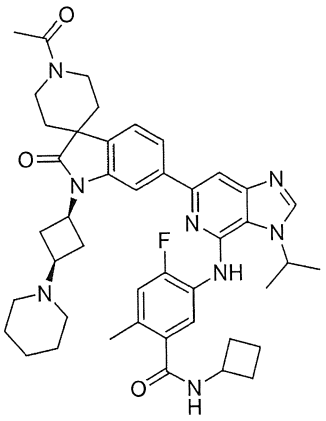
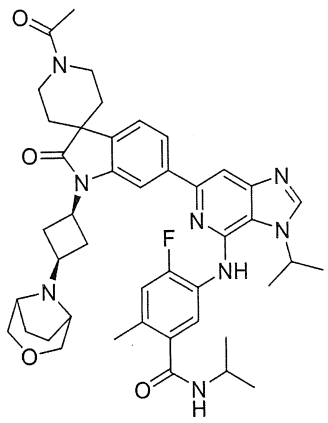
Trong lọ nhỏ nhấp nháy được đặt 1'-(oxetan-3-yl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on (78 mg, 0,15 mmol), 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-N,2-dimetylbenzamit (82 mg, 0,195 mmol, 1,3 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (17 mg, 0,015 mmol, 0,1 eq), trong DME (0,6 mL), và Na_2CO_3 (0,3 mL, 0,6 mmol, 4,0 eq, 2,0 M trong nước). Hỗn hợp được phun bằng nitơ và được bịt kín, và được khuấy qua đêm tại 100°C. Sau đó, hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng và được dừng bằng K_2CO_3 1M. Hỗn hợp được chiết bằng DCM/MeOH, được lọc qua xelit, và được cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên combiflash (12 g cột vàng, DCM so với 15% MeOH trong DCM so với 50% đến 100% MeOH), sau đó HPLC pha đảo được thực hiện để tạo ra 6-(4-((3-flopyridin-4-yl)amino)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(4-hydroxy-3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-1'-(oxetan-3-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on.

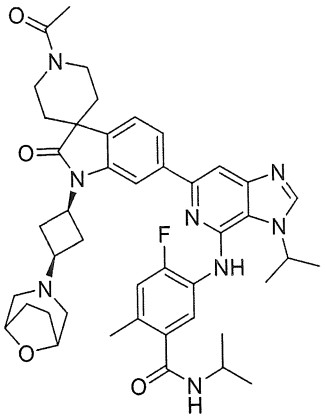
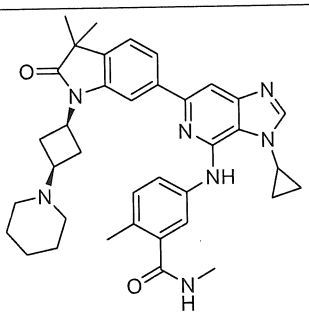
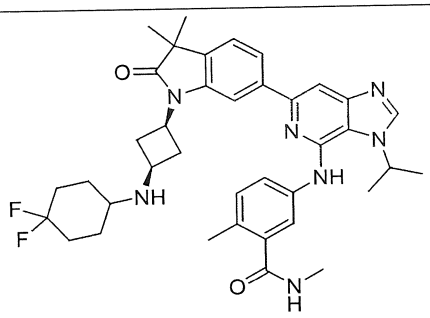
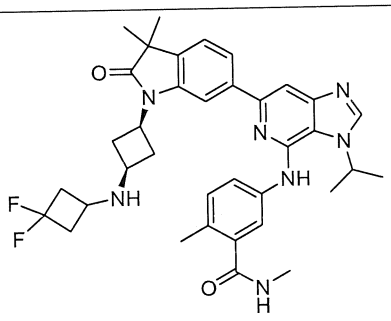
Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự với (các) cải biến sau đây:

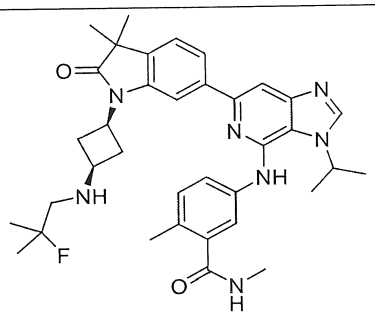
- các hợp chất được liệt kê trong quy trình 3, 4, hoặc 5 được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-N,2-dimetylbenzamit
- các hợp chất được liệt kê trong quy trình 6 hoặc 12 được sử dụng thay vì 1'-(oxetan-3-yl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on:

Cấu trúc	Ví dụ #
	69

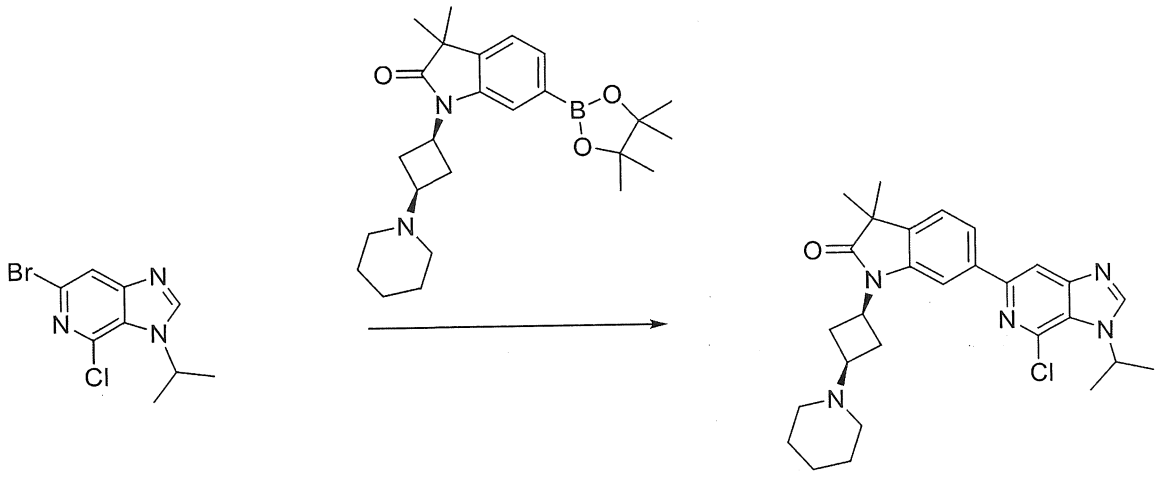
Cấu trúc	Ví dụ #
	70
	71
	72
	73

Cấu trúc	Ví dụ #
	74
	75
	76
	77

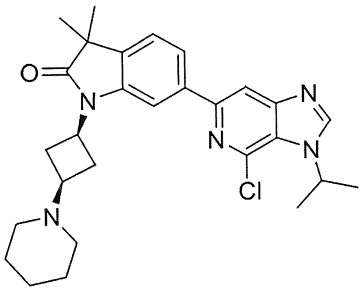
Cấu trúc	Ví dụ #
	78
	79
	80 Hỗn hợp chứa DMAc và nước được sử dụng làm dung môi và K_3PO_4 làm bazơ thay vì hỗn hợp chứa DME và nước và Na_2CO_3, tương ứng, để tạo ra hợp chất này
	81 Hỗn hợp chứa DMAc và nước được sử dụng làm dung môi và K_3PO_4 làm bazơ thay vì hỗn hợp chứa DME và nước và Na_2CO_3, tương ứng, để tạo ra hợp chất này

Cấu trúc	Ví dụ #
	82 Hỗn hợp chứa DMAc và nước được sử dụng làm dung môi và K_3PO_4 làm bazơ thay vì hỗn hợp chứa DME và nước và Na_2CO_3, tương ứng, để tạo ra hợp chất này

Quy trình 14: Điều chế hợp chất có công thức (14) theo sơ đồ phản ứng II



A. Điều chế 6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on

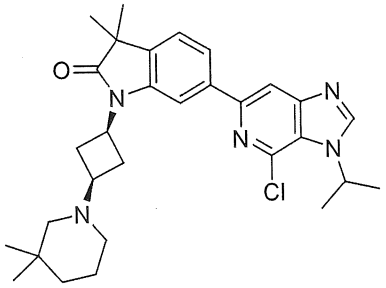


Bổ sung 6-bromo-4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin (0,97 g, 3,53 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (55 mg, 0,047 mmol), và Na_2CO_3 2M (1,77 ml, 3,53 mmol) vào dung dịch chứa 3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on (1,0 g, 0,305 mmol) trong DME (100 ml). Hỗn hợp thu được được loại khí bằng cách tạo bọt khí argon qua trong 3 phút và sau đó bình phản ứng được bịt kín. Sau khi gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh sau đó được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước,

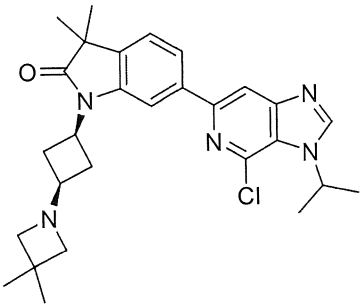
nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được cô, và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (DCM/MeOH 50%) để tạo ra 6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on.

Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự với (các) cải biến sau đây:

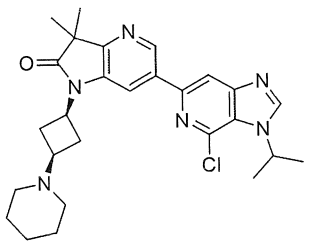
- các hợp chất được liệt kê trong quy trình 1 được sử dụng thay vì 6-bromo-4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin; và/hoặc
- các hợp chất được liệt kê trong quy trình 6, 7, 9, 11, hoặc 36 được sử dụng thay vì 3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on; và/hoặc
- Cs_2CO_3 được sử dụng làm bazơ cho các hợp chất được chỉ định bên dưới:



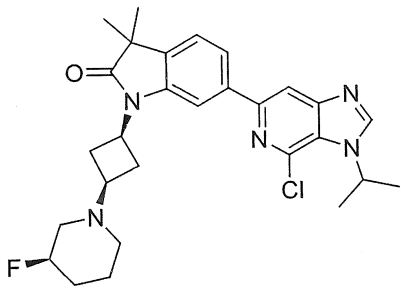
6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpiperidin-1-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetylindolin-2-on



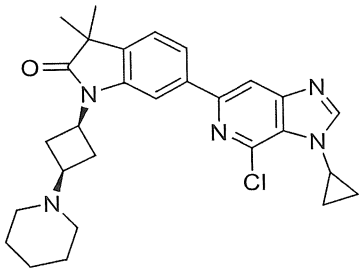
6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylazetidin-1-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetylindolin-2-on



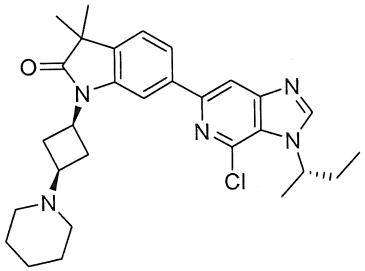
6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on



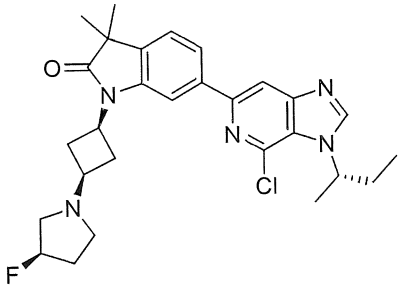
6-(4-Clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetylindolin-2-on



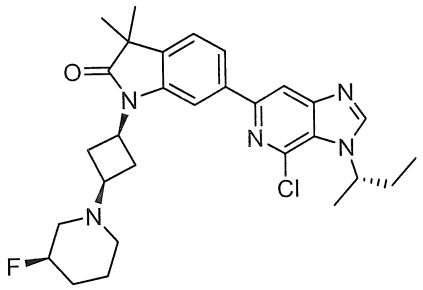
Cs_2CO_3 2M được sử dụng làm bazơ thay vì Na_2CO_3 2M để tạo ra 6-(4-clo-3-xyclopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on



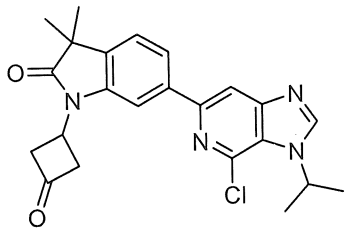
Cs_2CO_3 2M được sử dụng làm bazơ thay vì Na_2CO_3 2M để tạo ra 6-(3-((S)-sec-butyl)-4-clo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetyl-1-((1s,3R)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on



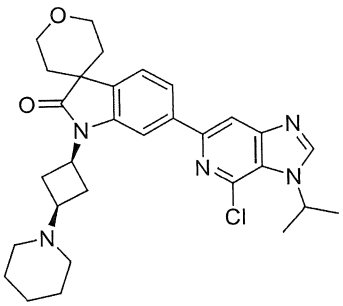
6-(3-((S)-sec-butyl)-4-clo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1S,3R)-3-((R)-3-flopyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetylindolin-2-on



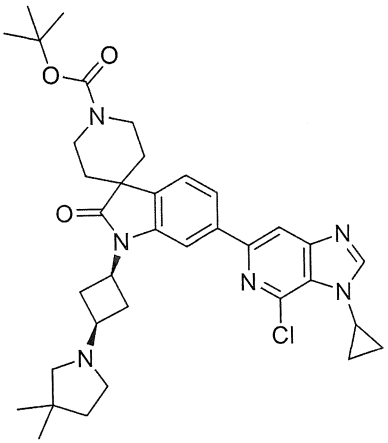
6-(3-((S)-sec-Butyl)-4-clo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1S,3R)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetylindolin-2-on



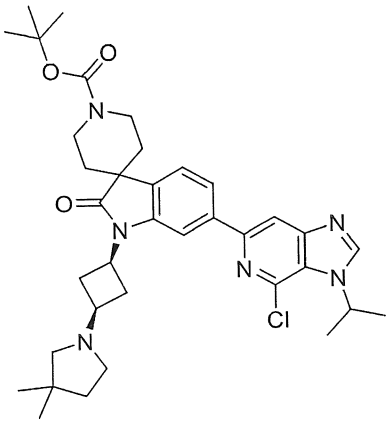
6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)indolin-2-on



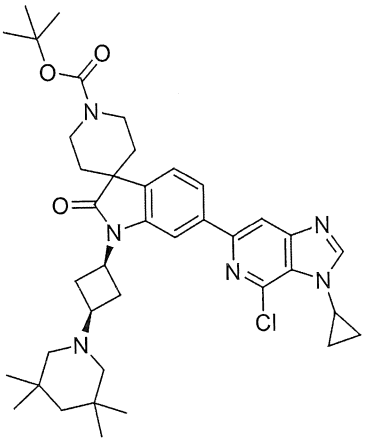
6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indolin-3,4'-pyran]-2-on



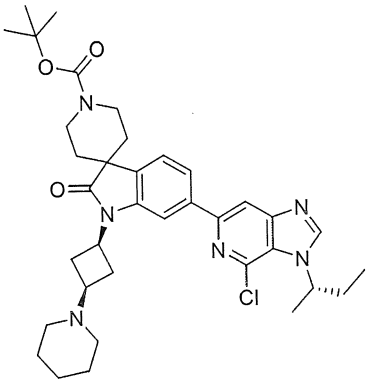
tert-butyl 6-(4-clo-3-xyclopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



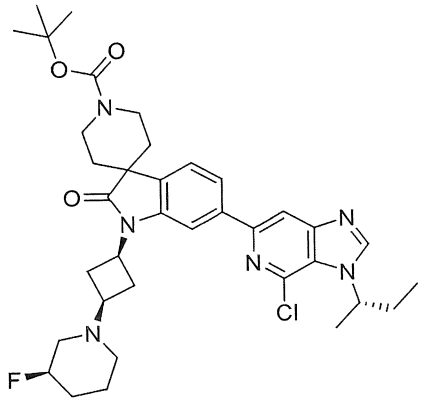
tert-butyl 6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



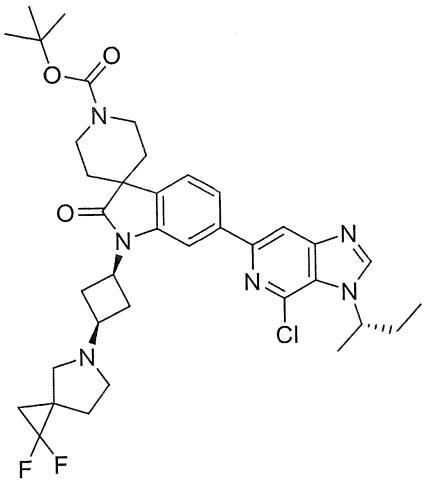
tert-butyl 6-(4-clo-3-xyclopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(3,3,5,5-tetrametylpiperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



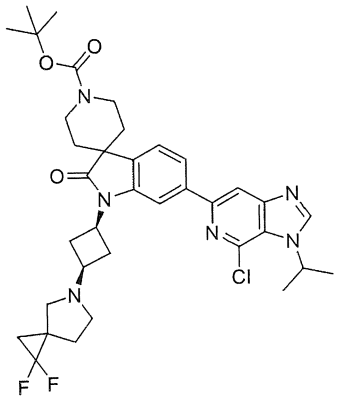
tert-butyl 6-(3-((S)-sec-butyl)-4-clo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-oxo-1-((1s,3R)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



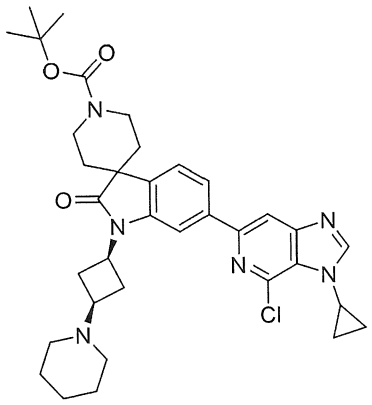
tert-butyl 6-(3-((S)-sec-butyl)-4-clo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1S,3R)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



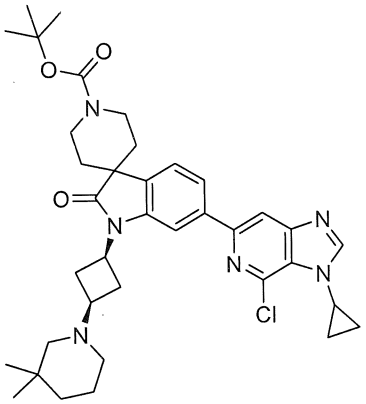
tert-butyl 6-(3-((S)-sec-butyl)-4-clo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3R)-3-(1,1-diflo-5-azaspiro[2,4]heptan-5-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



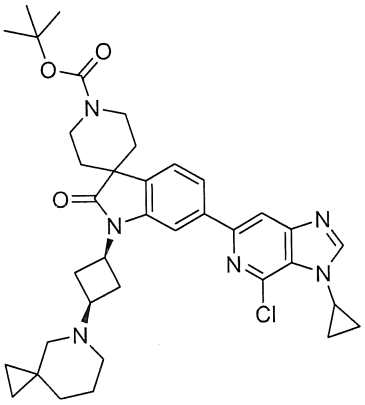
tert-butyl 6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(1,1-diflo-5-azaspiro[2,4]heptan-5-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



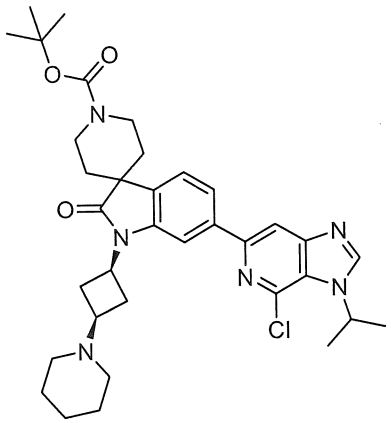
tert-butyl 6-(4-clo-3-xyclopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



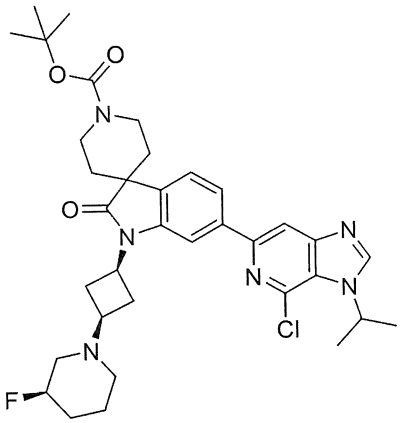
tert-butyl 6-(4-clo-3-xyclopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



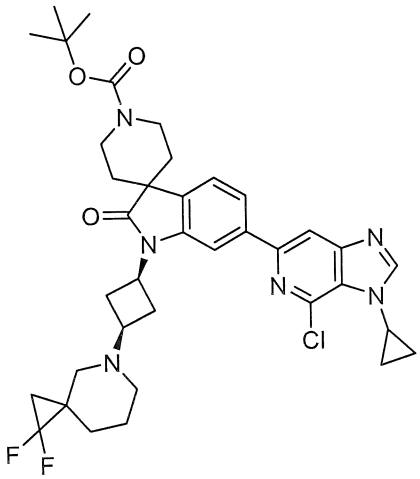
tert-butyl 1-((1s,3s)-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-6-(4-clo-3-xyclo propyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



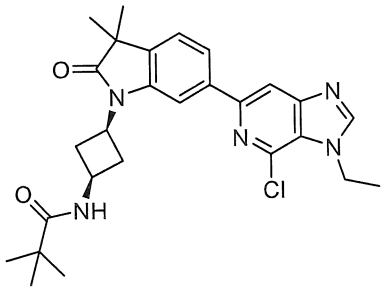
Cs_2CO_3 2M được sử dụng làm bazơ thay vì Na_2CO_3 2M để tạo ra tert-butyl 6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



tert-butyl 6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat

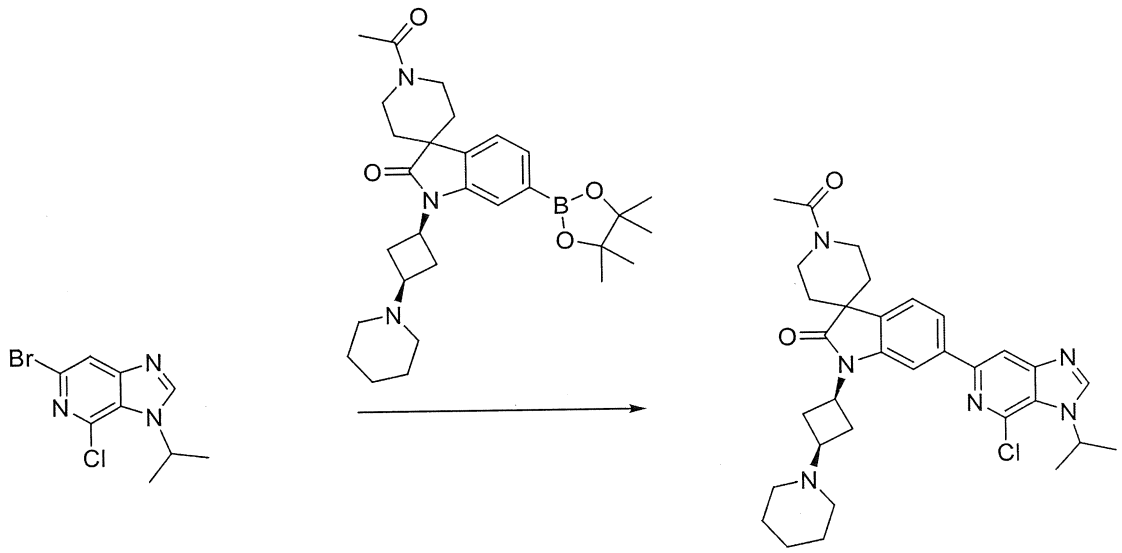


tert-butyl 6-(4-clo-3-xyclopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(1,1-diflo-5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat

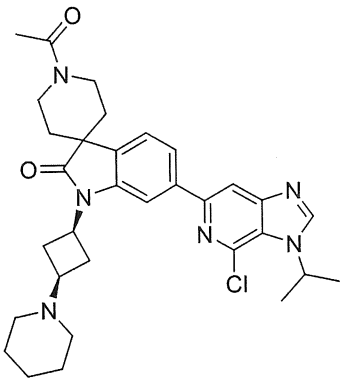


N-((1s,3s)-3-(3,3-dimetyl-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-1-yl)xyclobutyl)pivalamit (việc tổng hợp được mô tả trong quy trình 36) và 6-bromo-4-clo-3-etyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin được sử dụng thay vì 3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on và 6-bromo-4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin, tương ứng, để tạo ra N-((1s,3s)-3-(6-(4-clo-3-etyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetyl-2-oxoindolin-1-yl)xyclobutyl)pivalamit

Quy trình 15: Điều chế hợp chất có công thức (14) theo sơ đồ phản ứng II



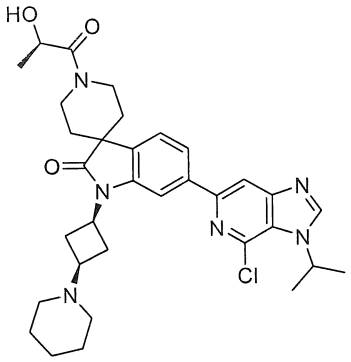
A. Điều chế 1'-axetyl-6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on



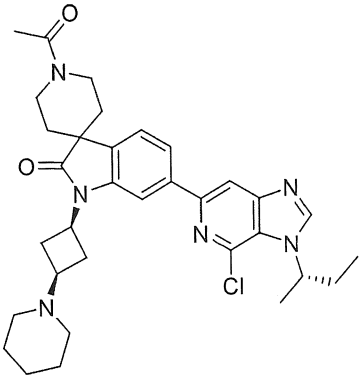
Trong bình đáy tròn được đặt 1'-axetyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on (0,8 g, 1,6 mmol), 6-bromo-4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin (866 mg, 3,2 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (91 mg, 0,08 mmol), và xesi cacbonat (668 mg, 6,3 mmol). Bổ sung DME (10 mL) và nước (3 mL) vào hỗn hợp này và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 120°C trong 1 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và nước, và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (0-10% DCM/MeOH) để thu được 1'-axetyl-6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on.

Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự với (các) cải biến sau đây:

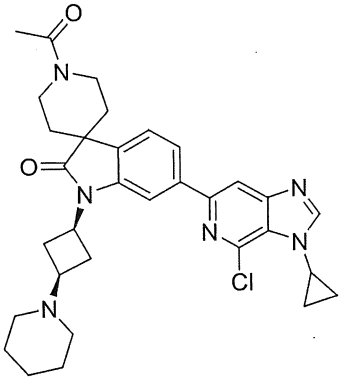
- các hợp chất được liệt kê trong quy trình 1 được sử dụng thay vì 6-bromo-4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin; và/hoặc
- các hợp chất được liệt kê trong quy trình 11, 12, hoặc 36 được sử dụng thay vì 1'-axetyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on:



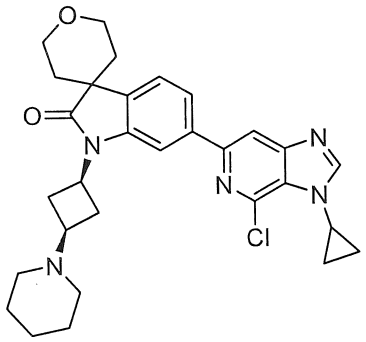
6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1'-((R)-2-hydroxypropano yl)-1-((1s,3S)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on



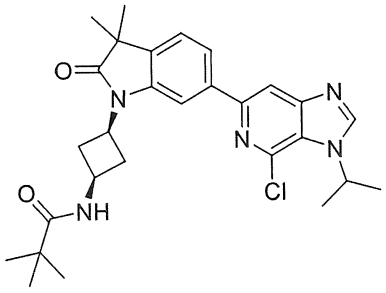
1'-axetyl-6-(3-((S)-sec-butyl)-4-clo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3R)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on



Na_2CO_3 làm bazơ thay vì Cs_2CO_3 được sử dụng để điều chế 1'-axetyl-6-(4-clo-3-xyclopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl) spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on

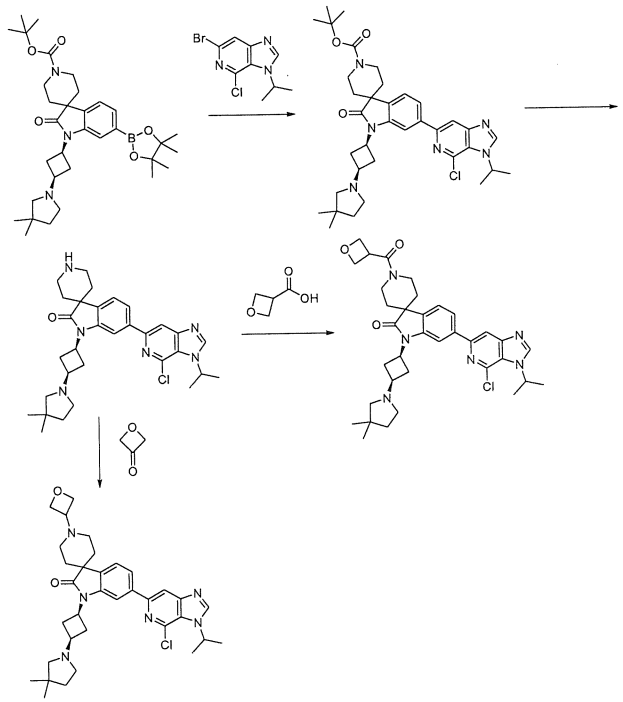


6-(4-clo-3-xyclopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indolin-3,4'-pyran]-2-on



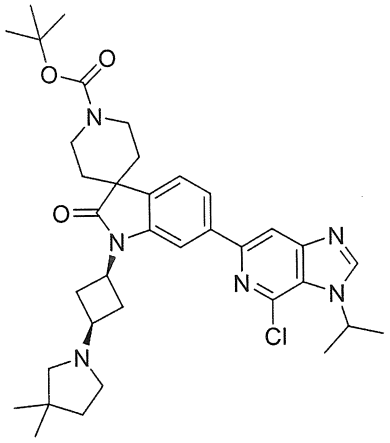
N-((1s,3s)-3-(6-(4-Clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetyl-2-oxoindolin-1-yl)xyclobutyl)pivalamit

Quy trình 16: Điều chế hợp chất có công thức (I-B) theo sơ đồ phản ứng II và IV



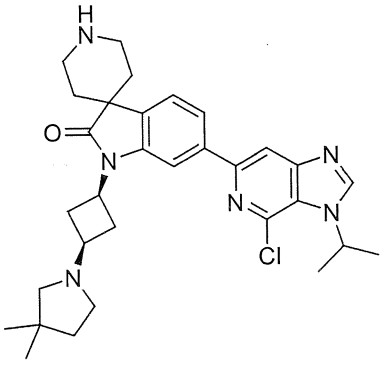
A. Điều chế tert-butyl 6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-

1'-carboxylat



Bình được nạp tert-butyl 1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,0 g, 1,7 mmol), 6-bromo-4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin (0,9 g, 3,4 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,2 g, 0,17 mmol), và xesi cacbonat (2,0 g, 6,8 mmol). DME (10 mL) và nước (3 mL) được bổ sung vào hỗn hợp trên và phản ứng được gia nhiệt đến 120°C trong 1 giờ trong môi trường khí nitơ. Phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và nước, và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (100% DCM so với 10% MeOH/DCM) để thu được tert-butyl 6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat.

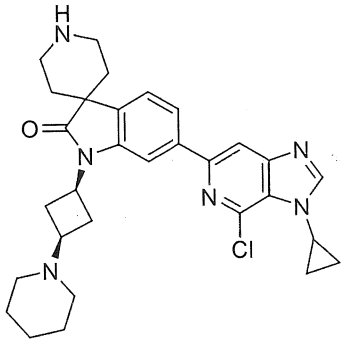
B. Điều chế 6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on



Bổ sung HCl 4N trong dioxan (1 mL) vào huyền phù chứa tert-butyl 6-(4-clo-3-

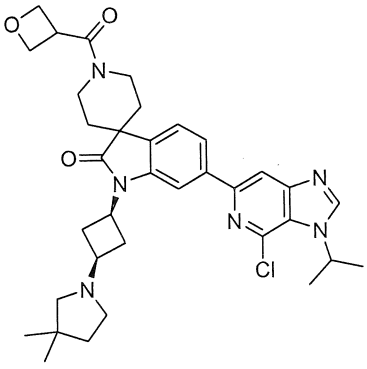
isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat (550 mg, 0,85 mmol) trong diclometan (5 mL). Sau khi khuấy nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm để tạo ra 6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on.

Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ các hợp chất được liệt kê dưới quy trình 14 được sử dụng thay vì tert-butyl 6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat:



6-(4-clo-3-xyclopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on

C. Điều chế 6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-1'-(oxetan-3-cacbonyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on

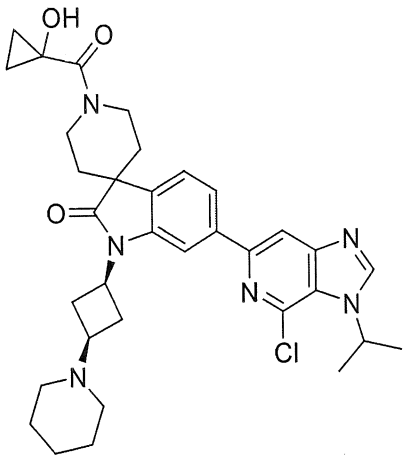


Trong bình được đặt 6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on (82 mg, 0,14 mmol), axit oxetan-3-carboxylic (17 mg, 0,17 mmol), và DIPEA (0,70 ml, 0,12

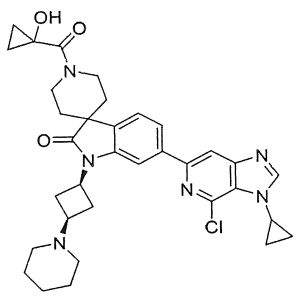
mmol) trong DMF (1 mL). Bổ sung HATU (80 mg, 0,21 mmol) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó dừng được bằng nước và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên (Na_2SO_4), được cô, và được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được 6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-1'-(oxetan-3-cacbonyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on.

Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ:

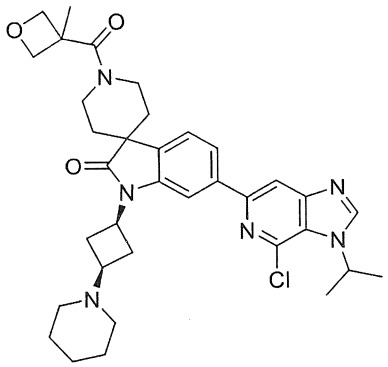
- các hợp chất được liệt kê trong quy trình 1 được sử dụng thay vì 6-bromo-4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin; và/hoặc
- các hợp chất được liệt kê trong quy trình 10 được sử dụng thay vì tert-butyl 1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat; và/hoặc
- axit carboxylic được chỉ định bên dưới được sử dụng thay vì axit oxetan-3-carboxylic:



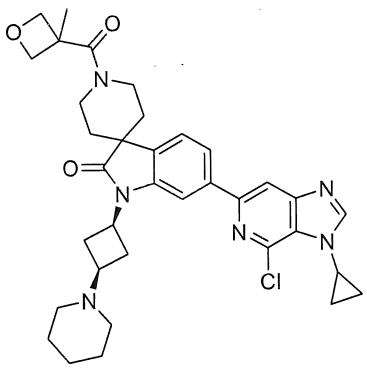
Axit 1-Hydroxyxyclopropan-1-carboxylic được sử dụng để điều chế 6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1'-(1-hydroxyxyclopropan-1-cacbonyl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on



Axit 1-Hydroxyxyclopropan-1-carboxylic được sử dụng để điều chế 6-(4-clo-3-xyclopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1'-(1-hydroxyxyclopropan-1-cacbonyl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on

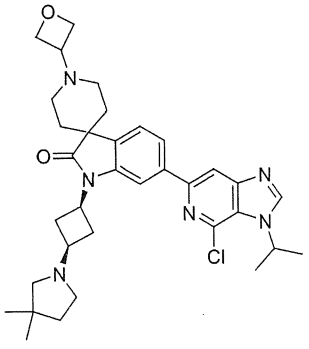


Axit 3-Metyloxetan-3-carboxylic được sử dụng để điều chế 6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1'-(3-metylOxetan-3-cacbonyl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on



Axit 3-Metyloxetan-3-carboxylic được sử dụng để điều chế 6-(4-clo-3-xyclopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1'-(3-metylOxetan-3-cacbonyl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on

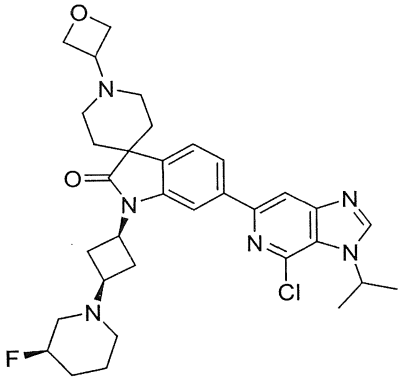
D. Điều chế 6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-1'-(oxetan-3-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on



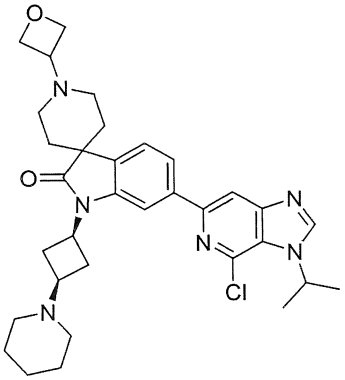
Bổ sung kẽm clorua (172 mg, 1,3 mmol) vào bình được nạp bằng 6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on (460 mg, 0,84 mmol) và 3-oxetanon (182 mg, 2,5 mmol) trong metanol (3 mL) sau đó bằng natri xyanoborohydrua (159 mg, 2,5 mmol). Hỗn hợp được bịt kín và được gia nhiệt đến 40°C, được khuấy trong 2 giờ, được làm lạnh, và sau đó dừng được bằng natri bicacbonat chứa nước bão hòa. Lớp nước được chiết ba lần bằng diclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc, được cô trong chân không, và được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được 6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetyl pyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-1'-(oxetan-3-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on.

Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự với (các) cải biến sau đây:

- các hợp chất được liệt kê trong quy trình 9 được sử dụng thay vì tert-butyl 1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat:

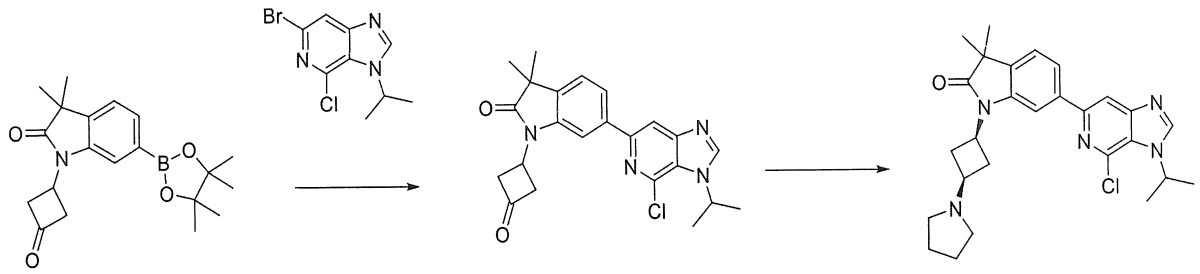


6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-1'-(oxetan-3-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on

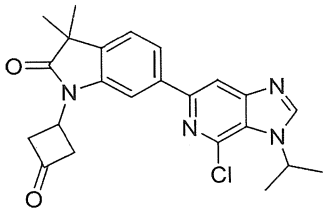


6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1'-(oxetan-3-yl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on

Quy trình 17: Điều chế hợp chất có công thức (22) theo sơ đồ phản ứng V

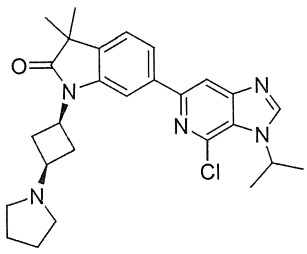


A. Điều chế 6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)indolin-2-on



Bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (589 mg, 0,51 mmol), 2M Na_2CO_3 (18,2 ml, 36 mmol), và 3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on (3,1 g, 8,74 mmol) vào dung dịch chứa 6-bromo-4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin (2 g, 7,29 mmol) trong DME (30 ml). Huyền phù thu được được loại khí bằng cách tạo bọt khí Ar thông qua (2 phút), được bịt kín, sau đó được gia nhiệt đến 90°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng sau đó được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được cô, và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (Hex/EtOAc) để thu được 6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)indolin-2-on.

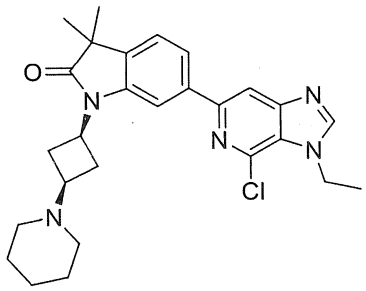
B. Điều chế 6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-(pyrolidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on



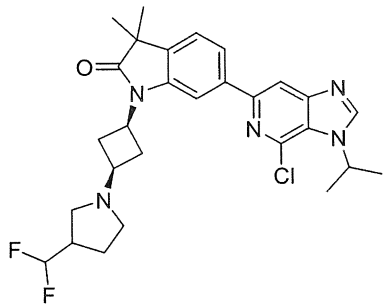
Bổ sung pyrolidin (67 mg, 0,95 mmol), $Na(OAc)_3BH$ (150 mg, 0,79 mmol), và AcOH (0,081 ml, 1,42 mmol) vào dung dịch khuấy chứa 6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)indolin-2-on (200 mg, 0,47 mmol) trong DCE (5 ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 giờ sau đó dừng được bằng $NaHCO_3$ bão hòa, và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, sau đó được cô và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (Hexan/EtOAc) để thu được 6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-(pyrolidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on.

Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự với (các) cải biến sau đây:

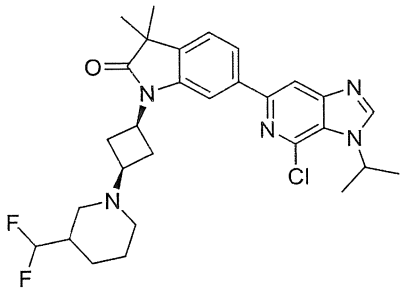
- amin được chỉ định bên dưới được sử dụng thay vì pyrolidin; và/hoặc
- các hợp chất được liệt kê trong quy trình 1 được sử dụng thay vì 6-bromo-4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin:



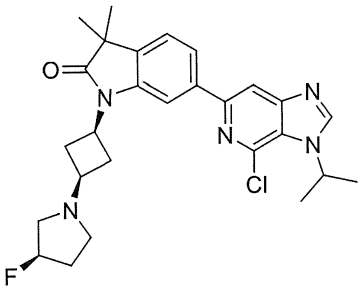
Piperidin được sử dụng để điều chế 6-(4-clo-3-etyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on



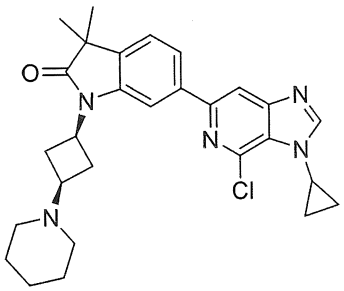
3-(Diflometyl)pyrolidin được sử dụng để điều chế 6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(3-(diflometyl)pyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetylindolin-2-on



3-(Diflometyl)piperidin được sử dụng để điều chế 6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(3-(diflometyl)piperidin-1-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetylindolin-2-on

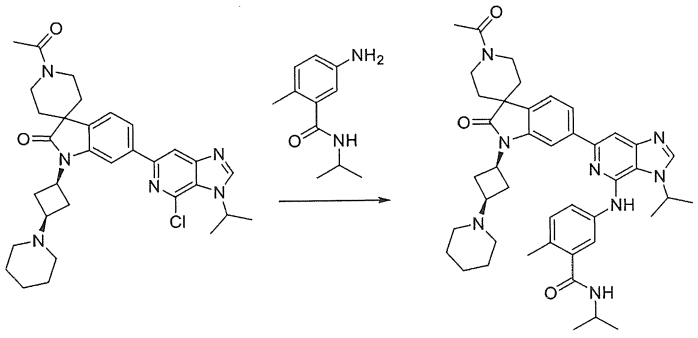


(R)-3-Flopyrolidin được sử dụng để điều chế 6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetylindolin-2-on

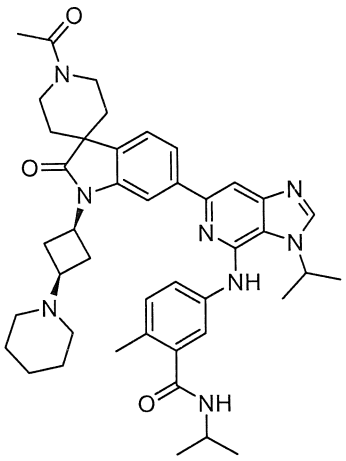


Piperidin được sử dụng để điều chế 6-(4-clo-3-xyclopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on

Quy trình 18: Điều chế hợp chất có công thức I theo sơ đồ phản ứng II



A. Điều chế 5-((6-(1'-axetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-isopropyl-2-metylbenzamit (ví dụ 83)

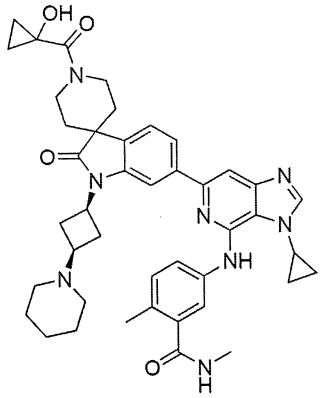
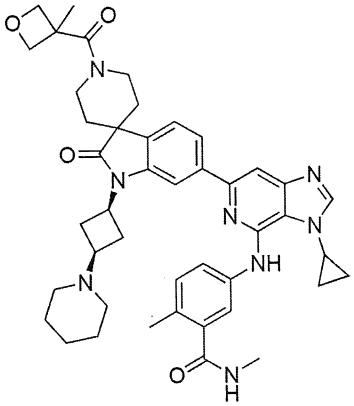
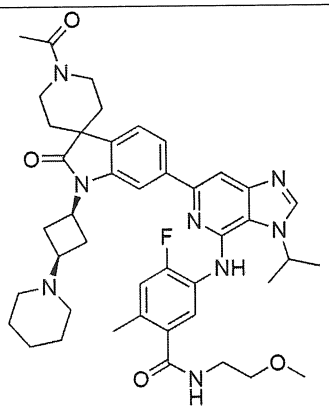
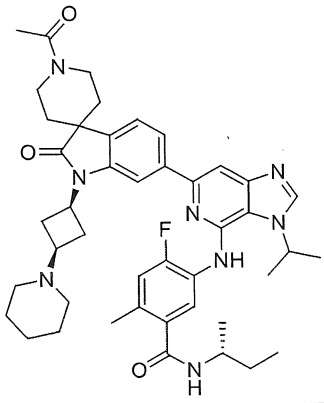


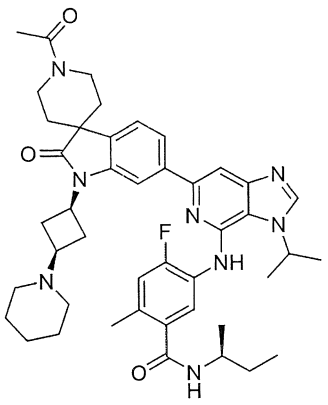
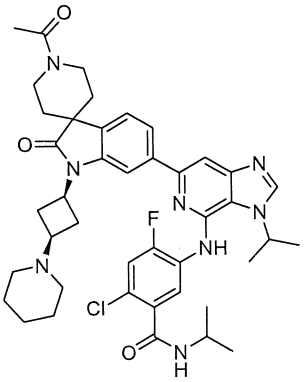
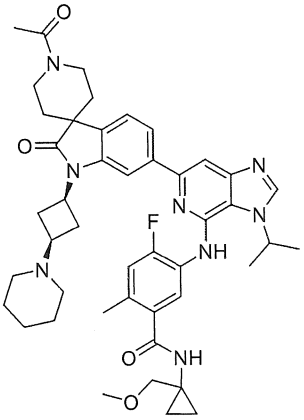
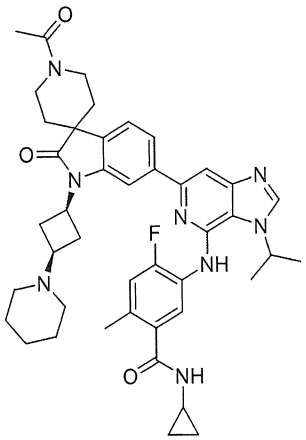
Trong ống nhỏ phản ứng dùng trong lò phản ứng vi sóng 40 mL được đặt 1'-axetyl-6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on (880 mg, 1,53 mmol), 5-amino-N-isopropyl-2-metylbenzamit (588,33 mg, 3,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (98,08 mg, 0,11 mmol), Xanthphos (110,25 mg, 0,21 mmol), và Cs_2CO_3 (1995,15 mg, 6,12 mmol) trong dioxan (6 ml). Hỗn hợp được nghiền bằng sóng âm và được loại khí trong 15 giây, được đặt trong lò phản ứng vi sóng lò phản ứng, và được gia nhiệt ở 150°C trong 1 giờ. Sau đó hỗn hợp được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (100% DCM so với 80% MeOH trong DCM) sau đó bằng sắc ký pha đảo để thu được 5-((6-(1'-axetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-isopropyl-2-metylbenzamit.

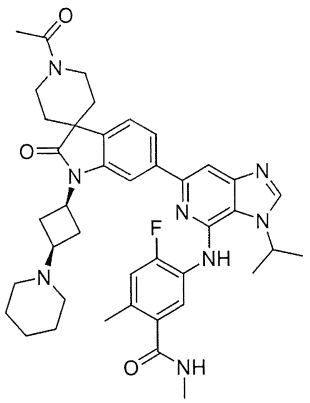
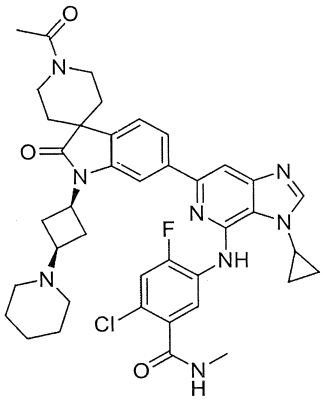
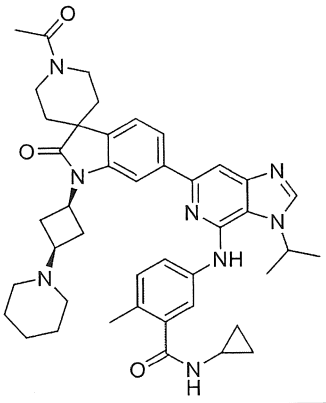
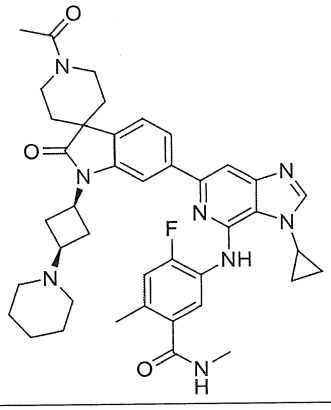
Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự với (các) cải biến sau đây:

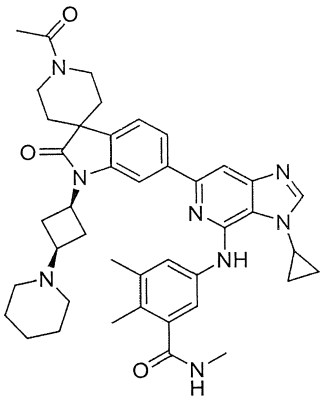
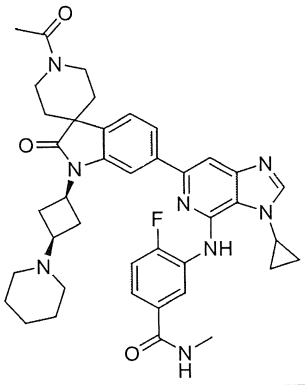
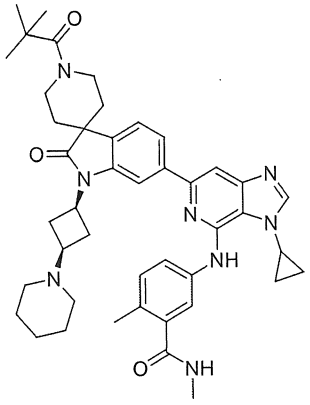
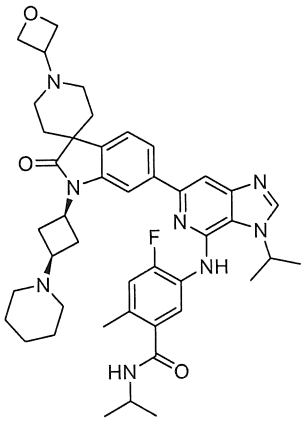
- các hợp chất được liệt kê trong quy trình 14, 15, 16, 17, hoặc 37 được sử dụng thay vì 1'-axetyl-6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on; và/hoặc
- benzamit được thế tùy ý, có sẵn trên thị trường, như 5-amino-N,2-dimetylbenzamit, 5-amino-4-flo-N,2-dimetylbenzamit, 5-amino-2-clo-N-metylbenzamit, và 5-amino-2-clo-N-isopropylbenzamit, hoặc có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như các hợp chất được liệt kê trong

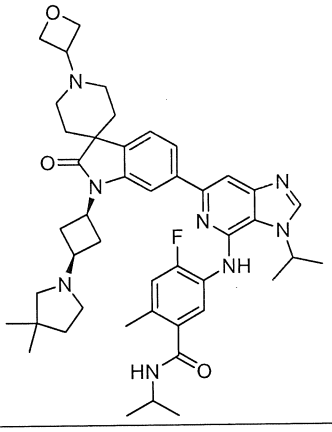
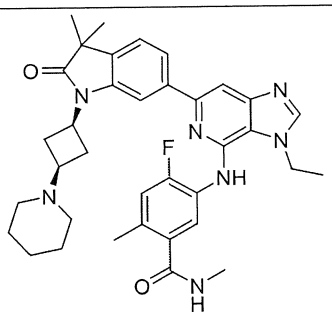
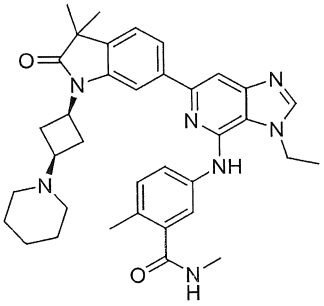
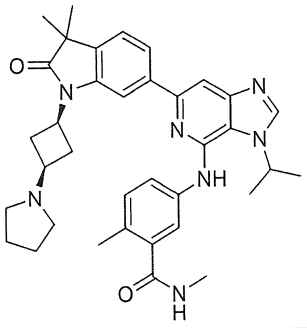
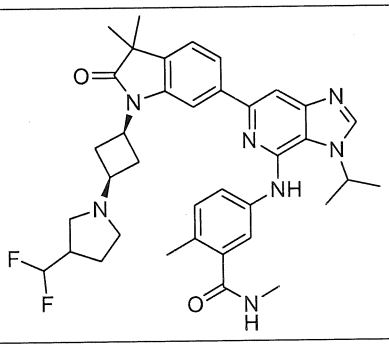
quy trình 27 được sử dụng thay vì 5-amino-N-isopropyl-2-metylbenzamit:

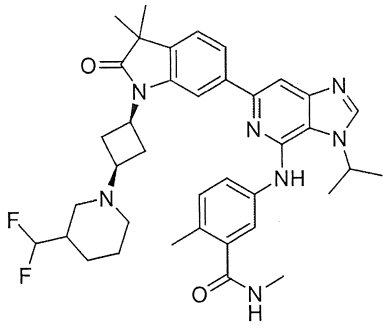
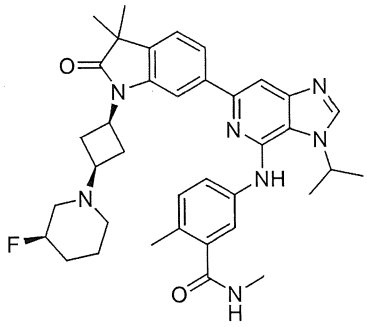
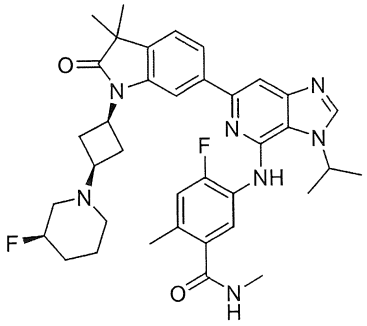
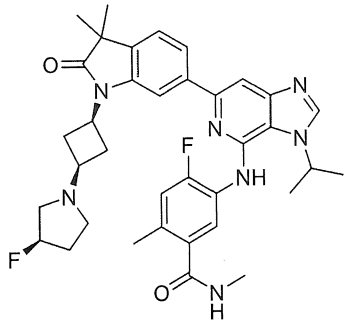
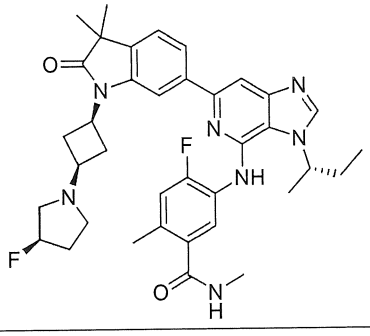
Cấu trúc	Ví dụ #
	84
	85
	86
	87

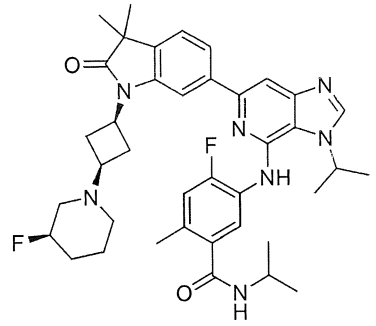
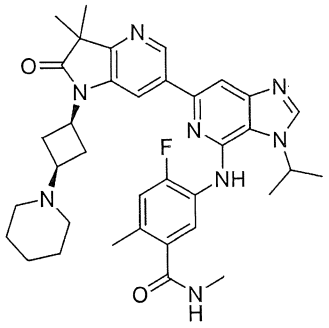
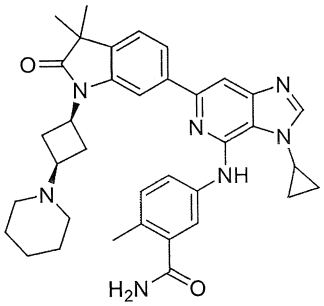
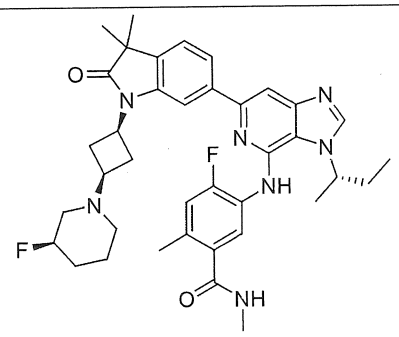
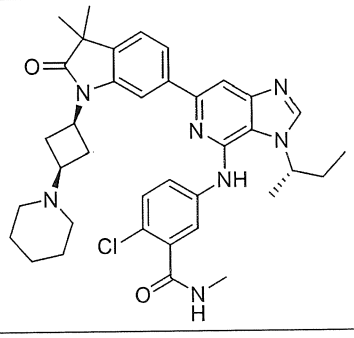
Cấu trúc	Ví dụ #
	88
	89
	90
	91

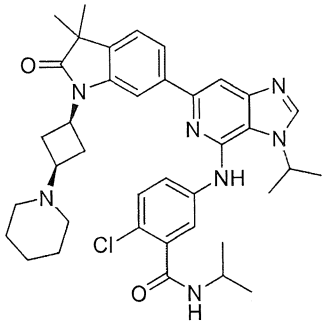
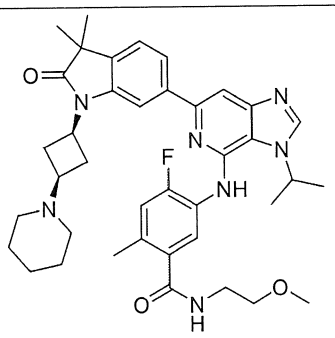
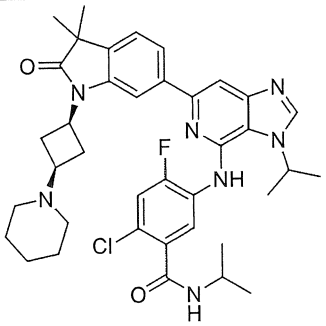
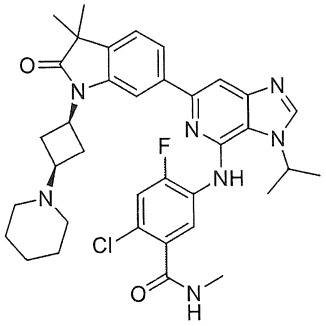
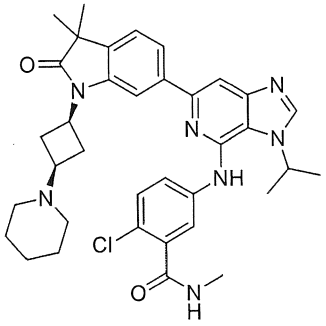
Cấu trúc	Ví dụ #
	92
	93
	94
	95

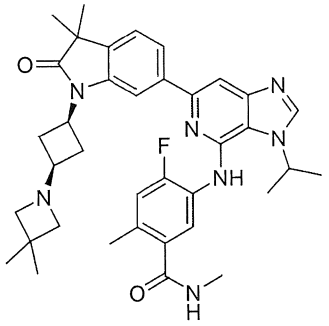
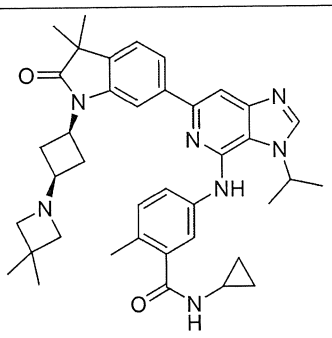
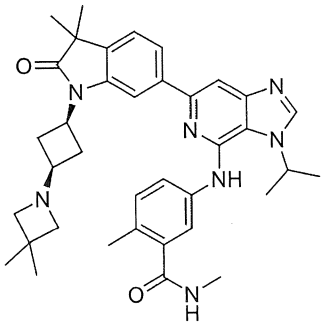
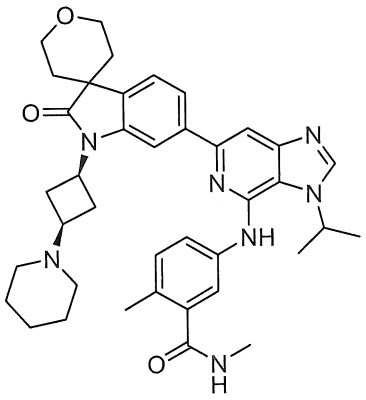
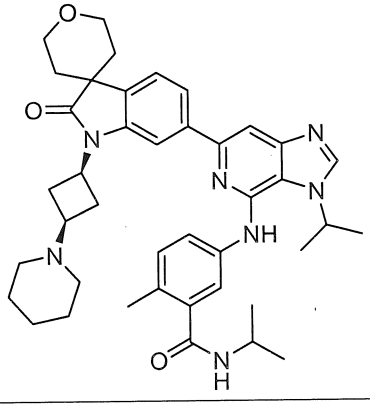
Cấu trúc	Ví dụ #
	96
	97
	98
	99

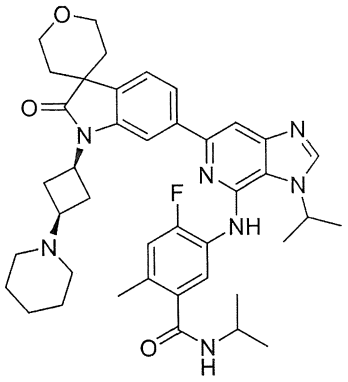
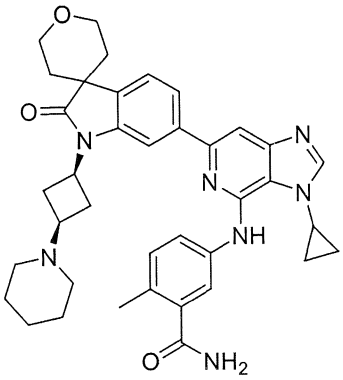
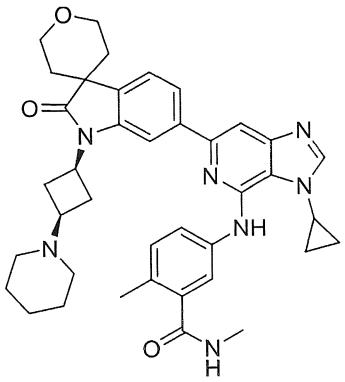
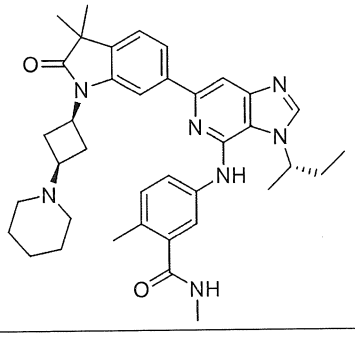
Cấu trúc	Ví dụ #
	100
	101
	102
	103
	104

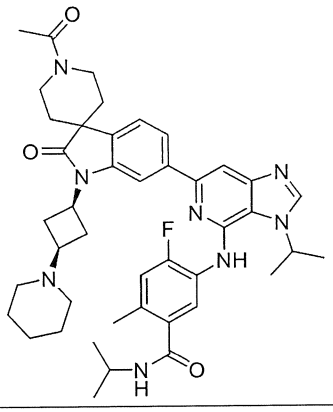
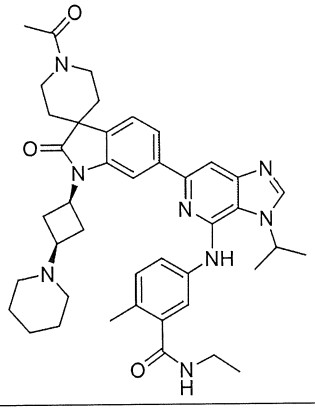
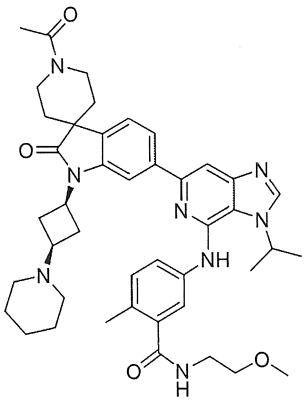
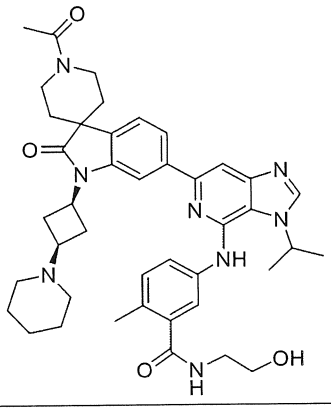
Cấu trúc	Ví dụ #
	105
	106
	107
	108
	109

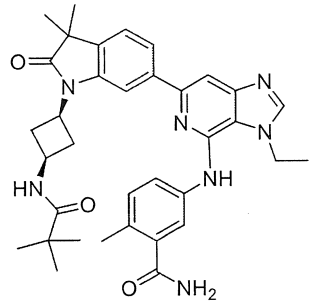
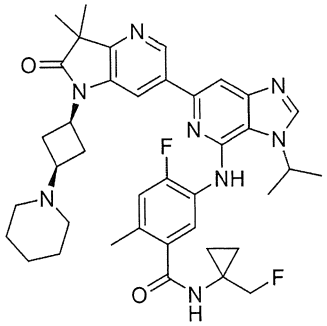
Cấu trúc	Ví dụ #
	110
	111
	112
	113
	114

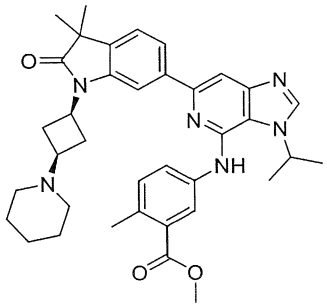
Cấu trúc	Ví dụ #
	115
	116
	117
	118
	119

Cấu trúc	Ví dụ #
	120
	121
	122
	123
	124

Cấu trúc	Ví dụ #
	125
	126
	127
	128

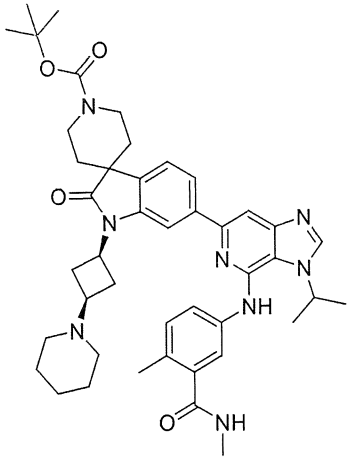
Cấu trúc	Ví dụ #
	129
	130
	131
	132

Cấu trúc	Ví dụ #
	133
	134



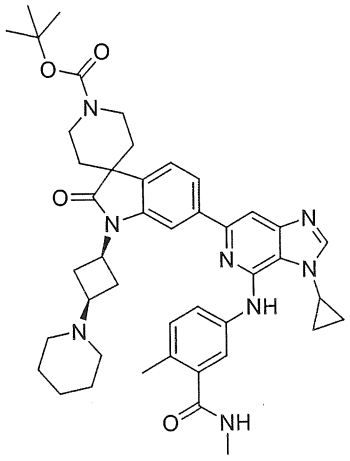
Metyl 5-amino-2-metylbenzoat và 6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on được sử dụng thay vì 5-amino-N-isopropyl-2-metylbenzamit và 1'-axetyl-6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on, tương ứng, để tạo ra metyl 5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzoat

B. Điều chế tert-butyl 6-(3-isopropyl-4-((4-metyl-3-(metylcarbamoyl)phenyl) amino)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl) spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat

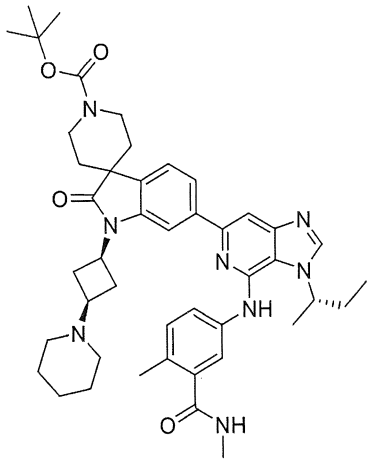


Bổ sung 5-amino-N,2-dimetylbenzamit (0,91 g, 5,5 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,11 g, 0,11 mmol), Xanthphos (0,13 g, 0,22 mmol), và Cs_2CO_3 (1,8 g, 5,5 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat (0,7 g, 1,1 mmol) trong dioxan (9 ml). Hỗn hợp thu được được loại khí bằng cách tạo bọt khí nitơ thông qua trong một vài phút và sau đó bình phản ứng được bịt kín. Sau khi gia nhiệt trong 30 phút ở nhiệt độ 150°C trong lò phản ứng vi sóng, hỗn hợp phản ứng được lọc, được cô, và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký silica (100% DCM so với 50% MeOH trong DCM) để thu được tert-butyl 6-(3-isopropyl-4-((4-metyl-3-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat.

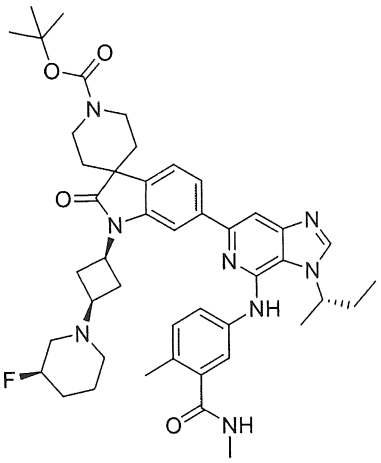
Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ các hợp chất được liệt kê trong quy trình 14 được sử dụng thay vì tert-butyl 6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat:



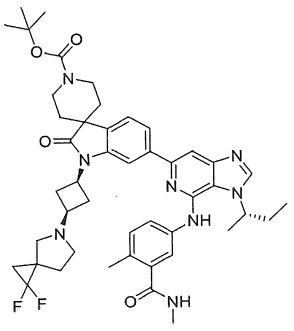
tert-butyl 6-(3-xyclopropyl-4-((4-metyl-3-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



tert-butyl 6-(3-((S)-sec-butyl)-4-((4-metyl-3-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-oxo-1-((1s,3R)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat

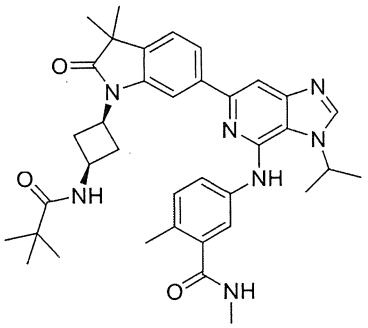


tert-butyl 6-(3-((S)-sec-butyl)-4-((4-metyl-3-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1S,3R)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



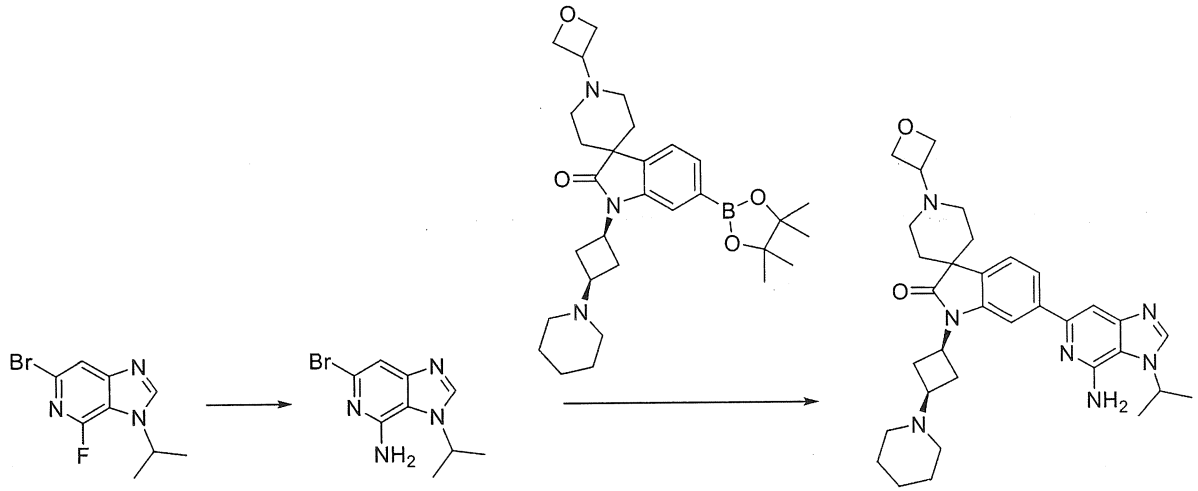
tert-butyl 6-(3-((S)-sec-butyl)-4-((4-metyl-3-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3R)-3-(1,1-diflo-5-azaspiro[2,4]heptan-5-yl) xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat

C. Điều chế 5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-pivalamidoxyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (ví dụ 135)

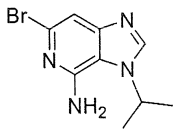


Trong lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng được đặt N-((1s,3s)-3-(6-(4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetyl-2-oxoindolin-1-yl)xyclobutyl)pivalamit (83 mg, 0,5 mmol), 5-amino-N,2-dimetylbenzamit (103 mg, 0,2 mmol), sản phẩm cộng RuPhos Pd G1 Metyl t-Butyl Ete (10 mg, 0,01 mmol), và Cs2CO3 (130 mg, 0,41 mmol) trong dioxan (2 mL). Hỗn hợp được loại khí bằng nitơ, được đặt trong lò phản ứng vi sóng lò phản ứng, và được gia nhiệt ở 150°C trong 1 giờ. Sau đó hỗn hợp được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (100% EtOAc so với 60% MeOH trong EtOAc) để thu được 5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-pivalamidoxyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzamit.

Quy trình 19: Điều chế hợp chất có công thức (16) theo sơ đồ phản ứng III

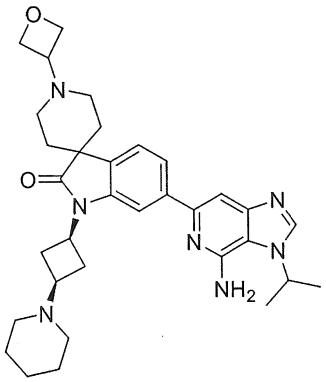


A. Điều chế 6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-amin



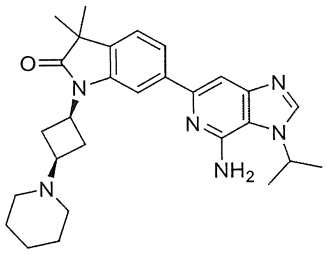
Bình chịu áp 500 mL được trang bị thanh khuấy từ được nạp bằng 6-bromo-4-flo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin (10,0 g, 38,8 mmol) sau đó bằng N-metylpyrolidon (100 mL). Dung dịch thu được được xử lý bằng dung dịch amoni hydroxit (NH_3 28%, 54 mL, 390,0 mmol). Bình được bịt kín, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong khối gia nhiệt trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng và rót cẩn thận vào nước (900 mL). Hỗn hợp cũng được làm lạnh trong bể đá bằng cách khuấy, và sau đó hỗn hợp được lọc để tạo ra 6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-amin.

B. Điều chế 6-(4-amino-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1'-(oxetan-3-yl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on

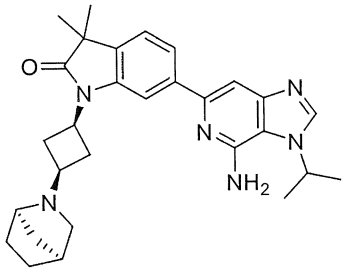


Huyền phù chứa 1'-(oxetan-3-yl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on (736 mg, 1,41 mmol), 6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-amin (300 mg, 1,18 mmol), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (136 mg, 118 umol) trong 1:1 DMF/DME (12 mL) được xử lý bằng Na_2CO_3 2 M chứa nước (4,1 mL, 8,2 mmol). Hỗn hợp được phun bằng N_2 trong 1 phút, sau đó được bịt kín và được khuấy mạnh ở nhiệt độ 120°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng nước, và được chiết ba lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được cô trong chân không và được tinh chế thông qua sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách giải hấp gradien (0-100% EtOAc/hexan sau đó bằng 0-100% MeOH/DCM) để tạo ra 6-(4-amino-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1'-(oxetan-3-yl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on.

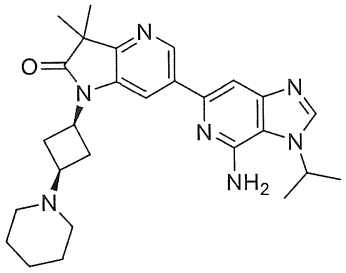
Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ các hợp chất được liệt kê trong quy trình 6, 7, 8, 9, 12, hoặc 35 được sử dụng thay vì 1'-(oxetan-3-yl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on:



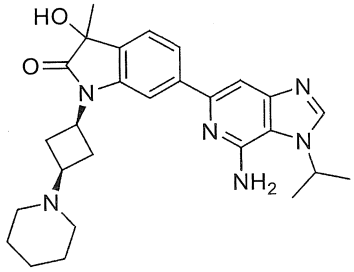
6-(4-amino-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on



1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-Azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)xyclobutyl)-6-(4-amino-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetylindolin-2-on

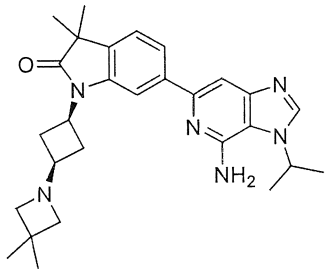


6-(4-amino-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on

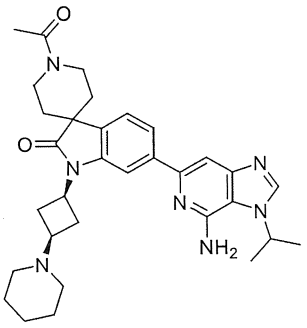


6-(4-amino-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3-hydroxy-3-metyl-1-

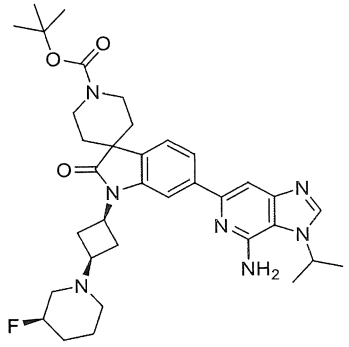
((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on



6-(4-amino-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylazetidin-1-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetylindolin-2-on

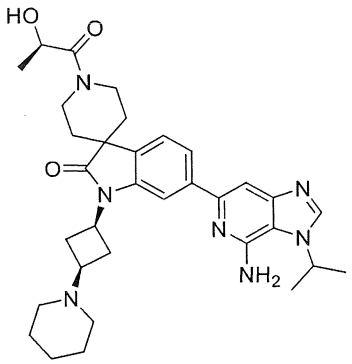


1'-axetyl-6-(4-amino-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on



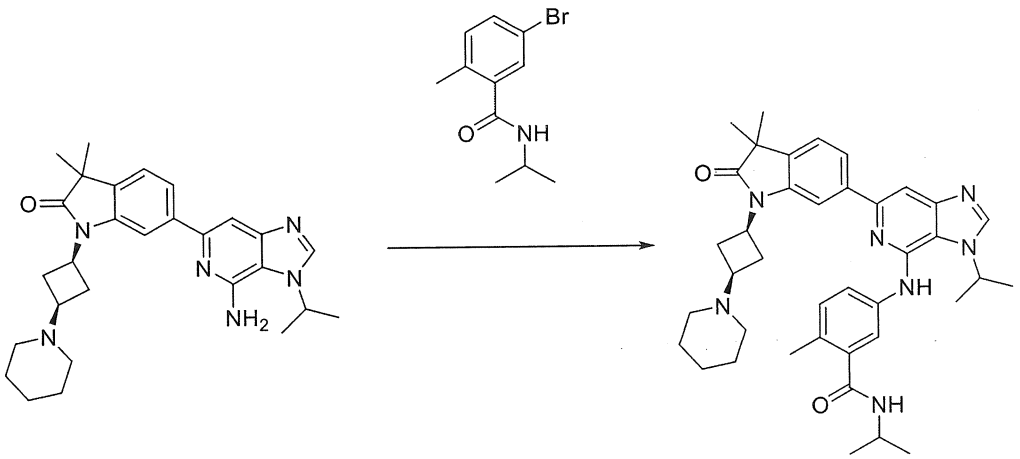
tert-butyl 6-(4-amino-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat

C. Điều chế 6-(4-amino-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1'-((R)-2-hydroxypropanoyl)-1-((1s,3S)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on

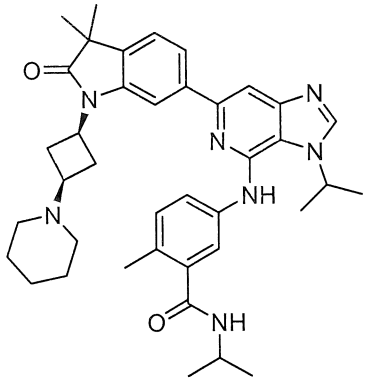


Trong lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng được đặt 1'-((R)-2-hydroxypropanoyl)-1-((1s,3S)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on (130 mg, 0,242 mmol), 6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-amin (62 mg, 0,242 mmol), paladi tetrakis (28 mg, 0,024 mmol), và xesi cacbonat (154 mg, 0,726 mmol) trong DMAc (2 mL) và nước (0,4 mL). Hỗn hợp được loại khí bằng N_2, được bịt kín, và được gia nhiệt đến 90°C trong 2 giờ, được phân chia giữa EtOAc và nước, và sau đó được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, được cô trong chân không, và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh ($DCM/MeOH/NEt_3$) để thu được 6-(4-amino-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1'-((R)-2-hydroxypropanoyl)-1-((1s,3S)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on.

Quy trình 20: Điều chế hợp chất có công thức I theo sơ đồ phản ứng III



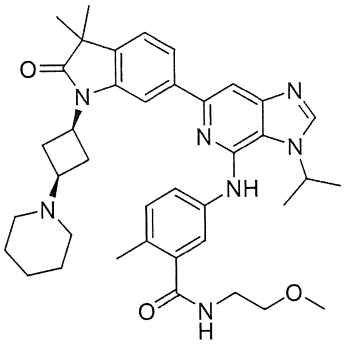
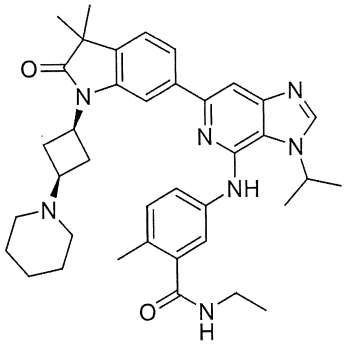
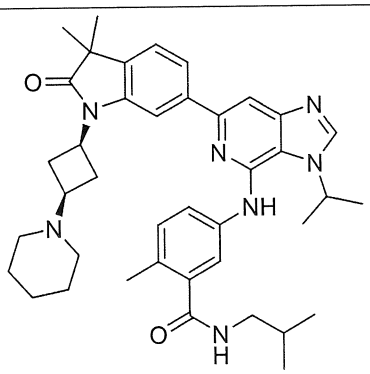
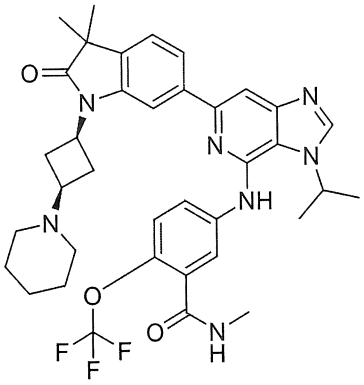
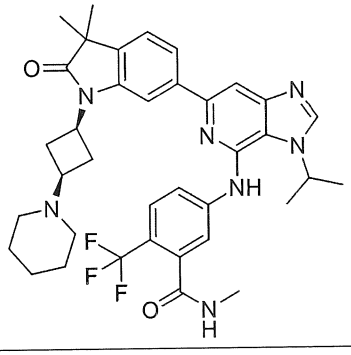
A. Điều chế 5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-isopropyl-2-metylbenzamit (ví dụ 136)

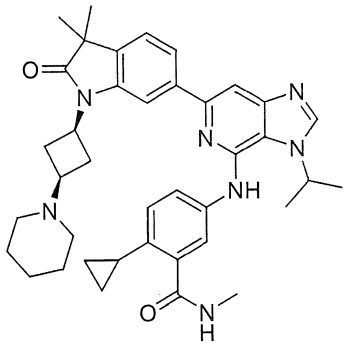
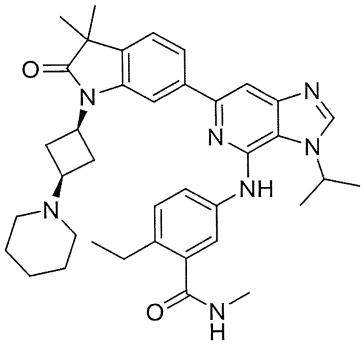
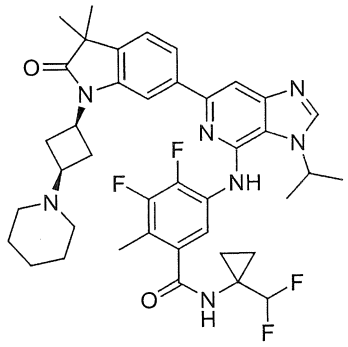


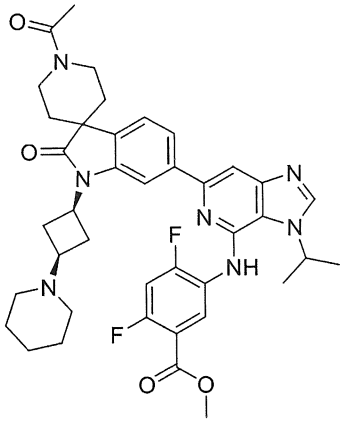
Bổ sung dioxan loại khí mới vào hỗn hợp chứa 5-bromo-N-isopropyl-2-metylbenzamit (44 mg, 0,171 mmol), 6-(4-amino-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on (80 mg, 0,114 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (11 mg, 0,011 mmol), Xantphos (13 mg, 0,023 mmol) và Cs_2CO_3 (186 mg, 0,571 mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 90°C và được khuấy qua đêm. Phản ứng sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, được cô, và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký silica (0-80% MeOH/DCM so với 0,5% NEt_3) và HPLC (0-75% ACN/H_2O) để thu được 5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-isopropyl-2-metylbenzamit.

Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự với (các) cải biến sau đây:

- các hợp chất được liệt kê trong quy trình 19 được sử dụng thay vì 6-(4-amino-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on; và/hoặc
- benzamit được liệt kê trong quy trình 28, được sử dụng thay vì 5-bromo-N-isopropyl-2-metylbenzamit:

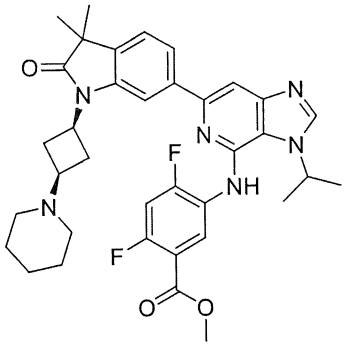
Cấu trúc	Ví dụ #
	137
	138
	139
	140
	141

Cấu trúc	Ví dụ #
	142
	143
	144

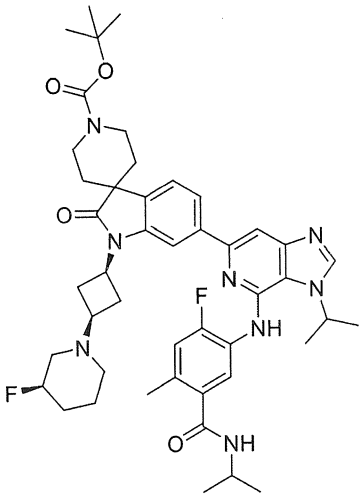


Metyl 5-bromo-2,4-diflobenzoat và 1'-axetyl-6-(4-amino-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on có sẵn trên thị trường được sử dụng thay vì 5-bromo-N-isopropyl-2-metylbenzamit và 6-(4-amino-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on, tương ứng, để tạo ra

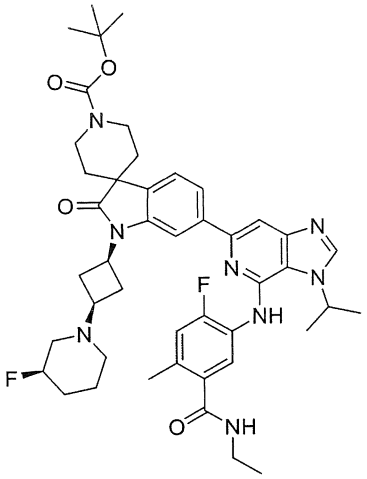
metyl 5-((6-(1'-axetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2,4-diflobenzoat



Metyl 5-bromo-2,4-diflobenzoat có sẵn trên thị trường được sử dụng thay vì 5-bromo-N-isopropyl-2-metylbenzamit để tạo ra metyl 5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2,4-diflobenzoat

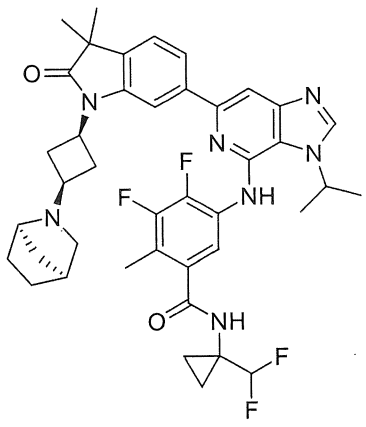


5-Bromo-4-flo-N-isopropyl-2-metylbenzamit và tert-butyl 6-(4-amino-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat được sử dụng thay vì 5-bromo-N-isopropyl-2-metylbenzamit và 6-(4-amino-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on, tương ứng, để tạo ra tert-butyl 6-(4-((2-flo-5-(isopropylcarbamoyl)-4-metylphenyl)amino)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



5-bromo-N-etyl-4-flo-2-metylbenzamit và tert-butyl 6-(4-amino-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat được sử dụng thay vì 5-bromo-N-isopropyl-2-metylbenzamit và 6-(4-amino-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on, tương ứng, để tạo ra tert-butyl 6-(4-((5-(etylcarbamoyl)-2-flo-4-metylphenyl)amino)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat

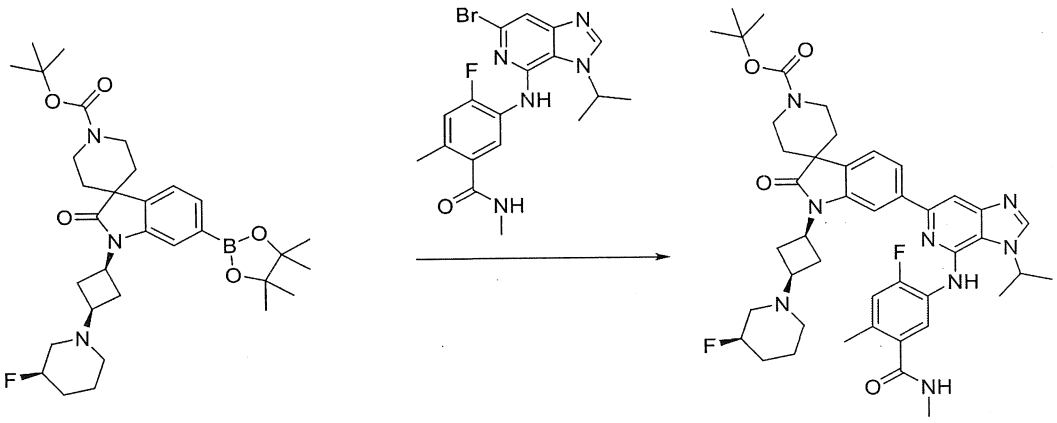
B. Điều chế 5-((6-(1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit (ví dụ 145)



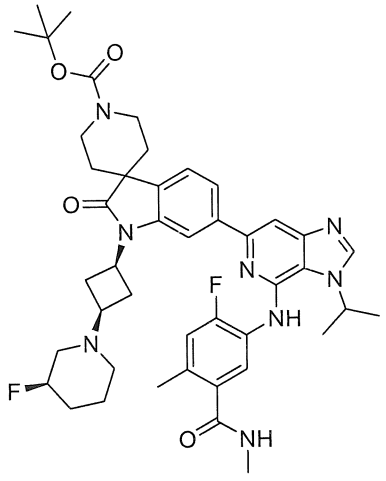
Trong lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng được đặt 1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)xyclobutyl)-6-(4-amino-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetylindolin-2-on (85,21 mg, 0,18 mmol), 5-bromo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit (46 mg, 0,14 mmol), $Pd_2(dba)_3$ x

$CHCl_3$ (6,19 mg, 0,01 mmol), Xanthphos (7,83 mg, 0,01 mmol), và Xesi cacbonat, 99,9% (132,2 mg, 0,41 mmol) trong dioxan (1 mL). Hỗn hợp được loại khí bằng nitơ, được đặt trong lò phản ứng vi sóng lò phản ứng, và được gia nhiệt ở 150°C trong 30 phút. Hỗn hợp được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký silica (100% DCM so với 100% MeOH) và sắc ký pha đảo để thu được 5-((6-(1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

Quy trình 21: Điều chế hợp chất có công thức I theo sơ đồ phản ứng I



A. Điều chế tert-butyl 6-(4-((2-flo-4-metyl-5-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclo butyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



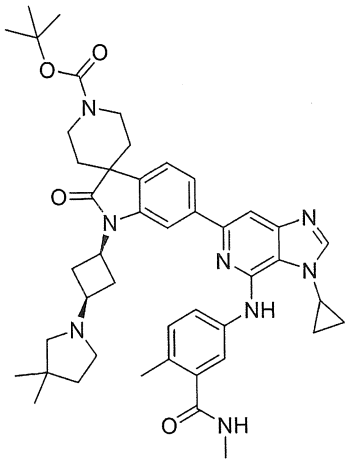
Trong bình được đặt tert-butyl 1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat (192 mg, 0,33 mmol), 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-

4-yl)amino)-4-flo-N,2-dimetylbenzamit (115 mg, 0,27 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (22 mg, 0,02 mmol), và natri cacbonat (116 mg, 1,0 mmol) trong DME (3 mL), và nước (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được thổi bằng khí nitơ, và được gia nhiệt ở 120°C trong lò phản ứng vi sóng trong 25 phút. Phản ứng được lọc thông qua tấm lọc xelit bằng MeOH, được cô, và được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được tert-butyl 6-(4-((2-flo-4-metyl-5-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat.

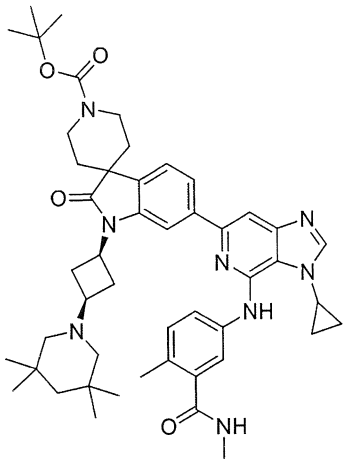
Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự với (các) cải biến sau đây:

- các hợp chất được liệt kê trong quy trình 3 hoặc 34 được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-N,2-dimetylbenzamit; và/hoặc

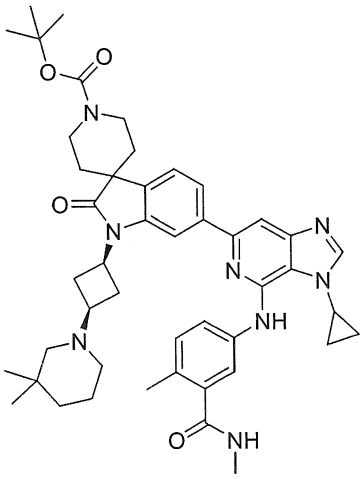
- các hợp chất được liệt kê trong quy trình 9 được sử dụng thay vì tert-butyl 1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat:



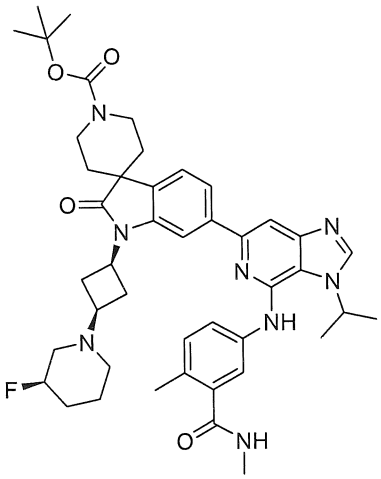
tert-butyl 6-(3-xyclopropyl-4-((4-metyl-3-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



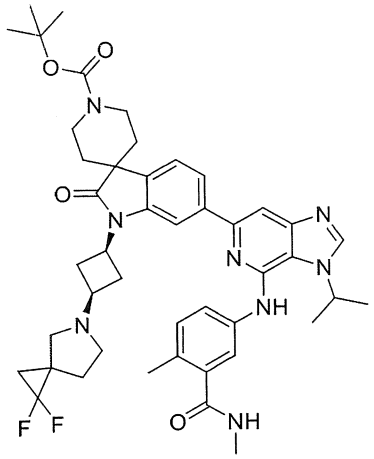
tert-butyl 6-(3-xyclopropyl-4-((4-metyl-3-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(3,3,5,5-tetrametylpiperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



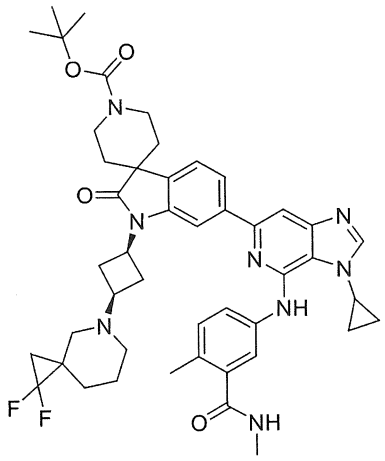
tert-butyl 6-(3-xyclopropyl-4-((4-metyl-3-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



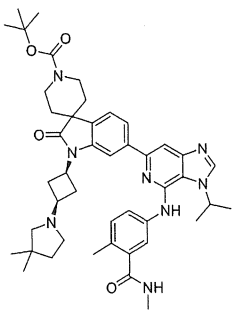
tert-butyl 1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(3-isopropyl-4-((4-metyl-3-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



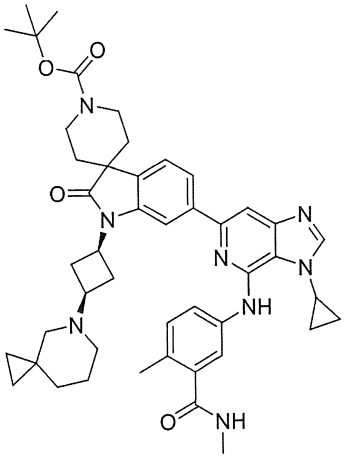
tert-butyl 1-((1s,3s)-3-(1,1-diflo-5-azaspiro[2,4]heptan-5-yl)xyclobutyl)-6-(3-isopropyl-4-((4-metyl-3-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



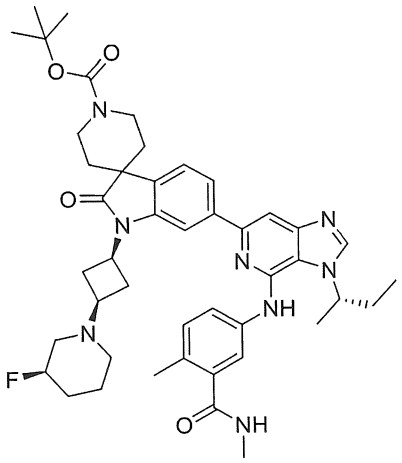
tert-butyl 6-(3-xyclopropyl-4-((4-metyl-3-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(1,1-diflo-5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



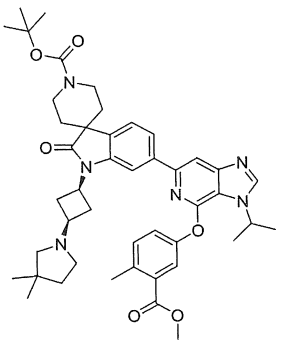
tert-butyl 1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(3-isopropyl-4-((4-metyl-3-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



tert-butyl 1-((1s,3s)-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-6-(3-xyclopropyl-4-((4-metyl-3-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat

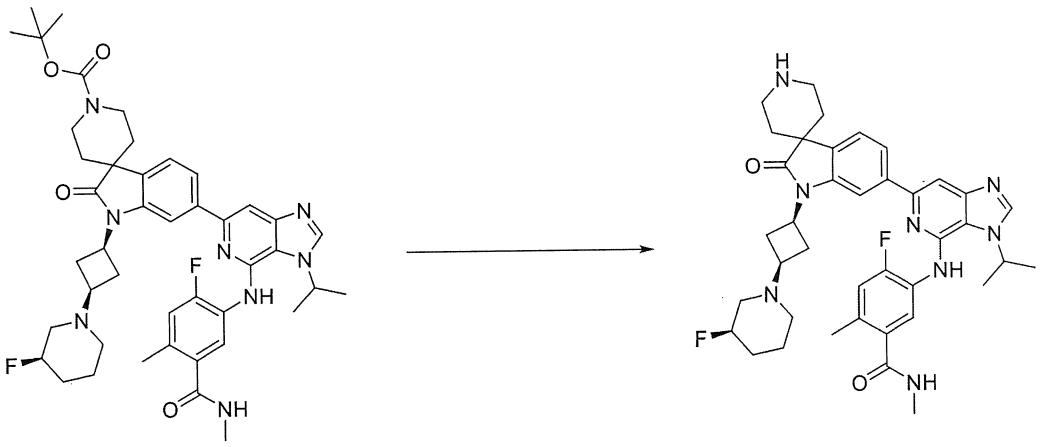


tert-butyl 6-(3-((S)-sec-butyl)-4-((4-metyl-3-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1S,3R)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat

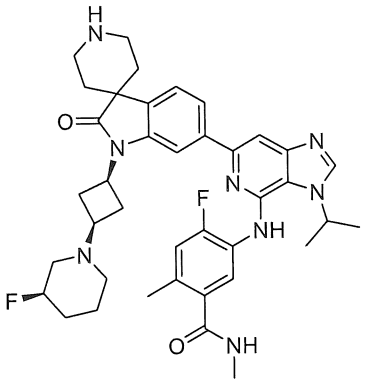


tert-butyl 1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(3-isopropyl-4-(3-(metoxycacbonyl)-4-metylphenoxy)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat

Quy trình 22: Điều chế hợp chất có công thức (18) theo sơ đồ phản ứng IV

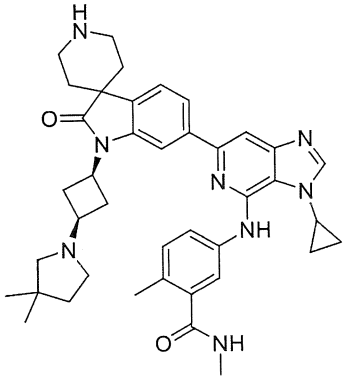


A. Điều chế 4-flo-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit

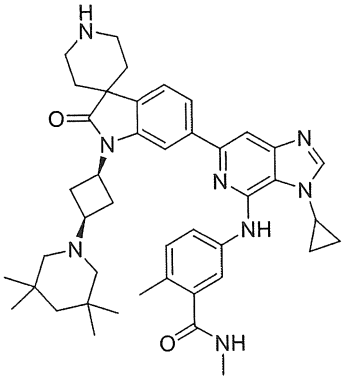


Bổ sung HCl 4N trong dioxan (0,5 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl 6-(4-((2-flo-4-metyl-5-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat (110 mg, 0,14 mmol) trong diclometan (1mL). Sau khi khuấy nhiệt độ phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được 4-flo-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro [indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit.

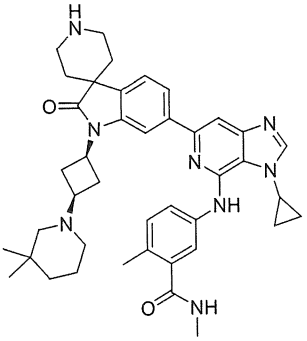
Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ các hợp chất được liệt kê trong quy trình 18, 20, hoặc 21 được sử dụng thay vì tert-butyl 6-(4-((2-flo-4-metyl-5-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat:



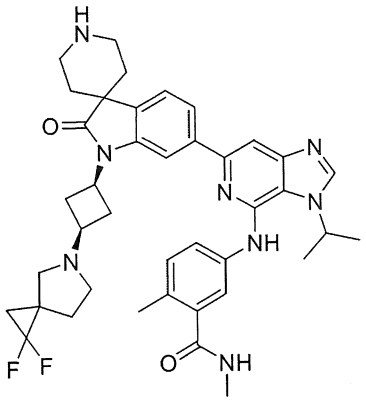
5-((3-xyclopropyl-6-(1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit



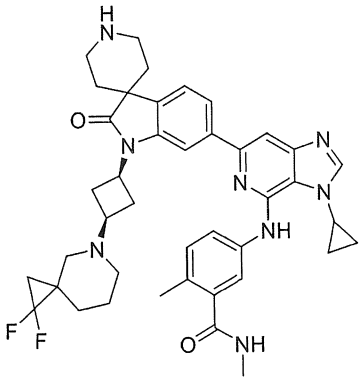
5-((3-xyclopropyl-6-(2-oxo-1-((1s,3s)-3-(3,3,5,5-tetrametylpiperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit



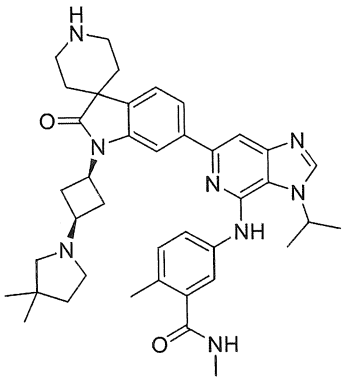
5-((3-xyclopropyl-6-(1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit



5-((6-(1-((1s,3s)-3-(1,1-diflo-5-azaspiro[2,4]heptan-5-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit

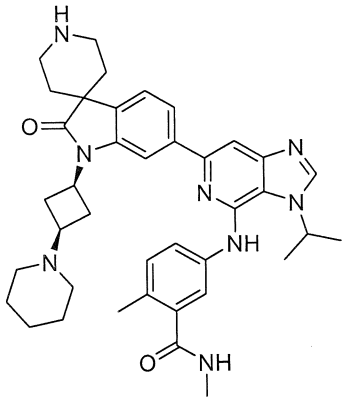


5-((3-xyclopropyl-6-(1-((1s,3s)-3-(1,1-diflo-5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit

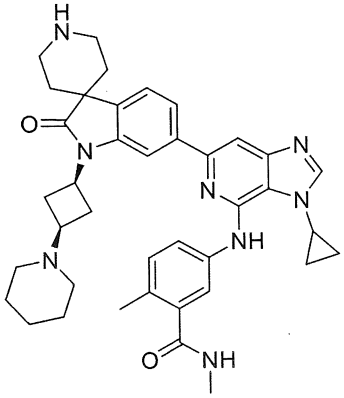


5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-

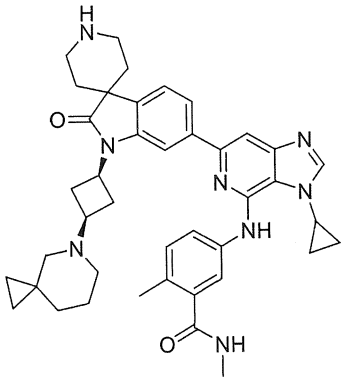
3,4'-piperidin]-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit



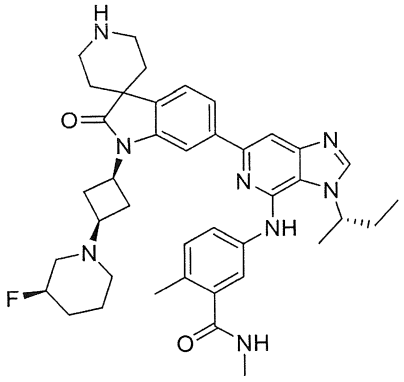
5-((3-isopropyl-6-(2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit



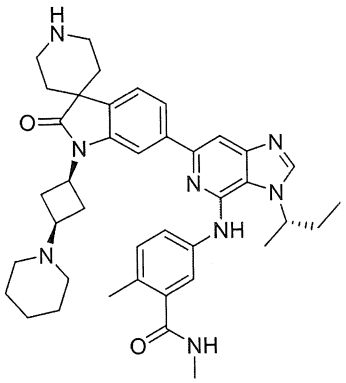
5-((3-xyclopropyl-6-(2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit



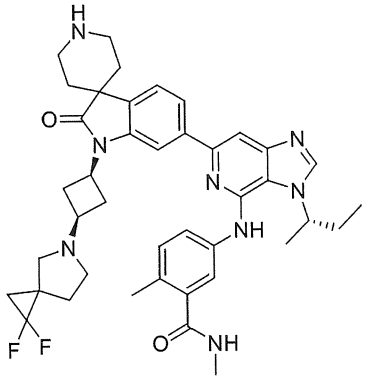
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3-xyclopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit



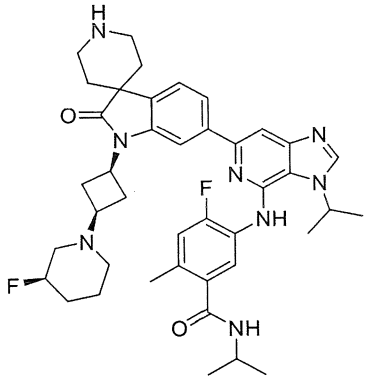
5-((3-((S)-sec-butyl)-6-(1-((1S,3R)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit



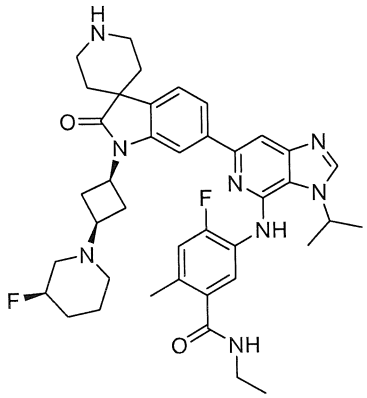
5-((3-((S)-sec-butyl)-6-(2-oxo-1-((1s,3R)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit



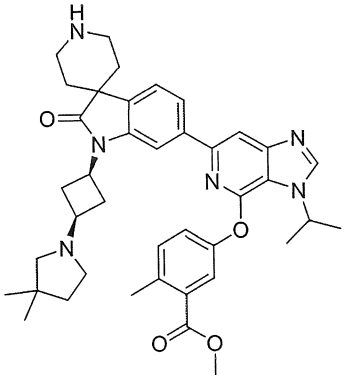
5-((3-((S)-sec-butyl)-6-(1-((1s,3R)-3-(1,1-diflo-5-azaspiro[2,4]heptan-5-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit



4-Flo-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-isopropyl-2-metylbenzamit

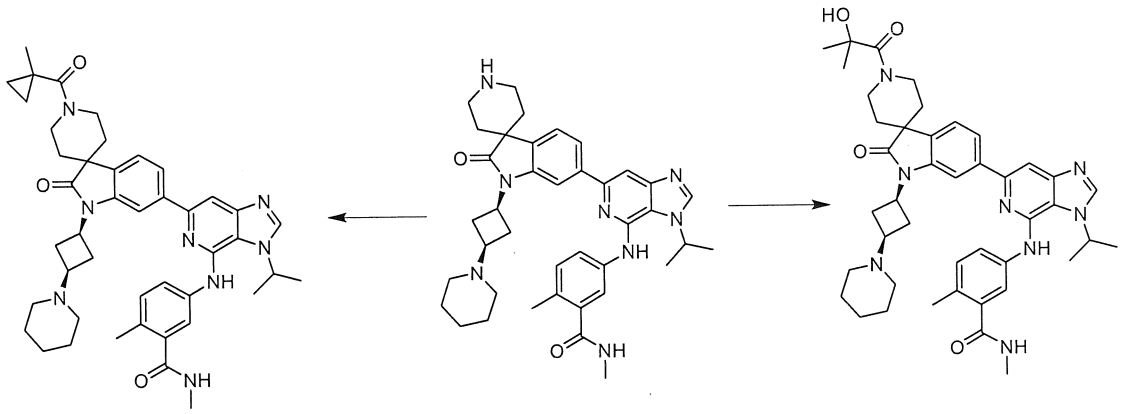


N-Etyl-4-flo-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzamit

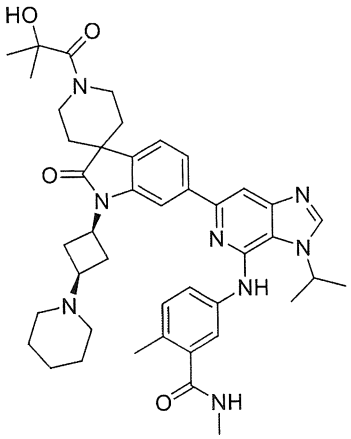


metyl 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)oxy)-2-metylbenzoat

Quy trình 23: Điều chế hợp chất có công thức I theo sơ đồ phản ứng IV



A. Điều chế 5-((6-(1'-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit (ví dụ 146)



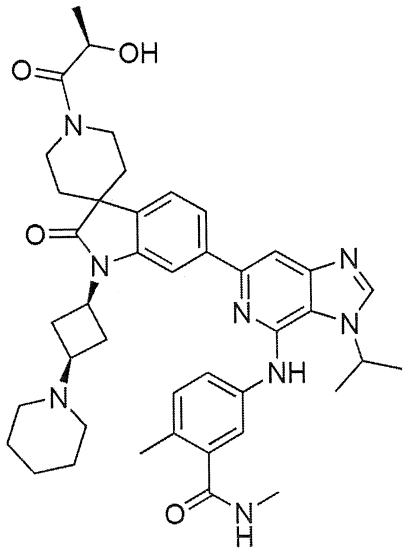
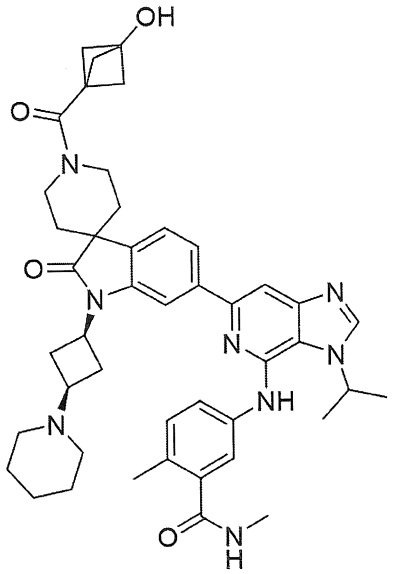
Bổ sung axit 2-hydroxy-2-metylpropanoic (0,024 g, 0,23 mmol), DIEA (0,2 mL, 1,1 mmol) và HATU (0,087 g, 0,23 mmol) vào dung dịch chứa 5-((3-isopropyl-6-(2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit (0,10 g, 0,11 mmol) trong DMF (1 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và sau đó dừng được bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên (Na_2SO_4), được cô, và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (TFA 0,01% trong ACN/TFA 0,01% trong nước) để thu được 5-((6-(1'-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit.

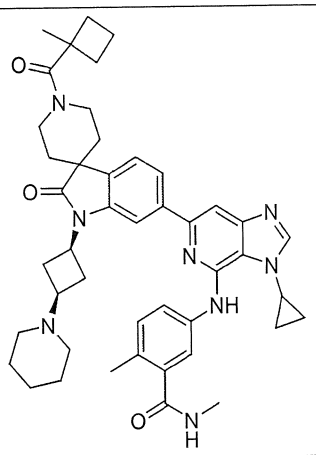
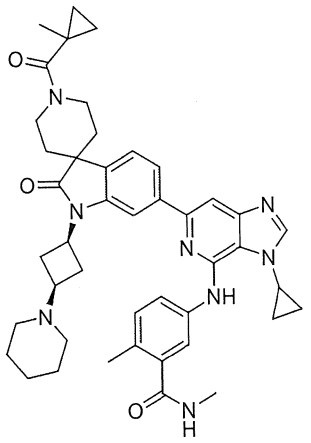
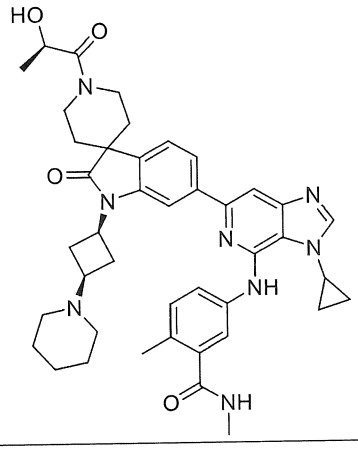
Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự với (các) cải biến sau đây:

- các hợp chất được liệt kê trong quy trình 22 được sử dụng thay vì 5-((3-

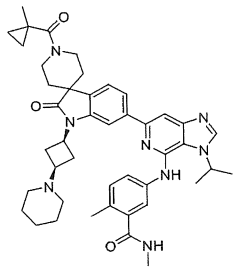
isopropyl-6-(2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit; và/hoặc

- axit carboxylic, là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như axit (R)-2-hydroxypropanoic, axit 3-hydroxybixyclo[1,1,1]pentan-1-carboxylic, axit 1-metylxyclobutan-1-carboxylic, và axit 1-metylxyclopropan-1-carboxylic được sử dụng thay vì axit 2-hydroxy-2-metylpro panoic:

Cấu trúc	Ví dụ #
	147
	148

Cấu trúc	Ví dụ #
	149
	150
	151

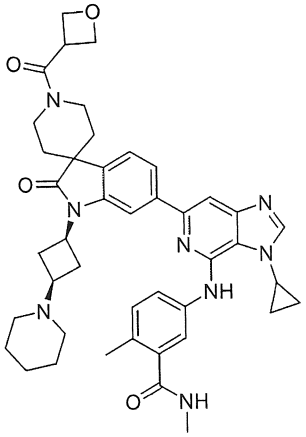
B. Điều chế 5-((3-isopropyl-6-(1'-(1-metylxyclopropan-1-cacbonyl)-2-oxo-1-((1s, 3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3H-imidazo [4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit (ví dụ 152)

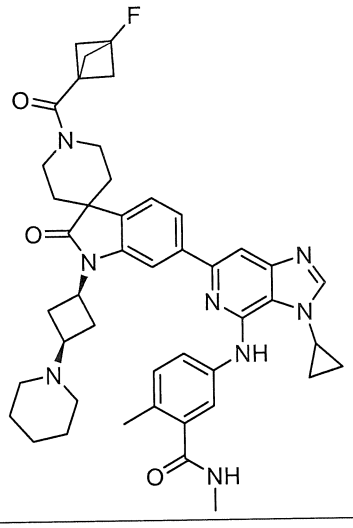
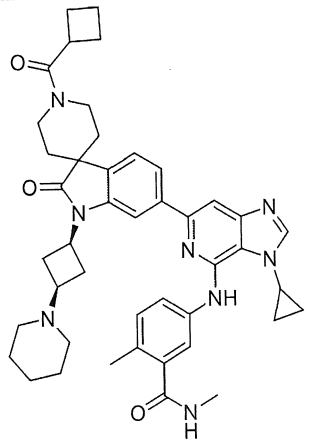
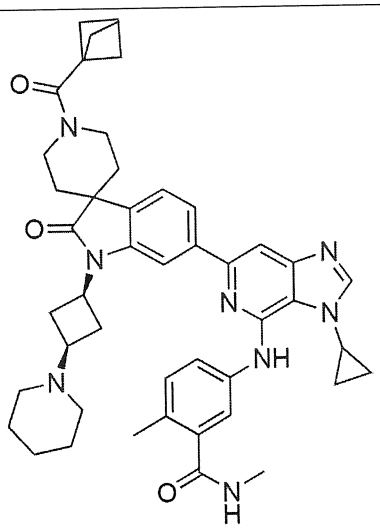


Bổ sung axit 1-metylxyclopropan-1-carboxylic (0,023 g, 0,23 mmol), DIEA (0,2 mL, 1,1 mmol) và dung dịch 50% chứa propylphosphonic anhydrua (T3P) trong EtOAc (0,14 mL, 0,23 mmol) vào dung dịch chứa 5-((3-isopropyl-6-(2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit (0,11 g, 0,11 mmol) trong DMF (1 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và sau đó dừng được bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên (Na_2SO_4), được cô, và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký silica (NH_4OH 10% trong MeOH / EtOAc/ hexan) sau đó bằng sắc ký pha đảo (TFA 0,01% trong ACN/TFA 0,01% trong nước) để thu được 5-((3-isopropyl-6-(1'-(1-metylxyclo propan-1-cacbonyl)-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-pi peridin]-6-yl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit.

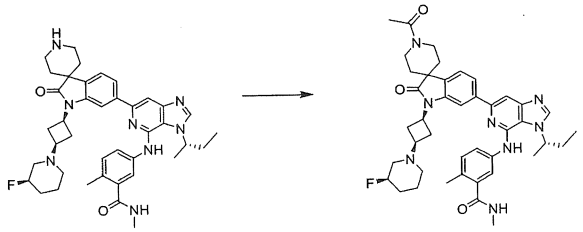
Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự với (các) cải biến sau đây:

- các hợp chất được liệt kê trong quy trình 22 được sử dụng thay vì 5-((3-isopropyl-6-(2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit; và/hoặc
- axit carboxylic, là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như axit 1-metylxyclopropan-1-carboxylic, axit oxetan-3-carboxylic, axit 3-flobixyclo[1,1,1]pentan-1-carboxylic, axit xyclobutancarboxylic, và axit bixyclo[1,1,1]pentan-1-carboxylic được sử dụng thay vì axit 2-hydroxy-2-metylpropanoic:

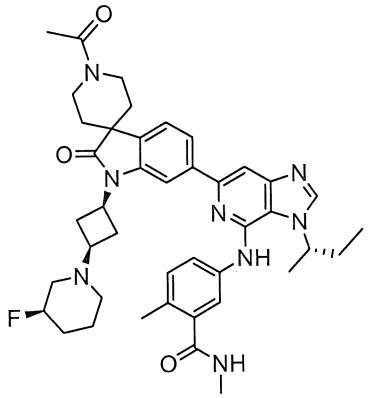
Cấu trúc	Ví dụ #
	153

Cấu trúc	Ví dụ #
	154
	155
	156

Quy trình 24: Điều chế hợp chất có công thức I theo sơ đồ phản ứng IV



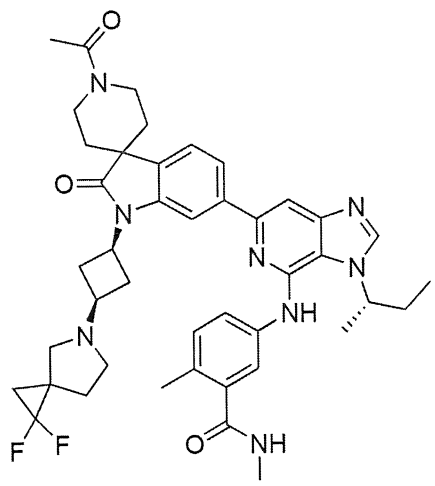
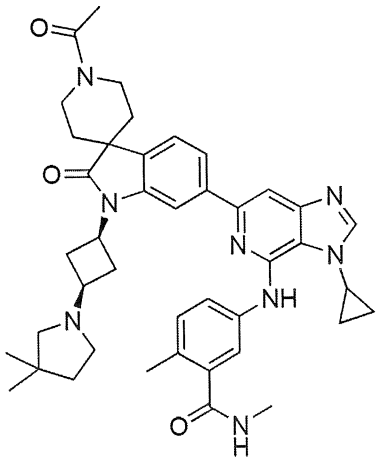
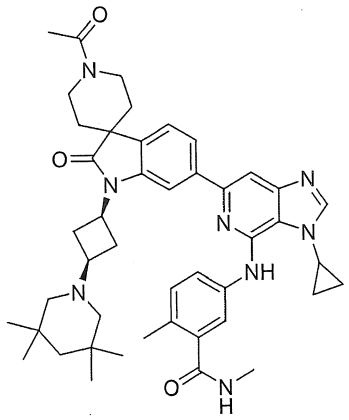
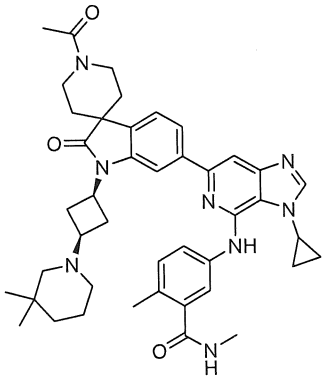
A. Điều chế 5-((6-(1'-axetyl-1-((1S,3R)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3-((S)-sec-butyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit (ví dụ 157)

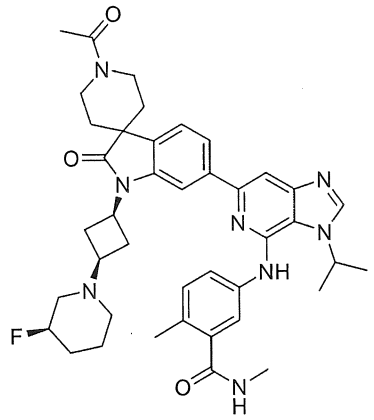
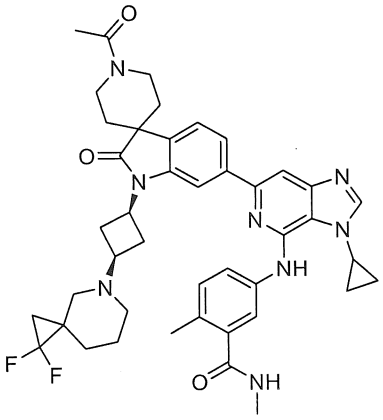
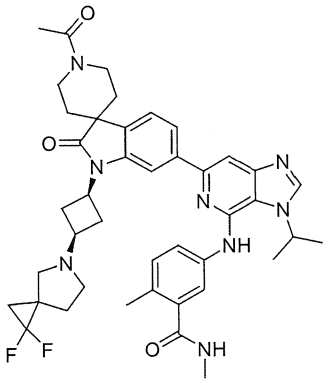
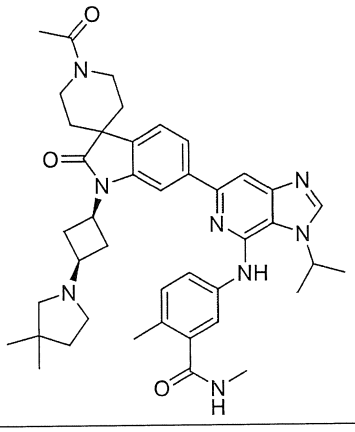


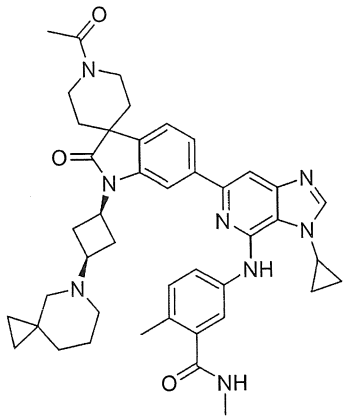
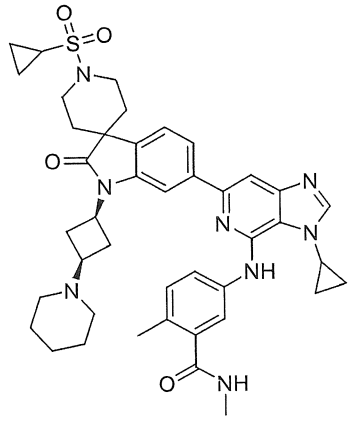
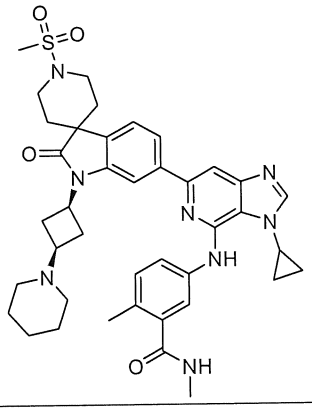
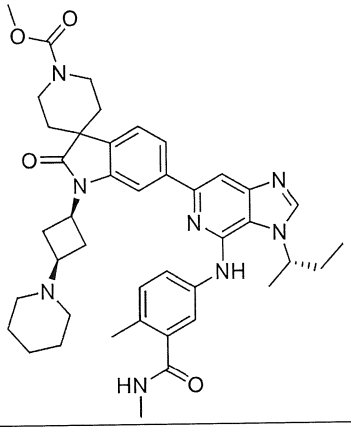
Bổ sung axetic anhydrua (0,01 ml, 0,1 mmol) vào hỗn hợp chứa 5-((3-((S)-sec-butyl)-6-(1-((1S,3R)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit (45 mg, 0,07 mmol) và trietylamin (0,1 ml, 0,64 mmol) trong diclometan (2 mL). Sau khi khuấy nhiệt độ phòng trong 20 phút, hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra 5-((6-(1'-axetyl-1-((1S,3R)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3-((S)-sec-butyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit.

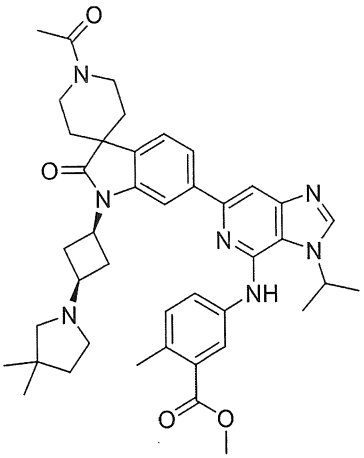
Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự với (các) cải biến sau đây:

- các hợp chất được liệt kê trong quy trình 22 được sử dụng thay vì 5-((3-isopropyl-6-(2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit; và/hoặc
- Alkylsulfonyl clorua, như xyclopropansulfonyl clorua và metansulfonyl clorua, được sử dụng thay vì axetic anhydrua:

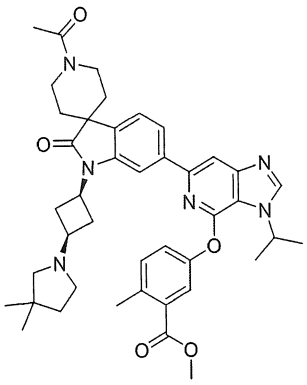
Cấu trúc	Ví dụ #
	158
	159
	160
	161

Cấu trúc	Ví dụ #
	162
	163
	164
	165

Cấu trúc	Ví dụ #
	166
	167
	168
	169 Metyl Cloroformat được sử dụng thay vì axetic anhydrua để tạo ra hợp chất này

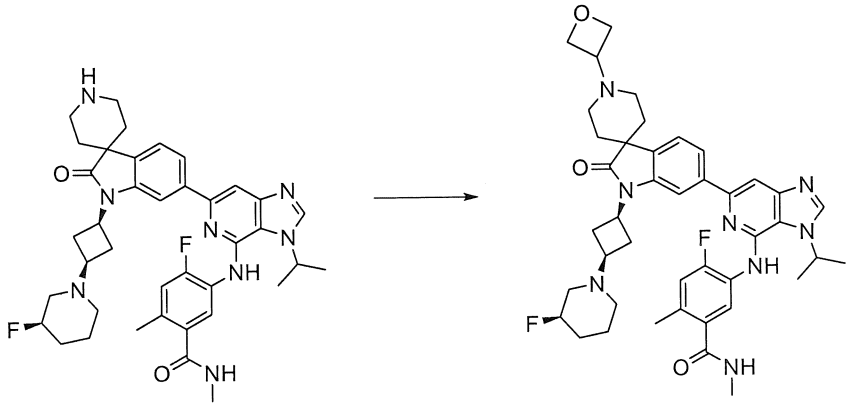


metyl 5-((6-(1'-axetyl-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzoat



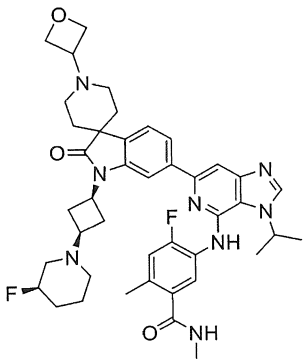
metyl 5-((6-(1'-axetyl-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)oxy)-2-metylbenzoat

Quy trình 25: Điều chế hợp chất có công thức I theo sơ đồ phản ứng IV



A. Điều chế 4-flo-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-1'-(oxetan-3-yl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-

c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit (ví dụ 170)



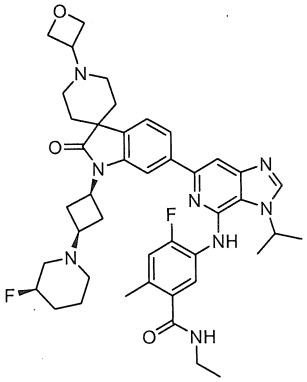
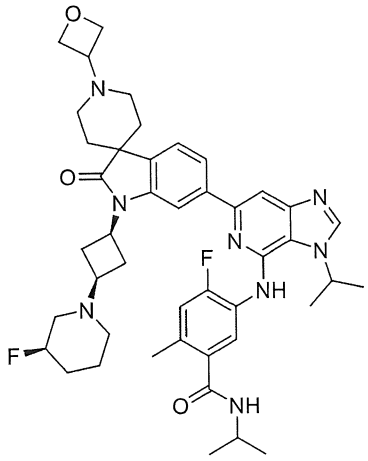
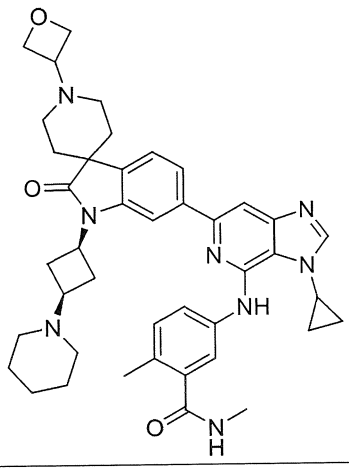
Bổ sung kẽm clorua (21 mg, 0,15 mmol) sau đó bằng natri xyanoborohydrua (19 mg, 0,30 mmol) vào hỗn hợp chứa 4-flo-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit (70 mg, 0,10 mmol) và 3-oxetanon (21 mg, 0,30 mmol) trong metanol (3 mL). Hỗn hợp được bịt kín và được gia nhiệt ở 50°C trong 16 giờ, sau đó được làm lạnh, được dừng bằng natri bicacbonat chứa nước bão hòa, và được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc, được cô, và được tinh chế trên Gilson HPLC pha đảo để thu được 4-flo-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-1'-(oxetan-3-yl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit.

Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự với (các) cải biến sau đây:

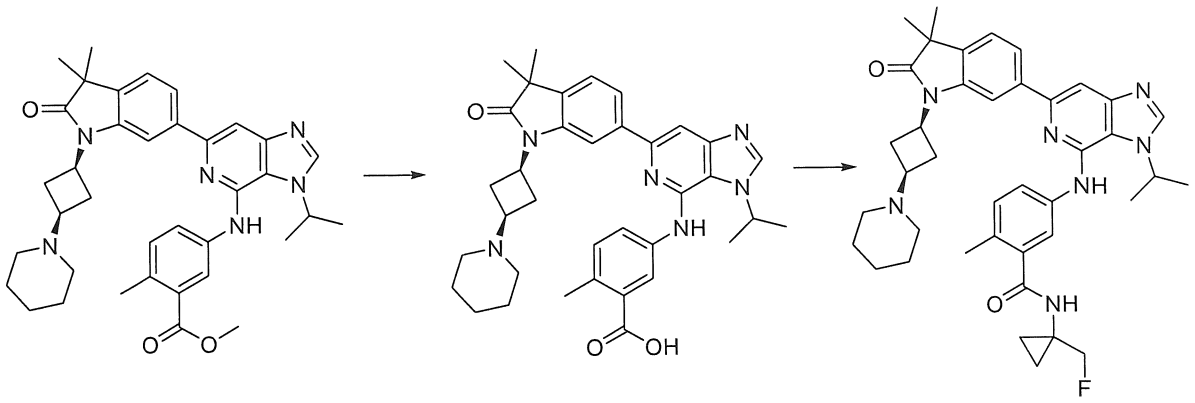
- 5-((3-xyclopropyl-6-(2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit được sử dụng thay vì 4-flo-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit; và/hoặc
- N-etyl-4-flo-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzamit và 4-flo-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-isopropyl-2-metylbenzamitđược sử dụng thay vì 4-flo-5-((6-

(1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit; và/hoặc

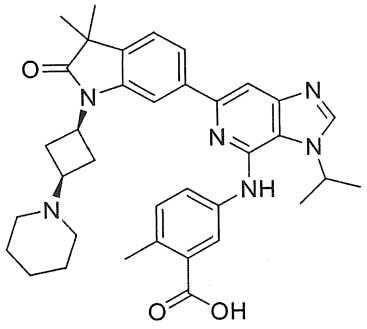
- 4-flo-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-isopropyl-2-metylbenzamit:

Cấu trúc	Ví dụ #
	171
	172
	173

Quy trình 26: Điều chế hợp chất có công thức I theo sơ đồ phản ứng II



A. Điều chế axit 5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl) indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzoic



Bổ sung $LiOH{\cdot}H_2O$ (33 mg, 1,39 mmol) vào dung dịch khuấy chứa metyl 5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzoat (430 mg, 0,69 mmol) trong THF (20 ml) và MeOH (10 ml). Hỗn hợp thu được được làm ấm đến 40°C và sau đó được khuấy trong 2 ngày. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được cô để thu được axit 5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzoic, được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

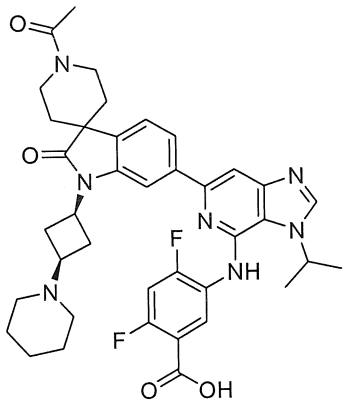
Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự với (các) cải biến sau đây:

- NaOH được sử dụng thay vì LiOH; và/hoặc
- Metyl 5-((6-(1'-axetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2,4-diflobenzoat được sử dụng thay vì metyl 5-((6-(3,3-dimetyl-

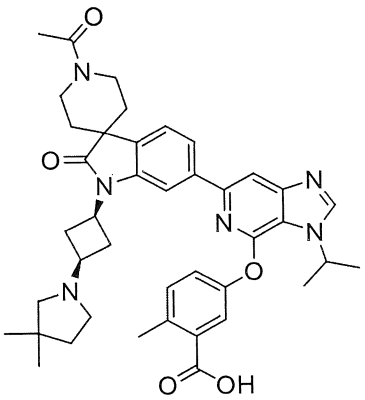
2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzoat; và/hoặc

- Metyl 5-((6-(1'-axetyl-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)oxy)-2-metylbenzoat được sử dụng thay vì metyl 5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzoat; và/hoặc

- metyl 5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2,4-diflobenzoat được sử dụng thay vì metyl 5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzoat:

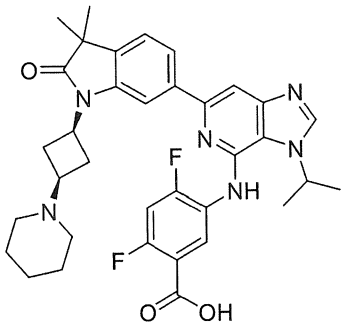


Axit 5-((6-(1'-Axetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2,4-diflobenzoic



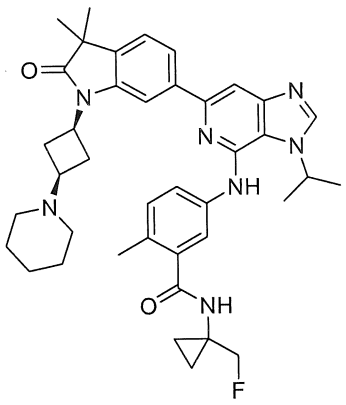
Axit 5-((6-(1'-Axetyl-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-2-

oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)oxy)-2-metylbenzoic



Axit 5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2,4-diflobenzoic

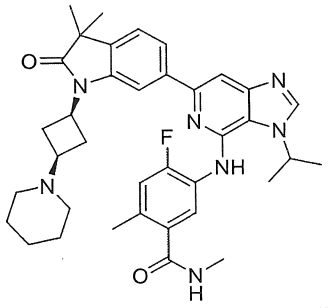
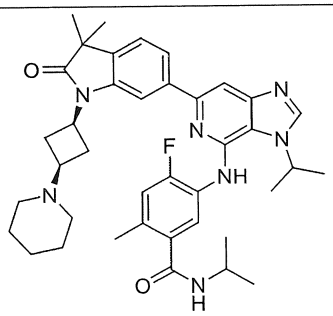
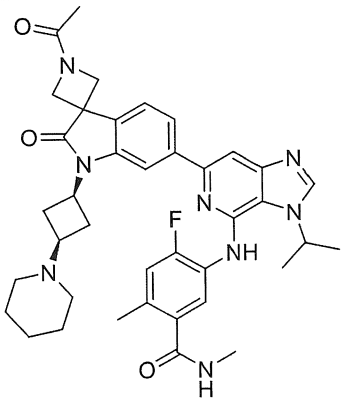
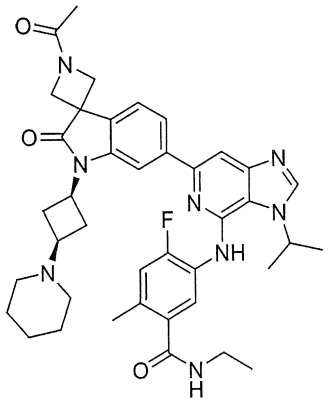
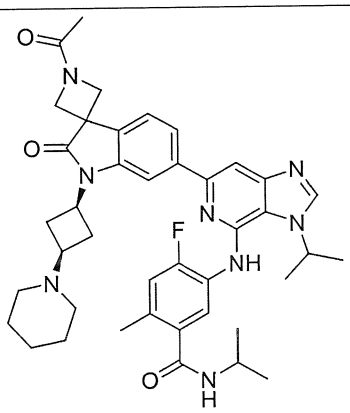
B. Điều chế 5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(flometyl)xyclopropyl)-2-metylbenzamit (ví dụ 174)

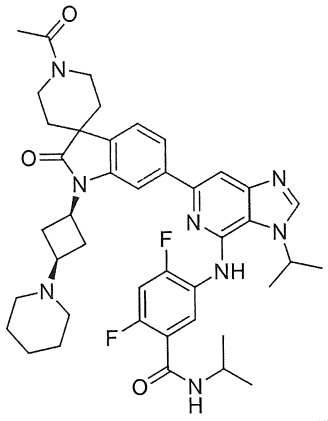
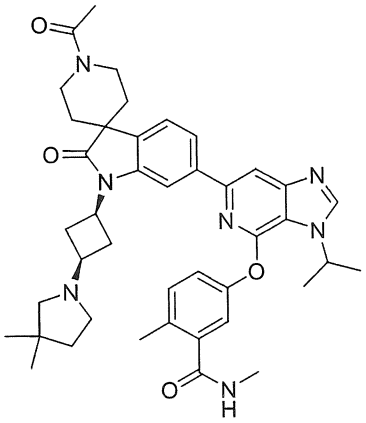
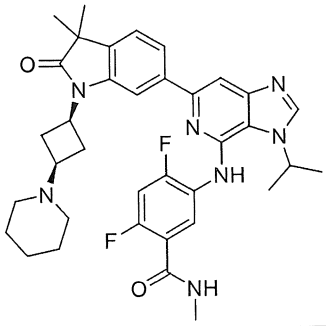


Bổ sung 1-(flometyl)xyclopropan-1-aminhydroclorua (300 mg, 2,4 mmol), HATU (1,8 g, 4,7 mmol), và DIEA (2,5 ml, 14,4 mmol) vào dung dịch khuấy chứa axit 5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzoic (1,45 g, 2,4 mmol) trong DMF (5 ml). Hỗn hợp thu được được khuấy cho đến khi nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ đủ. Phản ứng dung dịch được dừng bằng nước và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được cô, và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (ACN/nước) để thu được 5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(flometyl)xyclopropyl)-2-metylbenzamit.

Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự với (các) cải biến sau đây:

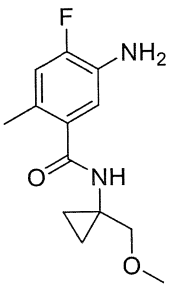
- axit 5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-2-metylbenzoic được sử dụng thay vì axit 5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzoic; hoặc
- axit 5-((6-(1-axetyl-2'-oxo-1'-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[azetidin-3,3'-indolin]-6'-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-2-metylbenzoic được sử dụng thay vì axit 5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzoic; hoặc
- axit 5-((6-(1'-axetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2,4-diflobenzoic được sử dụng thay vì axit 5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzoic; hoặc
- axit 5-((6-(1'-axetyl-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)oxy)-2-metylbenzoic được sử dụng thay vì axit 5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzoic; hoặc
- axit 5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2,4-diflobenzoic được sử dụng thay vì axit 5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzoic; và
- Amin có sẵn trên thị trường, như metylamin, etylamin, và isopropylamin, được sử dụng thay vì 1-(flometyl)xyclopropan-1-aminhydroclorua:

Cấu trúc	Ví dụ #
	175
	176
	177
	178
	179

Cấu trúc	Ví dụ #
	180
	181
	182

Quy trình 27: Điều chế hợp chất có công thức (8) theo sơ đồ phản ứng I

A. Điều chế 5-amino-4-flo-N-(1-(metoxymetyl)xyclopropyl)-2-metylbenzamit

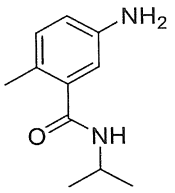


Bổ sung T3P (1,4 mL, 2,4 mmol) vào hỗn hợp chứa axit 5-amino-4-flo-2-metylbenzoic (200,0 mg, 1,2 mmol), 1-(metoxymetyl)xyclopropan-1-amin (235,4 mg, 2,4 mmol), và DIPEA (1,0 mL, 5,9 mmol). Sau khi khuấy nhiệt độ phòng trong 48 giờ,

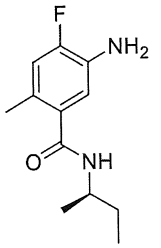
phản ứng được dừng bằng nước và lớp hữu cơ được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên (Na_2SO_4), và được cô để thu được 5-amino-4-flo-N-(1-(metoxymetyl)xyclopropyl)-2-metylbenzamit, được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế.

Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự với (các) cải biến sau đây:

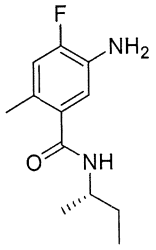
- amin được chỉ định bên dưới được sử dụng thay vì 1-(metoxymetyl)xyclopropan-1-amin; và/hoặc
- axit benzoic được chỉ định bên dưới được sử dụng thay vì axit 5-amino-4-flo-2-metylbenzoic:



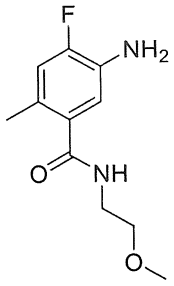
iso-propylamin và axit 5-amino-2-metylbenzoic được sử dụng để tạo ra 5-amino-N-isopropyl-2-metylbenzamit



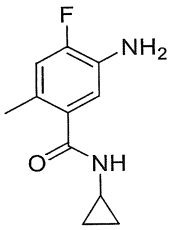
(R)-Butan-2-amin được sử dụng để điều chế (R)-5-amino-N-(sec-butyl)-4-flo-2-metylbenzamit



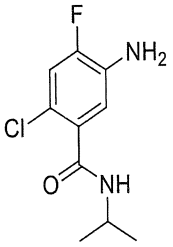
(S)-Butan-2-amin được sử dụng để điều chế (S)-5-amino-N-(sec-butyl)-4-flo-2-metylbenzamit



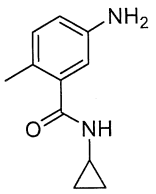
2-Metoxyetan-1-amin được sử dụng để điều chế 5-amino-4-flo-N-(2-metoxyetyl)-2-metylbenzamit



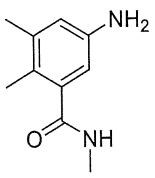
Xyclopropanamin được sử dụng để điều chế 5-amino-N-xyclopropyl-4-flo-2-metylbenzamit



iso-propylamin và axit 5-amino-2-clo-4-flobenzoic được sử dụng để tạo ra 5-amino-2-clo-4-flo-N-isopropylbenzamit

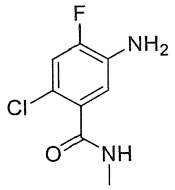


xyclo-propylamin và axit 5-amino-2-metylbenzoic được sử dụng để tạo ra 5-amino-N-xyclopropyl-2-metylbenzamit



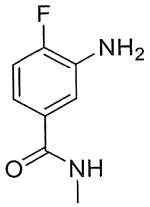
Metylamin và axit 5-amino-2,3-dimetylbenzoic được sử dụng để tạo ra 5-amino-

N,2,3-trimetylbenzamit



Metylamin và axit 5-amino-2-clo-4-flobenzoic được sử dụng để tạo ra 5-amino-N,2,3-trimetylbenzamit

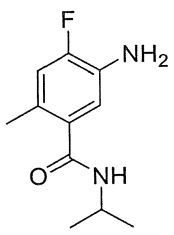
B. Điều chế 3-amino-4-flo-N-metylbenzamit



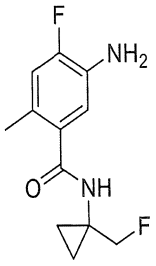
Bổ sung HATU (367,67 mg, 0 mol) vào hỗn hợp chứa axit 3-amino-4-flobenzoic (100,0 mg, 0,7 mmol) và TEA (0,2 mL, 1,4 mmol) trong DMF (2 mL) được sau đó bằng metylamin trong THF 1M (1,9 mL, 1,9 mmol). Sau khi khuấy nhiệt độ phòng qua đêm, phản ứng được dừng bằng nước và lớp hữu cơ được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên (Na_2SO_4), và được cô để thu được 3-amino-4-flo-N-metylbenzamit, được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế.

Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự với (các) cải biến sau đây:

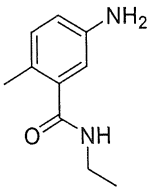
- amin được chỉ định bên dưới được sử dụng thay vì metylamin; và/hoặc
- axit benzoic được chỉ định bên dưới được sử dụng thay vì axit 3-amino-4-flobenzoic:



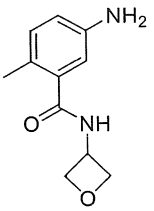
iso-propylamin và axit 5-amino-4-flo-2-metylbenzoic được sử dụng để tạo ra 5-amino-4-flo-N-isopropyl-2-metylbenzamit



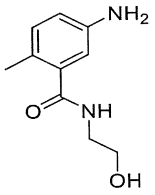
1-(Flometyl)xyclopropan-1-amin và axit 5-amino-4-flo-2-metylbenzoic được sử dụng để tạo ra 5-amino-4-flo-N-(1-(flometyl)xyclopropyl)-2-metylbenzamit



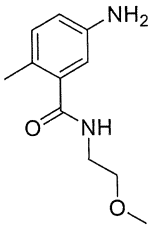
Etylamin và axit 5-amino-2-metylbenzoic được sử dụng để tạo ra 5-amino-N-etyl-2-metylbenzamit



Oxetan-3-amin và axit 5-amino-2-metylbenzoic được sử dụng để tạo ra 5-amino-2-metyl-N-(oxetan-3-yl)benzamit



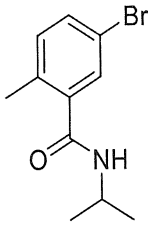
2-Aminoetan-1-ol và axit 5-amino-2-metylbenzoic được sử dụng để tạo ra 5-amino-N-(2-hydroxyetyl)-2-metylbenzamit



2-Metoxyetan-1-amin và axit 5-amino-2-metylbenzoic được sử dụng để tạo ra 5-amino-N-(2-metoxyetyl)-2-metylbenzamit

Quy trình 28: Điều chế hợp chất có công thức I theo sơ đồ phản ứng III

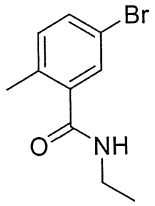
A. Điều chế 5-bromo-N-isopropyl-2-metylbenzamit



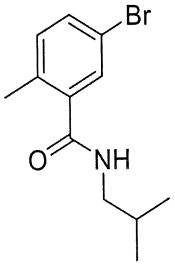
Bổ sung DIPEA (1,01 mL, 5,81 mmol) vào dung dịch chứa axit 5-bromo-2-metylbenzoic (0,50 g, 2,33 mmol), HATU (1,77 g) và isopropylamin (0,499 mL, 5,81 mmol) trong DMF (5 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và phần kết tủa thu được được phân lập bằng cách lọc và được rửa bằng dung dịch chứa HCl 1N để thu được 5-bromo-N-isopropyl-2-metylbenzamit.

Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự với (các) cải biến sau đây:

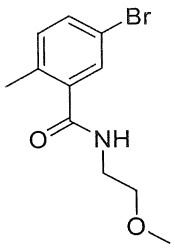
- amin được chỉ định bên dưới được sử dụng thay vì isopropylamin; và/hoặc
- axit benzoic được chỉ định bên dưới được sử dụng thay vì axit 5-bromo-2-metylbenzoic



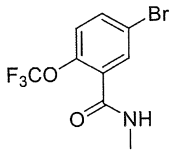
Etylamin được sử dụng để điều chế 5-bromo-N-etyl-2-metylbenzamit



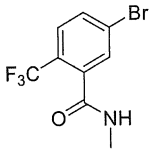
iso-Butylamin được sử dụng để điều chế 5-bromo-N-isobutyl-2-metylbenzamit



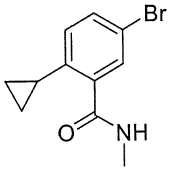
2-Metoxyetan-1-amin được sử dụng để điều chế 5-bromo-N-(2-metoxyetyl)-2-metylbenzamit



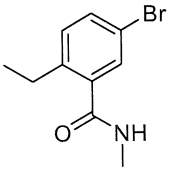
Metylamin và axit 5-bromo-2-(triflometoxy)benzoic được sử dụng để tạo ra 5-bromo-N-metyl-2-(triflometoxy)benzamit



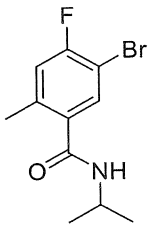
Metylamin và axit 5-bromo-2-(triflometyl)benzoic được sử dụng để tạo ra 5-bromo-N-metyl-2-(triflometyl)benzamit



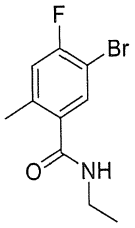
Metylamin và axit 5-bromo-2-xyclopropylbenzoic được sử dụng để tạo ra 5-bromo-2-xyclopropyl-N-metylbenzamit



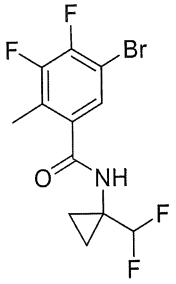
Metylamin và axit 5-bromo-2-etylbenzoic được sử dụng để tạo ra 5-bromo-2-etyl-N-metylbenzamit



Axit 5-bromo-4-flo-2-metylbenzoic được sử dụng để điều chế 5-bromo-4-flo-N-isopropyl-2-metylbenzamit

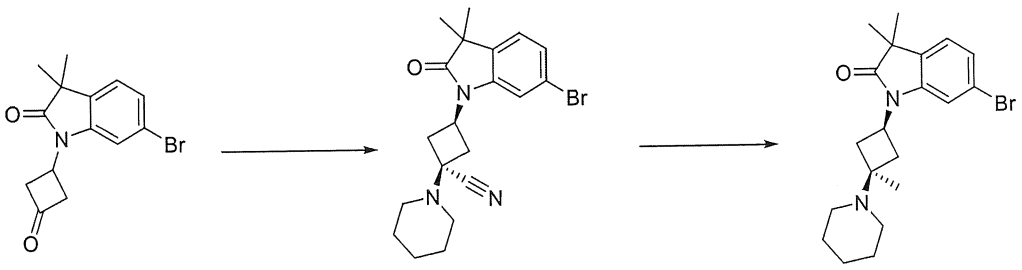


Etylamin và axit 5-bromo-4-flo-2-metylbenzoic được sử dụng để tạo ra 5-bromo-N-etyl-4-flo-2-metylbenzamit

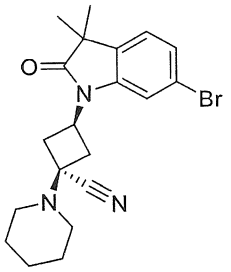


1-(Diflometyl)xyclopropan-1-amin và axit 5-bromo-3,4-diflo-2-metylbenzoic được sử dụng để tạo ra 5-bromo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit

Quy trình 29: Điều chế hợp chất có công thức (26) theo sơ đồ phản ứng VII

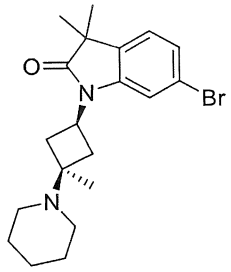


A. Điều chế (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxoindolin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl) xyclobutan-1-cacbonitril



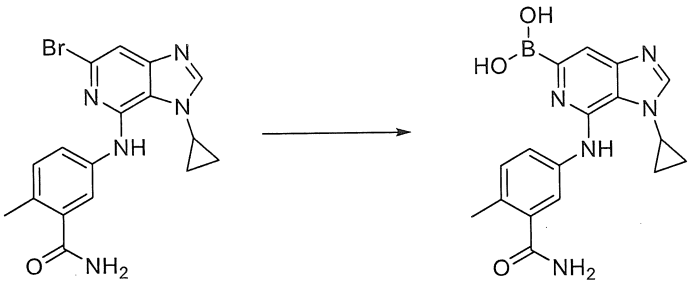
Bổ sung piperidin (2,1 ml, 20,8 mmol) và TMS-CN (1,0 ml, 8,3 mmol) vào dung dịch khuấy chứa 6-bromo-3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)indolin-2-on (1,3 g, 4,16 mmol) trong AcOH (7,0 ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và sau đó được khuấy trong thêm 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn được tái hòa tan trong EtOAc và lớp hữu cơ được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa, nước sau đó bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được cô, và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (Hexan/EtOAc) để tạo ra (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxoindolin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril.

B. Điều chế 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl) indolin-2-on

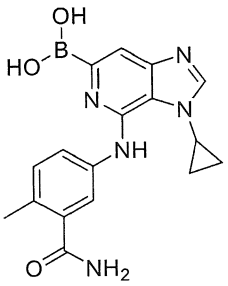


Bổ sung MeMgBr 1,0M (2,2 ml, 2,24 mmol, THF) vào dung dịch khuấy chứa (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxoindolin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril (300 mg, 0,75 mmol) trong THF (10 ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ phòng và sau đó được khuấy trong thêm 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng NH_4Cl bão hòa và lớp nước được chiết bằng EtOAC. Lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được cô, và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (Hexan/EtOAc) để tạo ra 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on.

Quy trình 30: Điều chế hợp chất có công thức (23) theo sơ đồ phản ứng VII

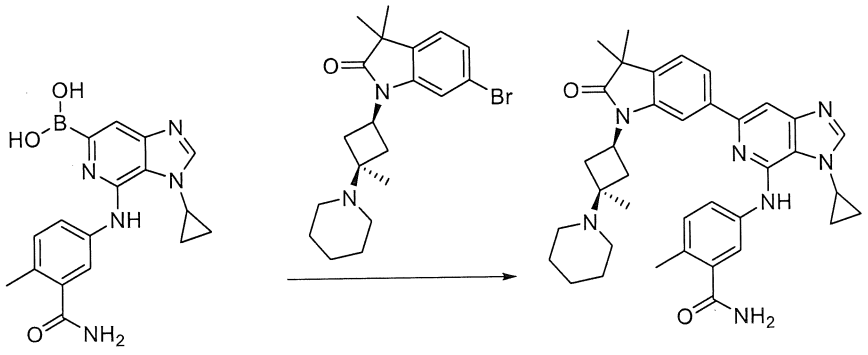


A. Điều chế axit (4-((3-carbamoyl-4-metylphenyl)amino)-3-xyclopropyl-3H-imi dazo[4,5-c]pyridin-6-yl)boronic

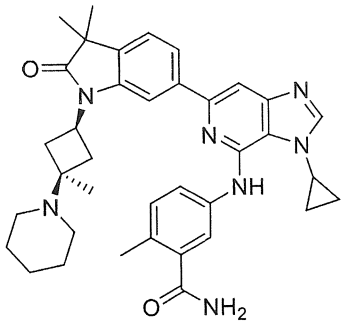


Bổ sung bis(pinacolato)dibo (263 mg, 1,0 mmol), KOAc (102 mg, 1,0 mmol), và Pd(dppf)Cl_2.DCM (42 mg, 0,052mmol) vào dung dịch khuấy chứa 5-((6-bromo-3-xyclopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (200 mg, 0,52 mmol) trong dioxan (20 ml). Huyền phù thu được được loại khí bằng cách tạo bọt khí argon thông qua (2 phút), được bịt kín, và sau đó được gia nhiệt ở 90°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, được lọc, và được cô để thu được axit (4-((3-carbamoyl-4-metylphenyl)amino)-3-xyclopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)boronic, được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Quy trình 31: Điều chế hợp chất có công thức I theo sơ đồ phản ứng VII

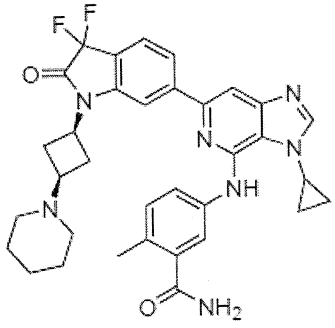


A. Điều chế 5-((3-xyclopropyl-6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylben zamit (ví dụ 183)

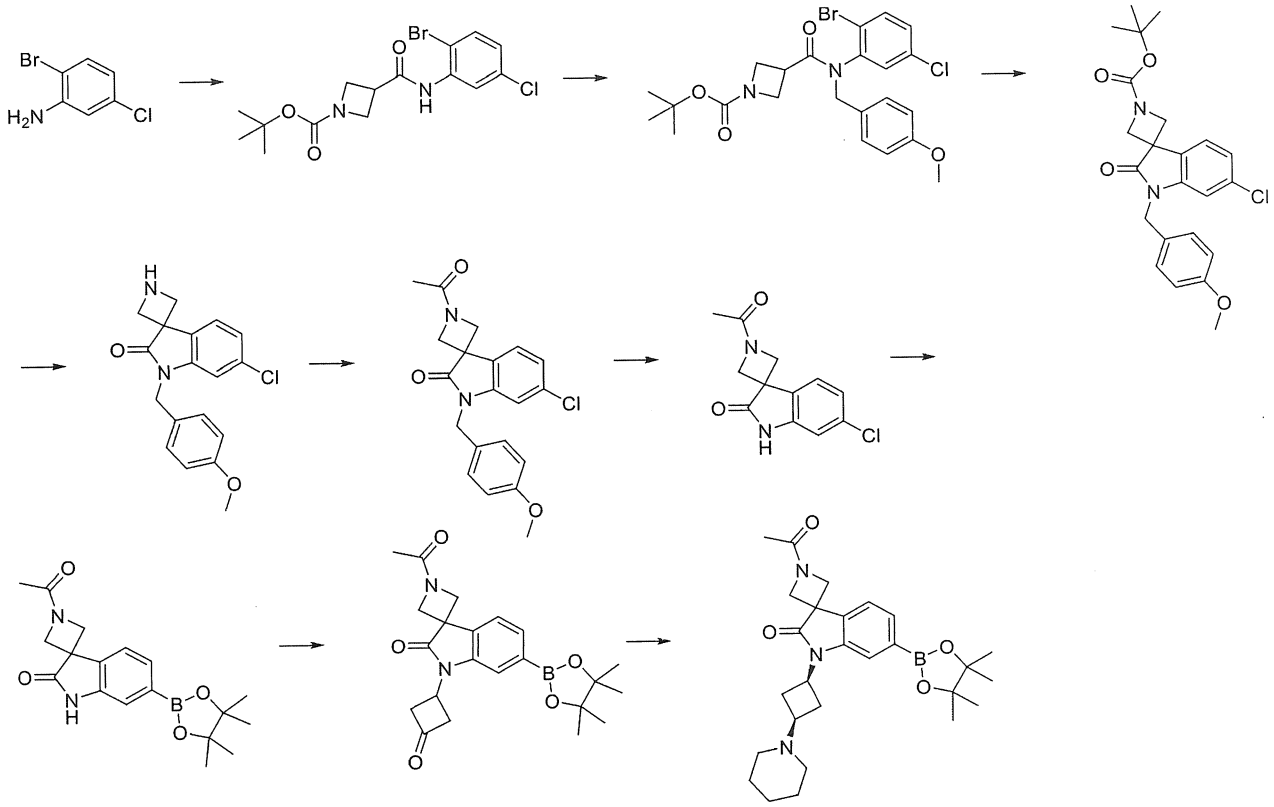


Bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (2,0 mg, 0,002 mmol), 2M Na_2CO_3 (0,06 ml, 0,12 mmol), và axit (4-((3-carbamoyl-4-metylphenyl)amino)-3-xyclopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)boronic (18 mg, 0,051 mmol) vào dung dịch chứa 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on (40 mg, 0,026 mmol) trong DME (3 ml). Huyền phù thu được được loại khí bằng cách tạo bọt khí Ar, được bịt kín, sau đó được gia nhiệt ở 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng sau đó được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được cô, và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (Hex/EtOAc) để tạo ra 5-((3-xyclopropyl-6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzamit.

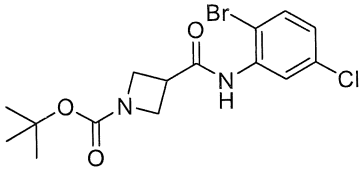
Hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ 6-bromo-3,3-diflo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on:

Cấu trúc	Ví dụ #
	184

Quy trình 32: Điều chế hợp chất có công thức (13) hiển thị trong sơ đồ phản ứng I

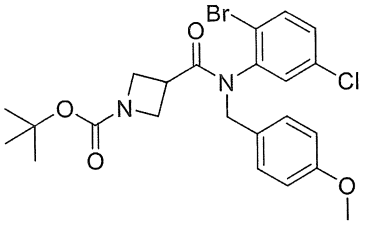


A. Điều chế tert-butyl 3-((2-bromo-5-clophenyl)carbamoyl)azetidin-1-carboxylat



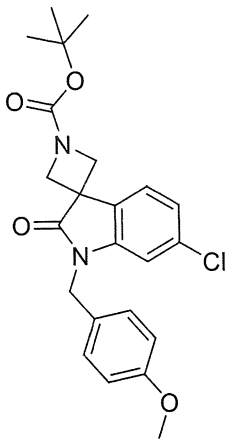
Bổ sung trimetylaluminum (2,0 M trong toluen, 34 ml, 68 mmol) vào dung dịch khuấy chứa 1-(tert-butyl) 3-metyl azetidin-1,3-dicarboxylat (12,5g, 58,1 mmol, có sẵn trên thị trường) và 2-bromo-5-cloanilin (10g, 48,4 mmol) trong DCM (200 ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 40°C qua đêm. Sau khi nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C sau đó dừng được bằng nước. Lớp nước được chiết bằng DCM và lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được cô, và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (Hexan/EtOAc) để thu được tert-butyl 3-((2-bromo-5-clophenyl)carbamoyl)azetidin-1-carboxylat.

B. Điều chế tert-butyl 3-((2-bromo-5-clophenyl)(4-metoxybenzyl)carbamoyl)azeti din-1-carboxylat



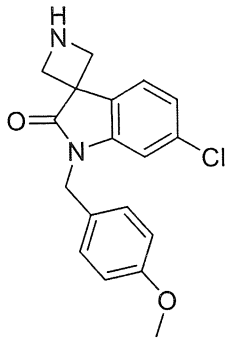
Bổ sung K_2CO_3 (10,6 g, 77 mmol) và PMBCl (3,83 ml, 28,2 mmol) vào dung dịch khuấy chứa tert-butyl 3-((2-bromo-5-clophenyl)carbamoyl)azetidin-1-carboxylat (10 g, 25,7 mmol) trong ACN (200 ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến 85°C và được khuấy qua đêm. Sau đó huyền phù thu được được làm lạnh và được lọc. Phần lọc được cô và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (Hexan/EtOAc) để tạo ra tert-butyl 3-((2-bromo-5-clophenyl)(4-metoxybenzyl)carbamoyl)azetidin-1-carboxylat.

C. Điều chế tert-butyl 6'-clo-1'-(4-metoxybenzyl)-2'-oxospiro[azetidin-3,3'-indolin]-1-carboxylat



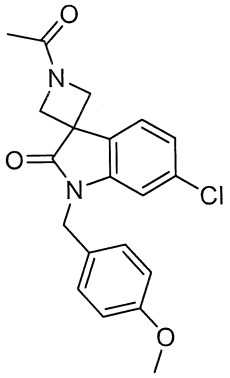
Bổ sung PCy_3 (0,165g, 0,588 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,132g, 0,588 mmol), và natri tertbutoxit (3,39g, 35,3 mmol) vào dung dịch khuấy chứa tert-butyl 3-((2-bromo-5-clophenyl)(4-metoxybenzyl)carbamoyl)azetidin-1-carboxylat (6 g, 11,8 mmol) trong dioxan (20 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được loại khí bằng cách tạo bọt khí argon thông qua trong 3 phút. Bình phản ứng được bịt kín và được gia nhiệt ở 80°C trong 15 phút. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_3, và được cô để thu được tert-butyl 6'-clo-1'-(4-metoxybenzyl)-2'-oxospiro[azetidin-3,3'-indolin]-1-carboxylat, được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

D. Điều chế 6'-clo-1'-(4-metoxybenzyl)spiro[azetidin-3,3'-indolin]-2'-on



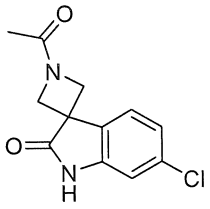
Bổ sung HCl 4M trong dioxan (14,7 ml, 58,9 mmol) vào dung dịch khuấy chứa tert-butyl 6'-clo-1'-(4-metoxybenzyl)-2'-oxospiro[azetidin-3,3'-indolin]-1-carboxylat (5,05g, 11,8 mmol) trong metanol (50ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm và sau đó được cô. Phần cặn thu được được tái hòa tan với lượng tối thiểu của DCM và sau đó bổ sung vào Et_2O đã khuấy. Huyền phù được khuấy trong hơn 30 phút, được lọc, được rửa bằng Et_2O, và được làm khô để thu được 6'-clo-1'-(4-metoxybenzyl)spiro [azetidin-3,3'-indolin]-2'-on.

E. Điều chế 1-axetyl-6'-clo-1'-(4-metoxybenzyl)spiro[azetidin-3,3'-indolin]-2'-on



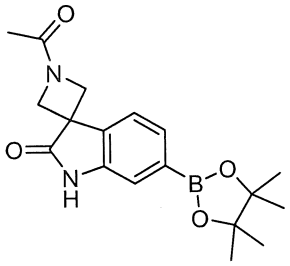
Bổ sung axetic anhydrua (0,866 ml, 9,16 mmol) và trietylamin (8,51 ml, 61,1 mmol) vào dung dịch khuấy chứa 6'-clo-1'-(4-metoxybenzyl)spiro[azetidin-3,3'-indolin]-2'-on (2,23g, 6,11 mmol) trong DCM (20 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau 10 phút, hỗn hợp phản ứng được cô và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh để thu được 1-axetyl-6'-clo-1'-(4-metoxybenzyl)spiro[azetidin-3,3'-indolin]-2'-on.

F. Điều chế 1-axetyl-6'-clospiro[azetidin-3,3'-indolin]-2'-on



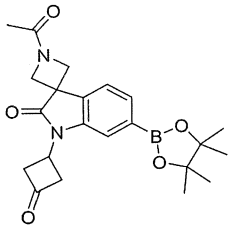
Bổ sung TfOH (0,835 ml, 9,44 mmol) và TFA (7,22 ml, 94,4 mmol) vào dung dịch khuấy chứa 1-axetyl-6'-clo-1'-(4-metoxybenzyl)spiro[azetidin-3,3'-indolin]-2'-on. (0,7g, 1,89 mmol) trong DCM (10 ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm và sau đó được cô. Phần cặn được hòa tan bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng bão hòa $NaHCO_3$ và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được cô, và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (DCM/MeOH) để thu được 1-axetyl-6'-clospiro[azetidin-3,3'-indolin]-2'-on.

G. Điều chế 1-axetyl-6'-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[azetidin-3,3'-indolin]-2'-on



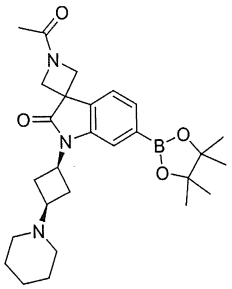
Bổ sung bis(pinacolato)dibo (1,06g, 4,19 mmol), kali axetat (0,411g, 4,19 mmol), Pd_2dba_3 (77mg, 0,084 mmol), và Xantphos (100mg, 0,209 mmol) vào dung dịch khuấy chứa 1-axetyl-6'-clospiro[azetidin-3,3'-indolin]-2'-on (0,35g, 1,4 mmol) trong dioxan. Huyền phù thu được được loại khí bằng cách tạo bọt khí argon thông qua trong 5 phút. Bình phản ứng được bịt kín và sau đó được gia nhiệt ở 100°C qua đêm. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được cô để thu được 1-axetyl-6'-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[azetidin-3,3'-indolin]-2'-on, được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

H. Điều chế 1-axetyl-1'-(3-oxoxyclobutyl)-6'-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[azetidin-3,3'-indolin]-2'-on



Bổ sung bromoxyclobutanon (0,495ml, 5,58 mmol) và K_2CO_3 (0,964g, 6,68 mmol) vào dung dịch khuấy chứa 1-axetyl-6'-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[azetidin-3,3'-indolin]-2'-on (0,478g, 1,4 mmol) trong NMP (5 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến 50°C và được khuấy qua đêm. Sau khi toàn bộ nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng và sau đó được lọc. Phần lọc được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước sau đó nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, và được cô để thu được 1-axetyl-1'-(3-oxoxyclobutyl)-6'-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[azetidin-3,3'-indolin]-2'-on, được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

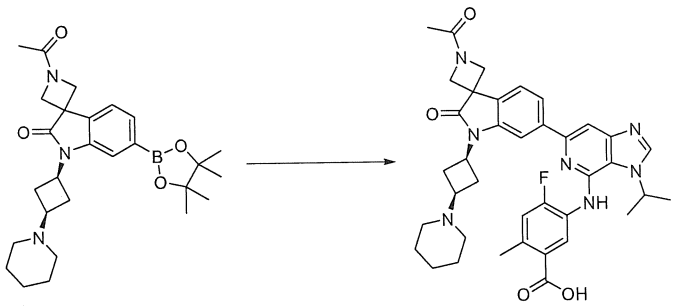
I. Điều chế 1-axetyl-1'-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6'-(4,4,5,5-tetramety l-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[azetidin-3,3'-indolin]-2'-on



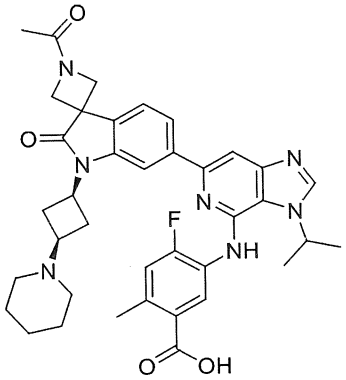
Bổ sung axit axetic, thuốc thử ACS (0,88 ml, 14,62 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (1,55 g, 7,31 mmol) vào dung dịch chứa 1-axetyl-1'-(3-oxoxyclobutyl)-6'-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[azetidin-3,3'-indolin]-2'-on (1 g, 2,44 mmol) và piperidin (0,96 ml, 9,75 mmol) trong DCM (10 ml). Sau khi hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp được dừng bằng $NaHCO_3$ bão hòa và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô để thu được 1-axetyl-1'-((1s,3s)-3-(piperidin-1-

yl)xyclobutyl)-6'-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[azetidin-3,3'-indolin]-2'-on, được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Quy trình 33: Điều chế hợp chất có công thức (27) theo sơ đồ phản ứng VI

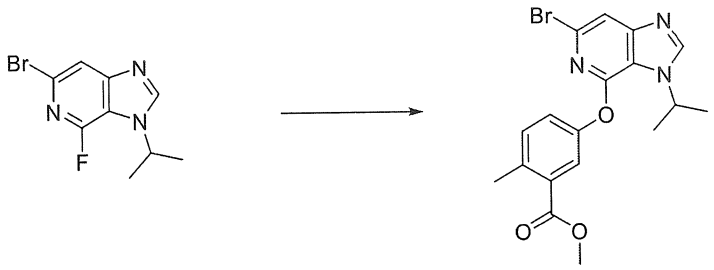


A. Điều chế axit 5-((6-(1-axetyl-2'-oxo-1'-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl) spiro[azetidin-3,3'-indolin]-6'-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-2-metylbenzoic

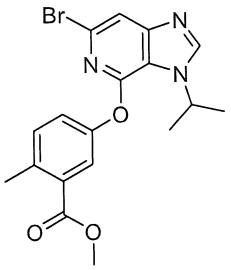


Bổ sung Na_2CO_3 2M (3,65 ml) và DME (10 ml) vào hỗn hợp chứa 1-axetyl-1'-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6'-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[azetidin-3,3'-indolin]-2'-on (0,5 g, 1,04 mmol), axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-2-metylbenzoic (0,25 g, 0,63 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (120,51 mg, 0,1 mmol) trong ống bịt kín. Sau khi hỗn hợp được gia nhiệt ở 90°C trong 1 giờ, hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và nước. Bổ sung axit xitric vào hỗn hợp thu được để điều chỉnh độ pH đến ca. 6. Lớp hữu cơ được chiết bằng DCM, và các lớp hữu cơ kết hợp được cô và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (100% DCM so với 100% MeOH) để tạo ra axit 5-((6-(1-axetyl-2'-oxo-1'-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[azetidin-3,3'-indolin]-6'-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-2-metylbenzoic.

Quy trình 34: Điều chế hợp chất có công thức (9) hiển thị trong sơ đồ phản ứng I

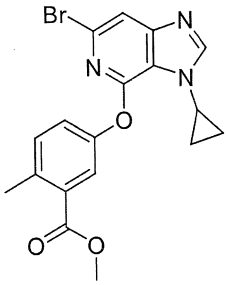


A. Điều chế metyl 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)oxy)-2-metylbenzoat



Bổ sung xesi cacbonat (568 mg, 1,7 mmol) vào hỗn hợp chứa 6-bromo-4-flo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin (150 mg, 0,58 mmol) và metyl 5-hydroxy-2-metylbenzoat trong DMF (3 mL). Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 100°C, phản ứng được lọc và được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo thu được metyl 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)oxy)-2-metylbenzoat.

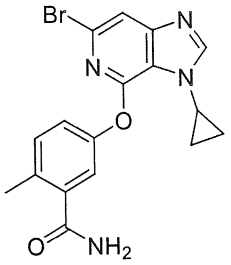
Hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ 6-bromo-3-xyclopropyl-4-flo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin và kali cacbonat được sử dụng thay vì 6-bromo-4-flo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin và xesi cacbonat, tương ứng:



Metyl 5-((6-bromo-3-xyclopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)oxy)-2-metyl benzoat

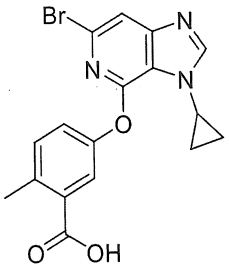
Hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ 6-bromo-3-xyclopropyl-4-flo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin, 5-hydroxy-2-metylbenzamit, và kali

cacbonat được sử dụng thay vì 6-bromo-4-flo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin, metyl 5-hydroxy-2-metylbenzoat, và xesi cacbonat, tương ứng:



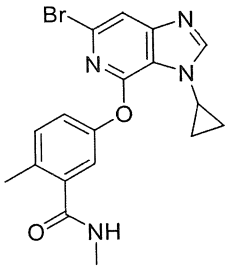
5-((6-Bromo-3-xyclopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)oxy)-2-metylbenzamit

B. Điều chế axit 5-((6-bromo-3-xyclopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)oxy)-2-metylbenzoic



Trong lọ nhỏ được đặt metyl 5-((6-bromo-3-xyclopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)oxy)-2-metylbenzoat (784,4 mg, 2,0 mmol) và lithi hydroxit (818 mg, 20 mmol) trong THF (10 mL)/nước (5 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ, được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, được cô, và được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế.

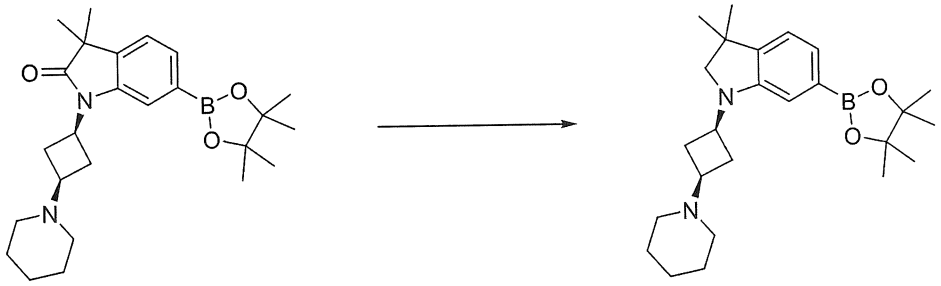
C. Điều chế 5-((6-bromo-3-xyclopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)oxy)-N,2-dimetylbenzamit



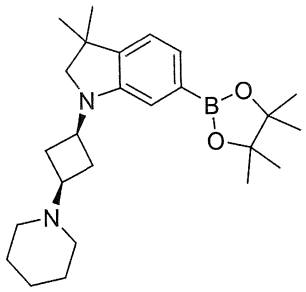
Trong lọ nhỏ được đặt axit 5-((6-bromo-3-xyclopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)oxy)-2-metylbenzoic (769 mg, 2,0 mmol), metylamin hydroclorua (668

mg, 9,9 mmol), dietylisopropylamin (4,2 mL, 24 mmol), và HATU (3774 mg, 9,9 mmol) trong ACN (20 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó hỗn hợp được dừng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô, được cô, và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (100% hexan so với 100% EtOAc sau đó 100% DCM so với 100% MeOH) để thu được 5-((6-bromo-3-xyclopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)oxy)-N,2-dimetylbenzamit.

Quy trình 35: Điều chế hợp chất có công thức (13) theo sơ đồ phản ứng I

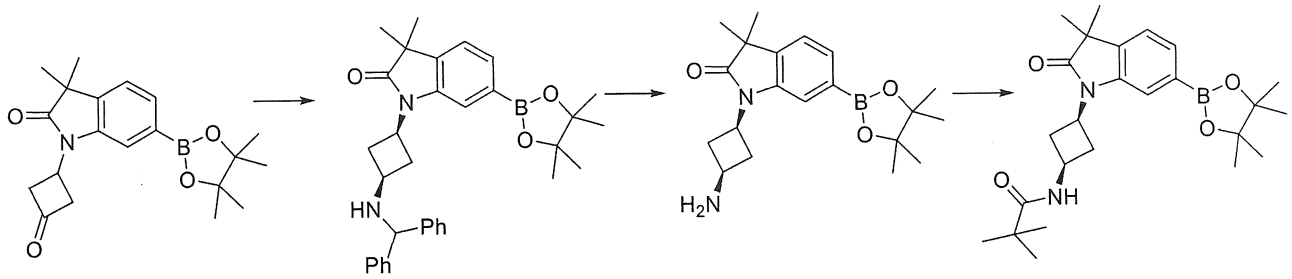


A. Điều chế 3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin

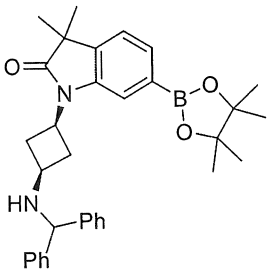


Trong ống nhỏ 20 mL được đặt 3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on (490 mg, 1,15 mmol) trong toluen (5 ml). Bổ sung Red-Al 60% khối lượng trong toluen (563,25 µl, 2,89 mmol) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 85°C trong 2 giờ, và sau đó được dừng bằng $NaHCO_3$ bão hòa. Bổ sung Na_2SO_4 vào hỗn hợp này và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và sau đó được lọc. Phần lọc được cô và được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Quy trình 36: Điều chế hợp chất có công thức (13) theo sơ đồ phản ứng I

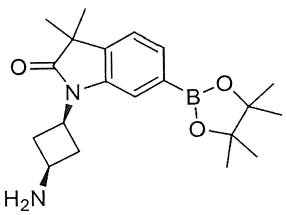


A. Điều chế 1-((1s,3s)-3-(benzhydrylamino)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on



Bổ sung $Na(OAc)_3$ (8,9 g, 42,2 mmol) vào dung dịch khuấy chứa 3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on (10 g, 28,1 mmol), diphenylmetanamin (9,7 ml, 56,3 mmol), và axit axetic (4,87 ml, 84,5 mmol) trong DCE (100 ml). Huyền phù thu được được khuấy qua đêm sau đó dừng được bằng $NaHCO_3$ bão hòa. Hỗn hợp được lọc và sau đó lớp nước được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, sau đó được cô để thu được 1-((1s,3s)-3-(benzhydrylamino)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on, được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

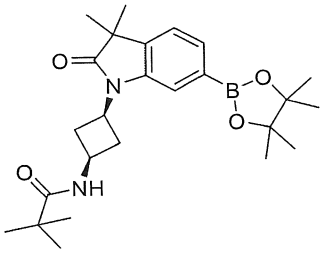
B. Điều chế 1-((1s,3s)-3-aminoxyclobutyl)-3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on



Bổ sung Pd/C (10% khối lượng/khối lượng, 3,0 g, 2,8 mmol) vào dung dịch chứa 1-((1s,3s)-3-(benzhydrylamino)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on (23,2 g) trong MeOH (30 ml) trong chai Parr. Sau đó chai được gắn vào máy lắc Parr, được nạp bằng H_2 (40 psi), và lắc qua đêm. Huyền phù

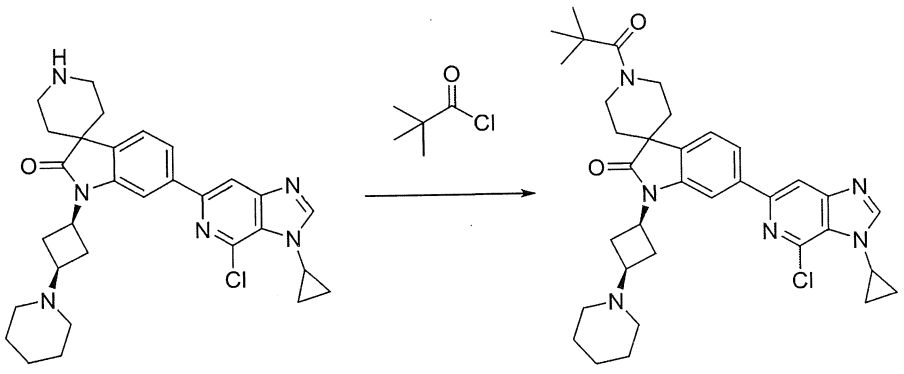
thu được được lọc qua xelit sau đó được cô để thu được sản phẩm thô. Phần cặn được tái hòa tan bằng Et_2O (200 ml) và HCl 4N (dioxan, 28,2 ml, 112,6 mmol) được bổ sung từ từ ở nhiệt độ 0°C trong khi khuấy. Sau 30 phút, phần cặn được lọc và được làm khô để thu được 1-((1s,3s)-3-aminoxyclobutyl)-3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on.

C. Điều chế N-((1s,3s)-3-(3,3-dimetyl-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-1-yl)xyclobutyl)pivalamit

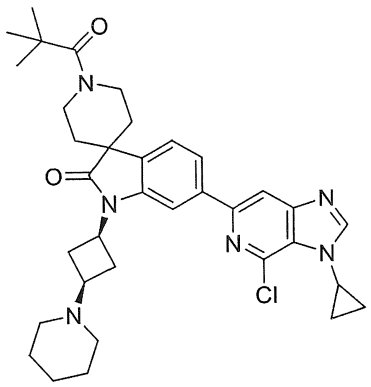


Bổ sung nhỏ giọt pivaloyl clorua vào dung dịch chứa 1-((1s,3s)-3-aminoxyclobutyl)-3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on (2,9 g, 6,9 mmol) và trietylamin (4,8 mL, 34,6 mmol) trong DCM (70 mL) qua 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được nạp trên cột silica gel và được tinh chế (100% hexan so với 60% EtOAc trong hexan) để thu được N-((1s,3s)-3-(3,3-dimetyl-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-1-yl)xyclobutyl)pivalamit.

Quy trình 37: Điều chế hợp chất có công thức (14) theo sơ đồ phản ứng II và IV

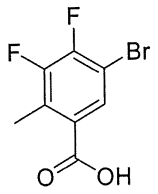


A. Điều chế 6-(4-clo-3-xyclopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1'-pivaloylspiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on



Bổ sung trietylamin (0,23 mL, 1,6 mmol) vào huyền phù chứa 6-(4-clo-3-xyclopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on (0,092 g, 0,16 mmol) trong DCM (2 mL) sau đó bằng pivaloyl clorua (0,03 mL, 0,24 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ và sau đó được dừng bằng nước và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên (Na_2SO_4), và được cô để thu được 6-(4-clo-3-xyclopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1'-pivaloylspiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on, được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

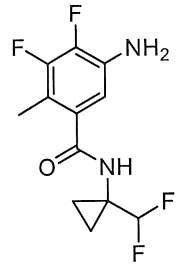
Quy trình 38: Điều chế axit 5-bromo-3,4-diflo-2-metylbenzoic



Bổ sung nhỏ giọt đều đều n-butyllithi (6,60 mL, 15,2 mmol) vào dung dịch chứa tetrametylpiperidin (2,67 mL, 15,8 mmol) trong THF (10 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút. Sau đó hỗn hợp được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa axit 3-bromo-4,5-diflobenzoic (1,50 g, 6,33 mmol) trong THF (90 mL) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở -78°C trong 30 phút sau đó bằng cách bổ sung iodometan (1,97 mL, 31,7 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng và được khuấy nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được dừng bằng H_2O, được axit hóa bằng HCl 2M, và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được

làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, được cô, và được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

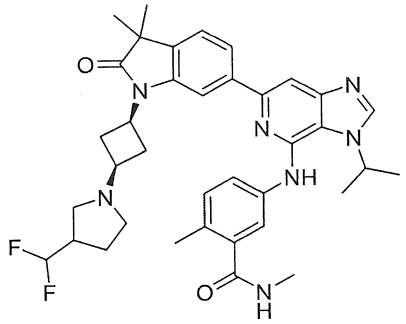
Quy trình 39: Điều chế 5-amino-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit



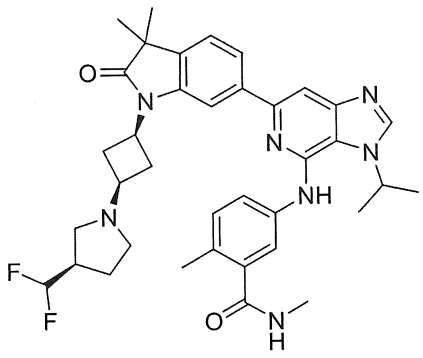
Trong lọ nhỏ được đặt 5-bromo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit (100 mg, 0,29 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (13 mg, 0,015 mmol), XantPhos (17 mg, 0,029 mmol), benzophenon imin (0,055 mL, 0,33 mmol), và xesi cacbonat (287 mg, 0,88 mmol) trong dioxan (2 mL). Hỗn hợp được loại khí bằng argon và được gia nhiệt ở 90 °C trong 18 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp được rót vào nước và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô (MgSO4), được lọc, và được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Hợp chất trung gian imin thu được được hòa tan trong THF (3 mL) sau đó bằng cách bổ sung HCl 2M trong nước (1,1 ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ và sau đó được cô trong chân không. Bổ sung etyl axetat và $NaHCO_3$ bão hòa vào phần cặn thu được. Các lớp được tách và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, được cô, và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (0,5% NEt_3 trong DCM/MeOH) để thu được 5-amino-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

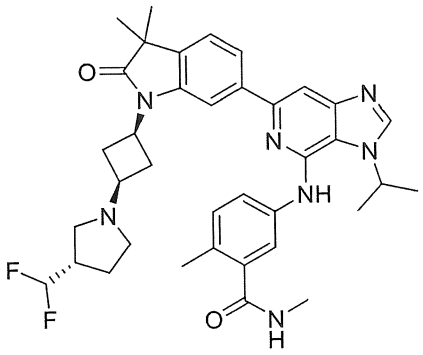
Độ hòa tan không đối xứng

1. Phân tách chất đồng phân của 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-(diflometyl)pyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit



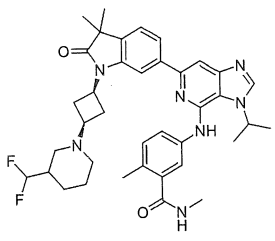
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-(diflometyl)pyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit (ví dụ 104) được tách trên cột CHIRALPAK IA SFC 5um 21x250mm trong MeOH 35% (được cải biến bằng NH_3 10 mM)/CO_2 tại 60 mL/phút để thu được hai chất đồng phân đơn:



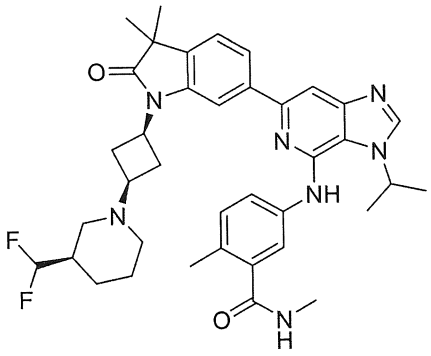


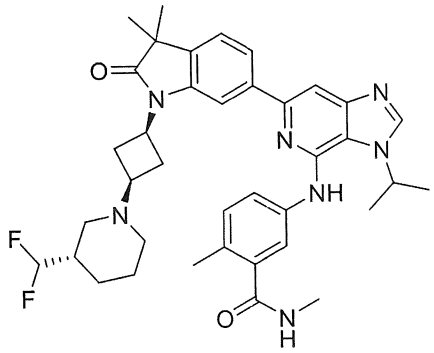
Tên	Phương pháp tách	Đỉnh #	Ví dụ #
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-(diflometyl)pyrolidin-1-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit	Cột CHIRALPAK IA SFC 5um 21x250mm trong MeOH 35% (được cải biến bằng NH_3 10 mM)/CO_2 tại 60 mL/phút	đỉnh rửa giải thứ nhất	Ví dụ 104A
		đỉnh rửa giải thứ hai	Ví dụ 104B

2. Phân tách chất đồng phân của 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-(diflometyl)piperidin-1-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit



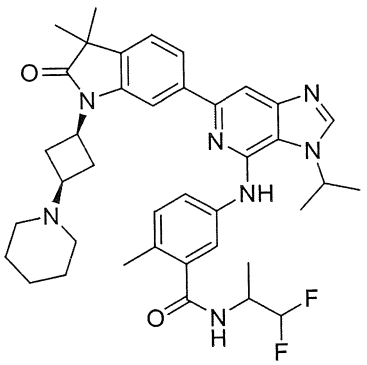
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-(diflometyl)piperidin-1-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit (ví dụ 105) được tách trên cột CHIRALPAK IA SFC 5um 21x250mm trong MeOH 35% (được cải biến bằng NH_3 10 mM)/CO_2 tại 60 mL/phút để thu được hai chất đồng phân đơn:



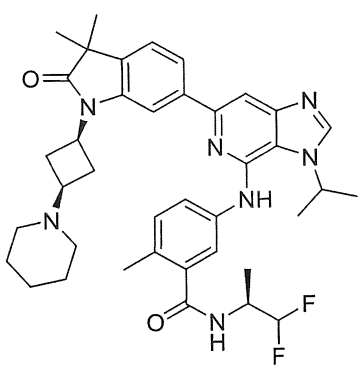


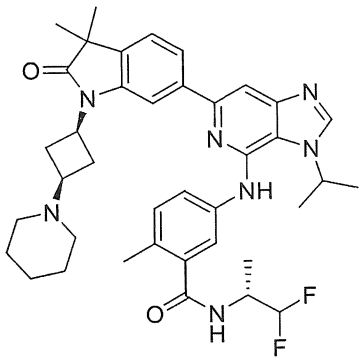
Tên	Phương pháp tách	Đỉnh #	Ví dụ #
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-(diflometyl)piperidin-1-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N,2-dimetylbenzamit	Cột CHIRALPAK IA SFC 5um 21x250mm trong MeOH 35% (được cải biến bằng NH_3 10 mM)/CO_2 tại 60 mL/phút	đỉnh rửa giải thứ nhất	Ví dụ 105A
		đỉnh rửa giải thứ hai	Ví dụ 105B

3. Phân tách chất đồng phân của N-(1,1-diflopropan-2-yl)-5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzamit



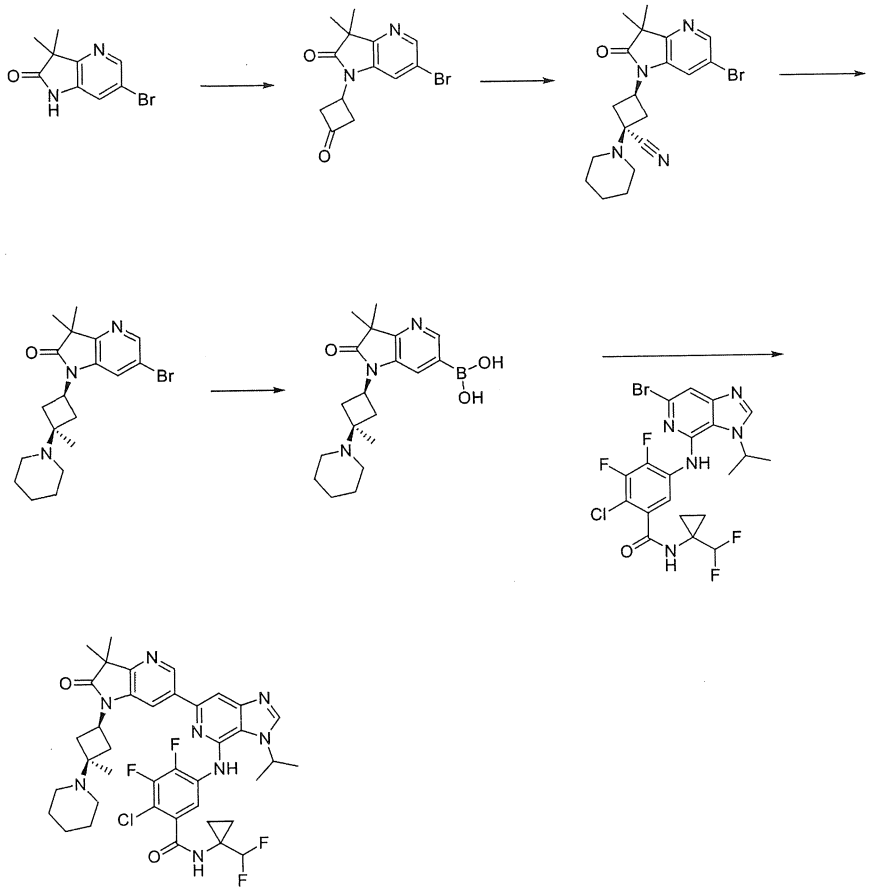
N-(1,1-diflopropan-2-yl)-5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (ví dụ 21) được tách trên cột CHIRALPAK IC SFC 5um 21x250mm trong 50% MeOH-NH_3 tại 60 mL/phút để thu được hai chất đồng phân đơn:



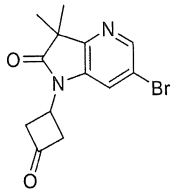


Tên	Phương pháp tách	Đỉnh #	Ví dụ #
N-(1,1-diflopropan-2-yl)-5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzamit	Cột CHIRALPAK IC SFC 5um 21x250mm trong 50% MeOH-NH_3 tại 60 mL/phút	đỉnh rửa giải thứ nhất	Ví dụ 21A
		đỉnh rửa giải thứ hai	Ví dụ 21B

Quy trình 40: Điều chế hợp chất có công thức 1 theo sơ đồ phản ứng VIII



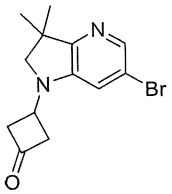
A. Điều chế 6-bromo-3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on



Trong bình đáy tròn được đặt 6-bromo-3,3-dimetyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on (15 g, 62 mmol) có sẵn trên thị trường và K_2CO_3 (13 g, 93 mmol) trong axetonitril (140 mL) dưới nitơ. Bổ sung từ từ 3-bromoxyclobutanon (6,8 mL, 75 mmol) vào hỗn hợp này. Sau khi khuấy nhiệt độ phòng trong 1 giờ, hỗn hợp được lọc, và phần lọc được cô. Bổ sung axetonitril vào chất rắn thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp trong 30 phút, phần kết tủa được lọc để thu được 6-bromo-3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on.

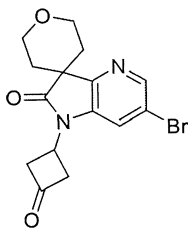
Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự.

3-(6-Bromo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-on



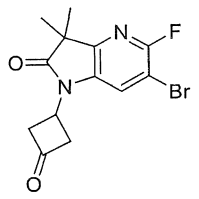
3-(6-Bromo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on.

6'-Bromo-1'-(3-oxoxyclobutyl)-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-2'(1'H)-on



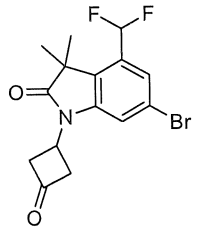
6'-Bromo-1'-(3-oxoxyclobutyl)-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-2'(1'H)-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ 6'-bromo-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-2'(1'H)-on được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on.

6-Bromo-5-flo-3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on



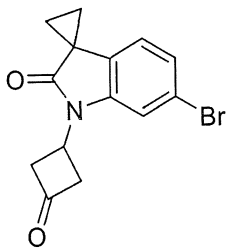
6-Bromo-5-flo-3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ 6-bromo-5-flo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on.

6-Bromo-5-flo-3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on



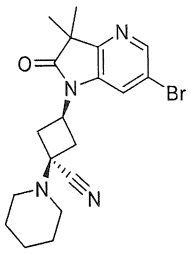
6-bromo-4-(diflometyl)-3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)indolin-2-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ 6-bromo-4-(diflometyl)-3,3-dimetylindolin-2-on được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on.

6'-bromo-1'-(3-oxoxyclobutyl)spiro[xyclopropan-1,3'-indolin]-2'-on



6'-bromo-1'-(3-oxoxyclobutyl)spiro[xyclopropan-1,3'-indolin]-2'-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ 6'-bromospiro[xyclopropan-1,3'-indolin]-2'-on được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on.

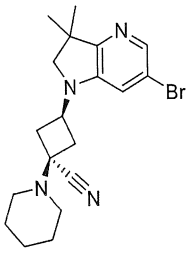
B. Điều chế (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril



Trong bình đáy tròn được đặt 6-bromo-3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on (20 g, 65 mmol) trong axit axetic (110 mL). Bổ sung piperidin (7,7 mL, 78 mmol) và TMS-CN (16 mL, 130 mmol) vào hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 18 giờ. Sau đó hỗn hợp được cô, được pha loãng bằng EtOAc, và được lọc. Chất rắn được tái hòa tan trong DCM, được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, được làm khô trên (Na_2SO_4), và được cô để thu được (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril.

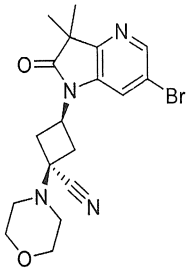
Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự.

(i) (1s,3s)-3-(6-Bromo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril



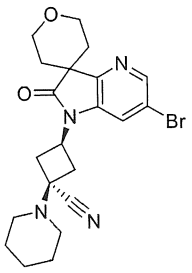
(1s,3s)-3-(6-Bromo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ 3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-on được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on.

(ii) (1s,3s)-3-(6-Bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-morpholinoxyclobutan-1-cacbonitril



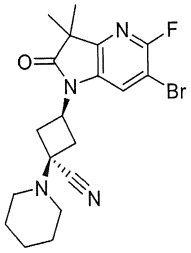
(1s,3s)-3-(6-Bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-morpholinoxyclobutan-1-cacbonitril được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ morpholin được sử dụng thay vì piperidin.

(iii) (1s,3s)-3-(6'-Bromo-2'-oxo-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-1'(2'H)-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril



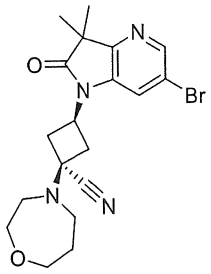
(1s,3s)-3-(6'-Bromo-2'-oxo-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-1'(2'H)-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ 6'-bromo-1'-(3-oxoxyclobutyl)-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-2'(1'H)-on được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on.

(iv) (1s,3s)-3-(6-Bromo-5-flo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril



(1s,3s)-3-(6-Bromo-5-flo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ 6-bromo-5-flo-3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on.

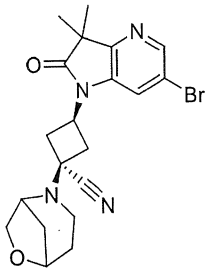
C. Điều chế (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(1,4-oxazepan-4-yl)xyclobutan-1-cacbonitril



Trong ống nhỏ 20 mL được đặt 6-bromo-3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on (1,0 g, 3,2 mmol), 1,4-oxazepan hydroclorua (0,53 g, 3,9 mmol), $Ti(OiPr)_4$ (1,9 mL, 6,5 mmol) trong AcOH (5 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút, hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C sau đó bằng cách bổ sung TMS-CN (0,81 mL, 6,5 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp được cô, được pha loãng bằng DCM và $NaHCO_3$ bão hòa, và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên (Na_2SO_4), được lọc thông qua tấm lọc xelit, được cô, và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (100% DCM so với 100% EtOAc) để thu được (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(1,4-oxazepan-4-yl)xyclobutan-1-cacbonitril.

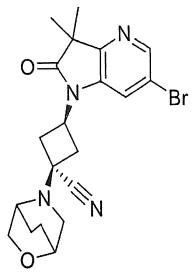
Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự.

(i) (1s,3s)-1-(6-Oxa-2-azabixyclo[3,2,1]octan-2-yl)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril



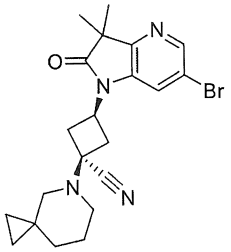
(1s,3s)-1-(6-Oxa-2-azabixyclo[3,2,1]octan-2-yl)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ 6-oxa-2-azabixyclo[3,2,1]octan hydroclorua được sử dụng thay vì 1,4-oxazepan hydroclorua.

(ii) (1s,3s)-1-(2-Oxa-5-azabixyclo[2,2,2]octan-5-yl)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril



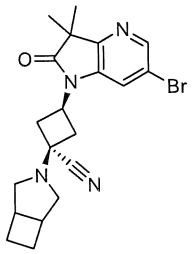
(1s,3s)-1-(2-Oxa-5-azabixyclo[2,2,2]octan-5-yl)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ 2-oxa-5-azabixyclo[2,2,2]octan hydroclorua được sử dụng thay vì 1,4-oxazepan hydroclorua.

(iii) (1s,3s)-3-(6-Bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutan-1-cacbonitril



(1s,3s)-3-(6-Bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ 5-azaspiro[2,5]octan hydroclorua được sử dụng thay vì 1,4-oxazepan hydroclorua.

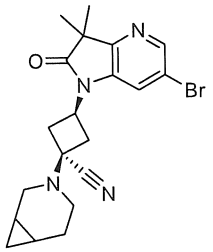
(iv) (1s,3s)-1-(3-Azabixyclo[3,2,0]heptan-3-yl)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril



(1s,3s)-1-(3-Azabixyclo[3,2,0]heptan-3-yl)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được điều chế sử dụng

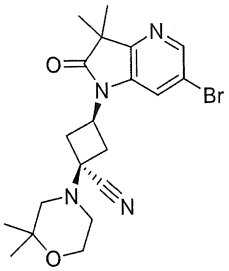
quy trình tương tự ngoại trừ 3-azabixyclo[3,2,0]heptan hydroclorua được sử dụng thay vì 1,4-oxazepan hydroclorua.

(v) (1s,3s)-1-(3-Azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril



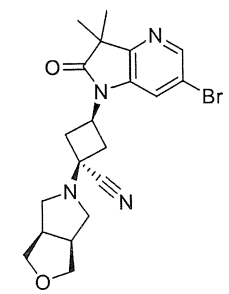
(1s,3s)-1-(3-Azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ 3-azabixyclo[4,1,0]heptan hydroclorua được sử dụng thay vì 1,4-oxazepan hydroclorua.

(vi) (1s,3s)-3-(6-Bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(2,2-dimetylmorpholino)xyclobutan-1-cacbonitril



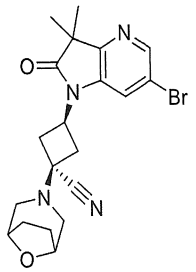
(1s,3s)-3-(6-Bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(2,2-dimetylmorpholino)xyclobutan-1-cacbonitril được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ 2,2-dimetylmorpholin hydroclorua được sử dụng thay vì 1,4-oxazepan hydroclorua.

(vii) (1s,3S)-3-(6-Bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-((3aR,6aS)-tetrahydro-1H-furo[3,4-c]pyrol-5(3H)-yl)xyclobutan-1-cacbonitril



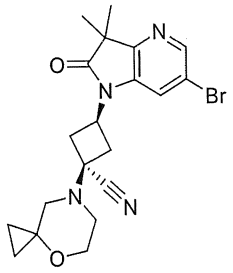
(1s,3S)-3-(6-Bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-((3aR,6aS)-tetrahydro-1H-furo[3,4-c]pyrol-5(3H)-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ hexahydro-1H-furo[3,4-c]pyrol hydroclorua được sử dụng thay vì 1,4-oxazepan hydroclorua.

(viii) (1s,3s)-1-(8-Oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril



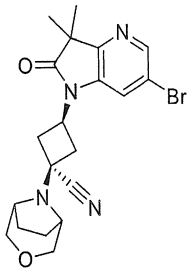
(1s,3s)-1-(8-Oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ 8-oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan hydroclorua được sử dụng thay vì 1,4-oxazepan hydroclorua.

(ix) (1s,3s)-3-(6-Bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(4-oxa-7-azaspiro[2,5]octan-7-yl)xyclobutan-1-cacbonitril



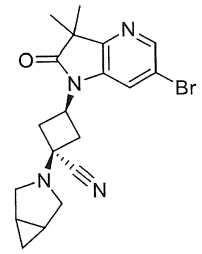
(1s,3s)-3-(6-Bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(4-oxa-7-azaspiro[2,5]octan-7-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ 4-oxa-7-azaspiro[2,5]octan hydroclorua được sử dụng thay vì 1,4-oxazepan hydroclorua.

(x) (1s,3s)-1-(3-Oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-yl)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril



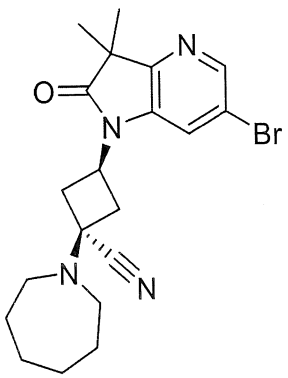
(1s,3s)-1-(3-Oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-yl)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ 3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan hydroclorua được sử dụng thay vì 1,4-oxazepan hydroclorua.

(xi) (1s,3s)-1-(3-Azabixyclo[3,1,0]hexan-3-yl)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril



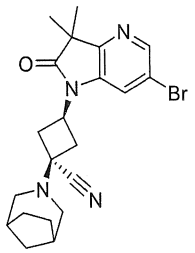
(1s,3s)-1-(3-Azabixyclo[3,1,0]hexan-3-yl)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ 3-azabixyclo[3,1,0]hexan hydroclorua được sử dụng thay vì 1,4-oxazepan hydroclorua.

(xii) (1s,3s)-1-(Azepan-1-yl)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril



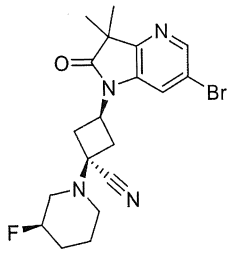
(1s,3s)-1-(Azepan-1-yl)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ azepan được sử dụng thay vì 1,4-oxazepan hydroclorua.

(xiii) (1s,3s)-1-(3-Azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril



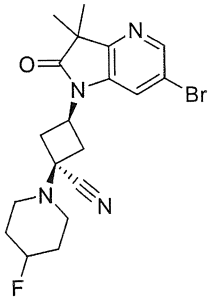
(1s,3s)-1-(3-Azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ 3-azabixyclo[3,2,1]octan được sử dụng thay vì 1,4-oxazepan hydroclorua.

(xiv) (1s,3S)-3-(6-Bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril



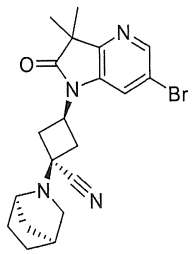
(1s,3S)-3-(6-Bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ (R)-3-flopiperidin được sử dụng thay vì 1,4-oxazepan hydroclorua.

(xv) (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(4-flopiperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril



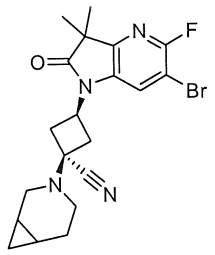
(1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(4-flopiperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ 4-flopiperidin được sử dụng thay vì 1,4-oxazepan hydroclorua.

(xvi) (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(4-flopiperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril



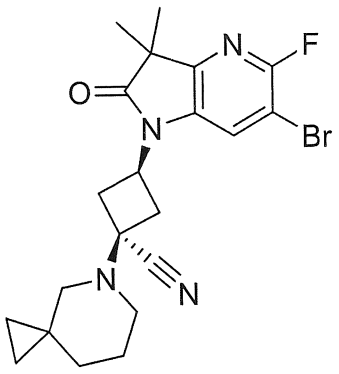
(1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(4-flopiperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ (1R,4S)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan hydroclorua được sử dụng thay vì 1,4-oxazepan hydroclorua.

(xvii) (1s,3s)-1-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-(6-bromo-5-flo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril



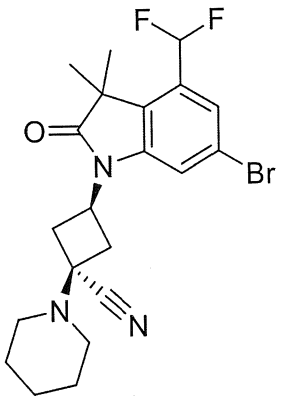
(1s,3s)-1-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-(6-bromo-5-flo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ 3-azabixyclo[4,1,0]heptan hydroclorua và 6-bromo-5-flo-3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được sử dụng thay vì 1,4-oxazepan hydroclorua và 6-bromo-3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on, tương ứng.

(xviii) (1s,3s)-3-(6-bromo-5-flo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutan-1-cacbonitril



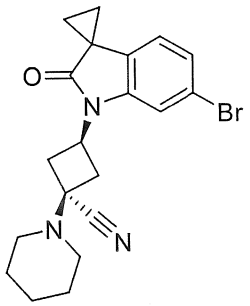
(1s,3s)-3-(6-bromo-5-flo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ 5-azaspiro[2,5]octan hydroclorua và 6-bromo-5-flo-3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được sử dụng thay vì 1,4-oxazepan hydroclorua và 6-bromo-3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on, tương ứng.

(xix) (1s,3s)-3-(6-bromo-4-(diflometyl)-3,3-dimetyl-2-oxoindolin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril



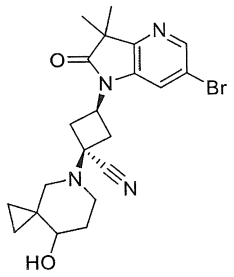
(1s,3s)-3-(6-bromo-4-(diflometyl)-3,3-dimetyl-2-oxoindolin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-4-(diflometyl)-3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)indolin-2-on được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on.

(xx) (1s,3s)-3-(6'-bromo-2'-oxospiro[xyclopropan-1,3'-indolin]-1'-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril



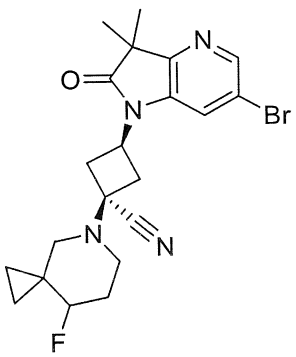
(1s,3s)-3-(6'-bromo-2'-oxospiro[xyclopropan-1,3'-indolin]-1'-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ 6'-bromo-1'-(3-oxoxyclobutyl)spiro[xyclopropan-1,3'-indolin]-2'-on được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on.

(xxi) (1s,3s)-3-(6-Bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(8-hydroxy-5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutan-1-cacbonitril



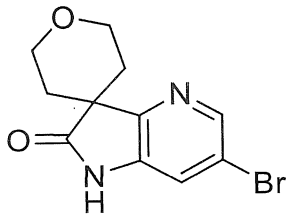
(1s,3s)-3-(6-Bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(8-hydroxy-5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ phản ứng được thực hiện bằng 5-azaspiro[2,5]octan-8-ol hydroclorua ở nhiệt độ 40°C thay vì 1,4-oxazepan hydroclorua nhiệt độ phòng.

D. Điều chế (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b] pyridin-1-yl)-1-(8-flo-5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutan-1-cacbonitril



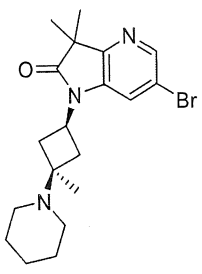
Trong bình 25 mL được đặt 3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(8-hydroxy-5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutancacbonitril (0,16 g, 0,36 mmol) trong DCM (2 mL). Bổ sung (dietylamino)sulfur triflorua (0,090 ml, 0,72 mmol) vào hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C. Sau khi hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 1 giờ, hỗn hợp được dừng bằng K_2CO_3 bão hòa và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên (Na_2SO_4), được cô, và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (100% DCM so với 100% EtOAc) để thu được (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(8-flo-5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutan-1-cacbonitril.

E. Điều chế 6'-bromo-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-2'(1'H)-on



Trong bình đáy tròn một cổ 250mL được đặt có sẵn trên thị trường 6-bromo-1,3-dihydropyrolo[3,2-b]pyridin-2-on (1,0 g, 4,7 mmol) và N,N,N′,N′-tetrametyletylendiamin (1,4 mL, 9,0 mmol) trong THF (20 mL). Hỗn hợp được làm lạnh xuống -78°C, và bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa n-BuLi (4,7 mL, 12 mmol, 2,5 M) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng thu được được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 18 giờ. Sau đó, hỗn hợp được dừng bằng NH_4Cl bão hòa và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên (Na_2SO_4), được cô, và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (100% hexan so với 100% EtOAc) để thu được 6'-bromo-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-2'(1'H)-on.

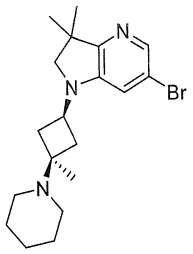
F. Điều chế 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on



Trong bình 500 mL đáy tròn một cổ được đặt (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril (5,0 g, 12 mmol) và AgOTf (5,1 g, 20 mmol) trong THF (100 ml) dưới nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút và sau đó hỗn hợp được làm lạnh xuống -78°C. Bổ sung nhỏ giọt MeMgBr (12 mL, 3,0 M trong ete) vào hỗn hợp này. Sau đó hỗn hợp được làm ấm ngay lập tức đến -10°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ -10°C trong 15 phút, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng NH_4Cl bão hòa và $NaHCO_3$ bão hòa và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên (Na_2SO_4), được lọc, được cô, và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (100% DCM so với 100% EtOAc) để tạo ra 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on.

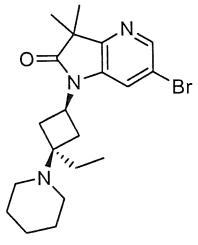
Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự.

(i) 6-Bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin



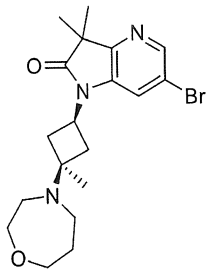
6-Bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được sử dụng thay vì (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril.

(ii) 6-Bromo-1-((1r,3s)-3-etyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on



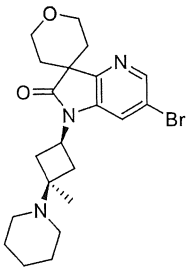
6-Bromo-1-((1r,3s)-3-etyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng EtMgBr được sử dụng thay vì MeMgBr.

(iii) 6-Bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(1,4-oxazepan-4-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on



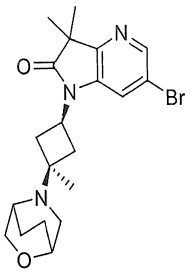
6-Bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(1,4-oxazepan-4-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(1,4-oxazepan-4-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được sử dụng thay vì (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril.

(iv) 6'-Bromo-1'-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2,3,5,6-tetrahydro spiro[pyran-4,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-2'(1'H)-on



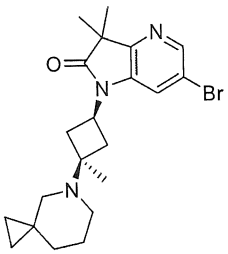
6'-Bromo-1'-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-2'(1'H)-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng (1s,3s)-3-(6'-bromo-2'-oxo-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-1'(2'H)-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được sử dụng thay vì (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril.

(v) 1-((1s,3s)-3-(2-Oxa-5-azabixyclo[2,2,2]octan-5-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on



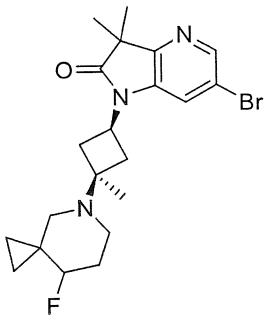
1-((1s,3s)-3-(2-oxa-5-azabixyclo[2,2,2]octan-5-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng (1s,3s)-1-(2-oxa-5-azabixyclo[2,2,2]octan-5-yl)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được sử dụng thay vì (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril.

(vi) 6-Bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobu tyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on



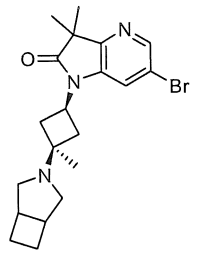
6-Bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được sử dụng thay vì (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril.

(vii) 6-Bromo-1-((1s,3s)-3-(8-flo-5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on



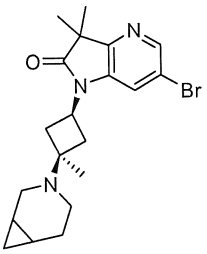
6-Bromo-1-((1s,3s)-3-(8-flo-5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(8-flo-5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được sử dụng thay vì (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril.

(viii) 1-((1s,3s)-3-(3-Azabixyclo[3,2,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on



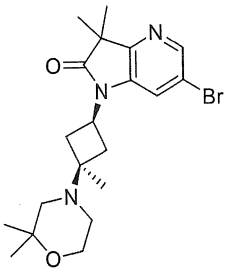
1-((1s,3s)-3-(3-Azabixyclo[3,2,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng (1s,3s)-1-(3-azabixyclo[3,2,0]heptan-3-yl)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được sử dụng thay vì (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril.

(ix) 1-((1s,3s)-3-(3-Azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on



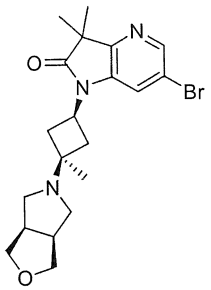
1-((1s,3s)-3-(3-Azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng (1s,3s)-1-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được sử dụng thay vì (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril.

(x) 6-Bromo-1-((1s,3s)-3-(2,2-dimetylmorpholino)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on



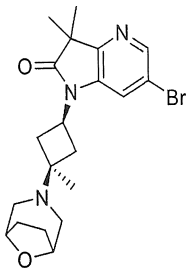
6-Bromo-1-((1s,3s)-3-(2,2-dimetylmorpholino)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(2,2-dimetylmorpholino)xyclobutan-1-cacbonitril được sử dụng thay vì (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril.

(xi) 6-Bromo-3,3-dimetyl-1-((1S,3s)-3-metyl-3-((3aR,6aS)-tetrahydro-1H-furo[3,4-c]pyrol-5(3H)-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on



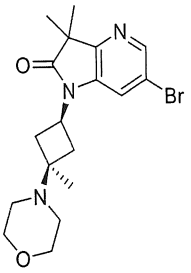
6-Bromo-3,3-dimetyl-1-((1S,3s)-3-metyl-3-((3aR,6aS)-tetrahydro-1H-furo[3,4-c]pyrol-5(3H)-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng (1s,3S)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-((3aR,6aS)-tetrahydro-1H-furo[3,4-c]pyrol-5(3H)-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được sử dụng thay vì (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril.

(xii) 1-((1s,3s)-3-(8-Oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on



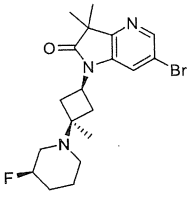
1-((1s,3s)-3-(8-Oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng (1s,3s)-1-(8-oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được sử dụng thay vì (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril.

(xiii) 6-Bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-morpholinoxyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on



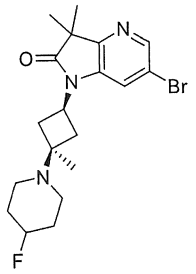
6-Bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-morpholinoxyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-morpholinoxyclobutan-1-cacbonitril được sử dụng thay vì (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril.

(xiv) 6-Bromo-1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on



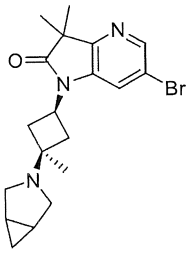
6-Bromo-1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng (1s,3S)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-((R)-3-flopiperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được sử dụng thay vì (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril.

(xv) 6-Bromo-1-((1s,3s)-3-(4-flopiperidin-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on



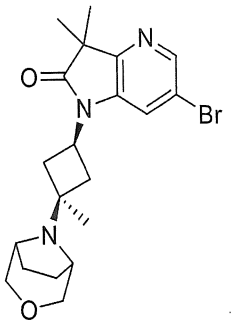
6-Bromo-1-((1s,3s)-3-(4-flopiperidin-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(4-flopiperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được sử dụng thay vì (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril.

(xvi) 1-((1s,3s)-3-(3-Azabixyclo[3,1,0]hexan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on



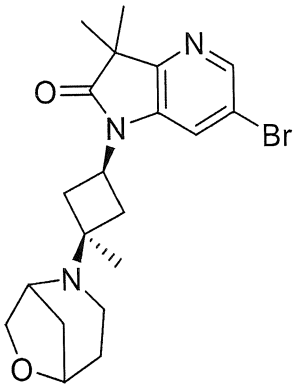
1-((1s,3s)-3-(3-Azabixyclo[3,1,0]hexan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng (1s,3s)-1-(3-azabixyclo[3,1,0]hexan-3-yl)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được sử dụng thay vì (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril.

(xvii) 1-((1s,3s)-3-(3-Oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on



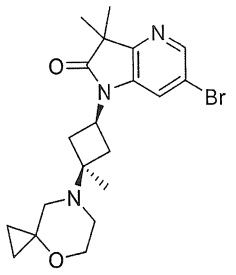
1-((1s,3s)-3-(3-Oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng (1s,3s)-1-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-yl)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được sử dụng thay vì (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril.

(xviii) 1-((1s,3s)-3-(6-Oxa-2-azabixyclo[3,2,1]octan-2-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on



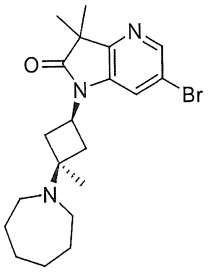
1-((1s,3s)-3-(6-Oxa-2-azabixyclo[3,2,1]octan-2-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng (1s,3s)-1-(6-oxa-2-azabixyclo[3,2,1]octan-2-yl)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được sử dụng thay vì (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril.

(xix) 6-Bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(4-oxa-7-azaspiro[2,5]octan-7-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on



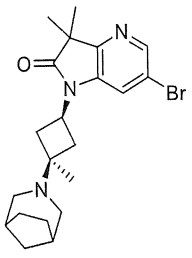
6-Bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(4-oxa-7-azaspiro[2,5]octan-7-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(4-oxa-7-azaspiro[2,5]octan-7-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được sử dụng thay vì (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril.

(xx) 1-((1s,3s)-3-(Azepan-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on



1-((1s,3s)-3-(Azepan-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng (1s,3s)-1-(azepan-1-yl)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được sử dụng thay vì (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril.

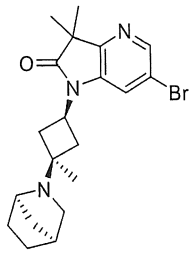
(xxi) 1-((1s,3s)-3-(3-Azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on



1-((1s,3s)-3-(3-Azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-

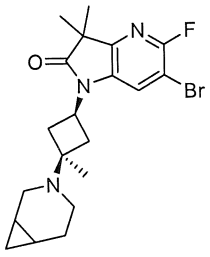
dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng (1s,3s)-1-(3-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được sử dụng thay vì (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril.

(xxii) 1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on



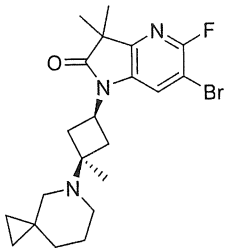
1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng (1s,3S)-1-((1R,4S)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được sử dụng thay vì (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril.

(xxiii) 1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-5-flo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on



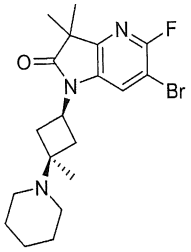
1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-5-flo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng (1s,3s)-1-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-(6-bromo-5-flo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được sử dụng thay vì (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril.

(xxiv) 6-bromo-5-flo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on



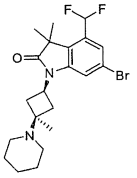
6-bromo-5-flo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng (1s,3s)-3-(6-bromo-5-flo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được sử dụng thay vì (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril.

(xxv) 6-Bromo-5-flo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on



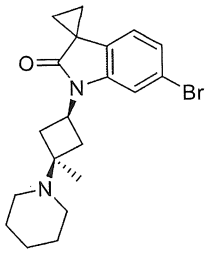
6-Bromo-5-flo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng (1s,3s)-3-(6-bromo-5-flo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được sử dụng thay vì (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril.

(xxvi) 6-bromo-4-(diflometyl)-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on



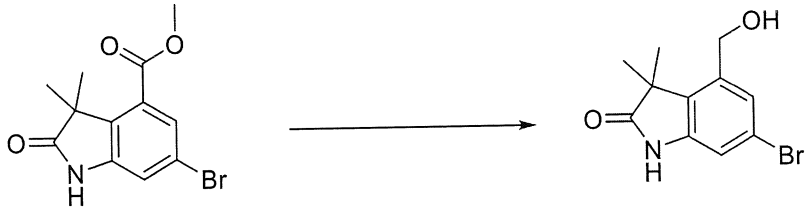
6-bromo-4-(diflometyl)-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng (1s,3s)-3-(6-bromo-4-(diflometyl)-3,3-dimetyl-2-oxoindolin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được sử dụng thay vì (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril.

(xxvii) 6'-bromo-1'-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[xyclopropan-1,3'-indolin]-2'-on



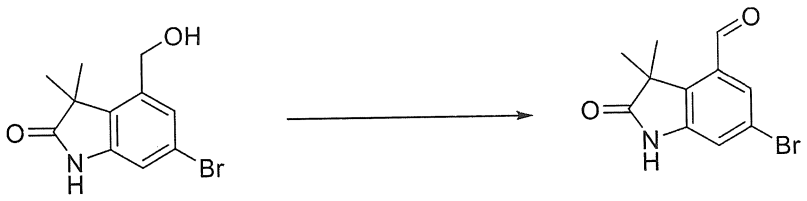
6'-bromo-1'-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[xyclopropan-1,3'-indolin]-2'-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng (1s,3s)-3-(6'-bromo-2'-oxospiro[xyclopropan-1,3'-indolin]-1'-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril được sử dụng thay vì (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril.

G. Điều chế 6-bromo-4-(hydroxymetyl)-3,3-dimetylindolin-2-on



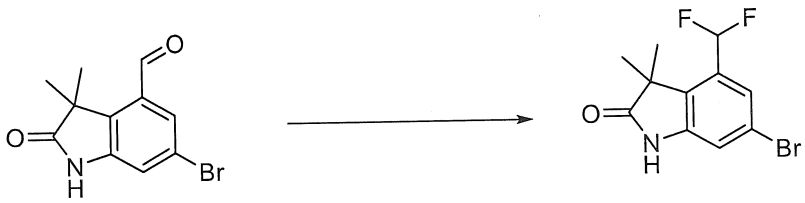
Trong bình 100mL đáy tròn một cổ được đặt metyl 6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-indolin-4-carboxylat (2,6 g, 8,7 mmol) trong MeOH (17 mL). Bổ sung $NaBH_4$ (3,4 g, 88 mmol) vào hỗn hợp này và hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 50°C trong 18 giờ. Sau đó hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, được cô, và được pha loãng bằng DCM và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên (Na_2SO_4), được lọc, được cô, và được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế.

H. Điều chế 6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxoindolin-4-carbaldehyt



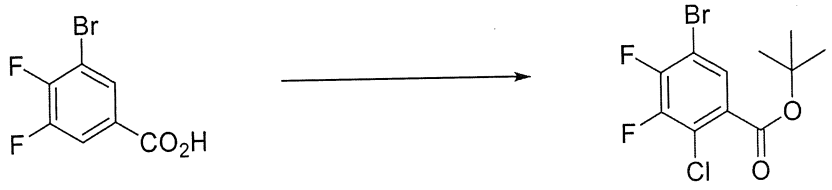
Trong bình 100mL đáy tròn một cổ được đặt 6-bromo-4-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyl-indolin-2-on (1,8 g, 6,6 mmol) trong DCM (26 mL). Bổ sung Dess Martin periodinan (4,2 g, 10 mmol) vào hỗn hợp này và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Sau đó hỗn hợp được chiết bằng DCM và các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên (Na_2SO_4), được lọc, được cô, và được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế.

I. Điều chế 6-bromo-4-(diflometyl)-3,3-dimetylindolin-2-on



Trong bình 100mL đáy tròn một cổ được đặt 6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-indolin-4-carbaldehyt (0,8 g, 3,0 mmol) trong DCM (15 mL). Bổ sung dung dịch Deoxo-Fluor (1,0 g, 4,4 mmol) vào hỗn hợp này và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Sau đó hỗn hợp được chiết bằng DCM và các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên (Na_2SO_4), được lọc, được cô, và được tinh chế bằng cách sử dụng kỹ thuật sắc ký nhanh (100% hexan so với 100% EtOAc sau đó 100% DCM so với 100% MeOH) để thu được 6-bromo-4-(diflometyl)-3,3-dimetylindolin-2-on.

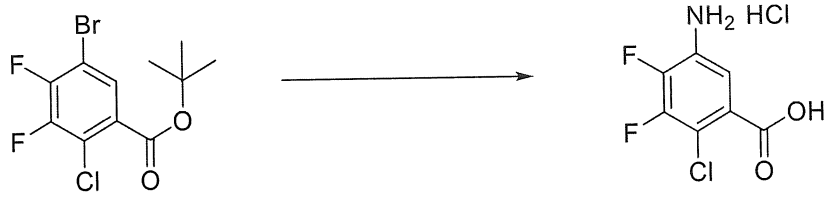
J. Điều chế tert-butyl 5-bromo-2-clo-3,4-diflobenzoat



Trong bình một cổ đáy tròn 1000mL được đặt 2,2,6,6-tetrametylpiperidin (10,7 mL, 63,3 mmol) trong THF (300 mL). Dung dịch được làm lạnh xuống -78°C, và bổ sung nhỏ giọt n-BuLi (25 mL, 63 mmol, 2,5 M trong hexan) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở -78°C trong 15 phút. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa

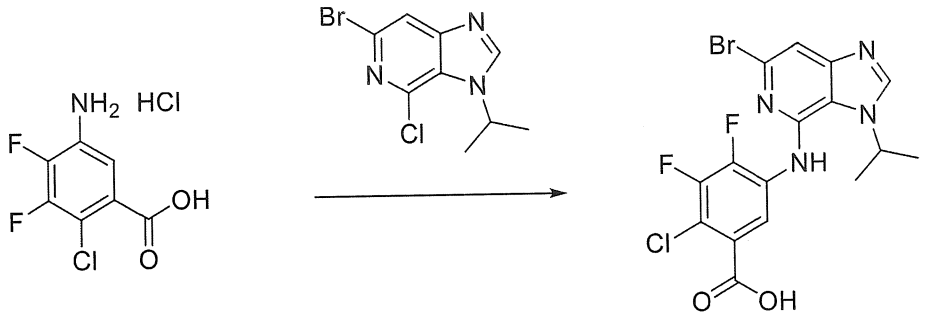
axit 3-bromo-4,5-diflobenzoic (6,00 g, 25,3 mmol) trong THF (50 mL) vào hỗn hợp này ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp được khuấy ở -78 C trong 30 phút, sau khi hexacloetan (30,0 g, 126 mmol) trong THF 50 mL được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp được dừng bằng H_2O, được cô, được tái hòa tan trong H_2O, và được rửa bằng hexan. Lớp nước được axit hóa bằng HCl cô đặc. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, được hòa tan trong EtOAc, được làm khô trên (Na_2SO_4), được cô, và được tái hòa tan trong THF (100 mL). Bổ sung Boc_2O (12,2 g, 55,7 mmol) và DMAP (620 mg, 5,1 mmol) vào hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Sau đó, hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột nhanh (10% EtOAc trong hexan so với 25% EtOAc trong hexan) để thu được tert-butyl 5-bromo-2-clo-3,4-diflobenzoat.

K. Điều chế axit 5-amino-2-clo-3,4-diflobenzoic hydroclorua



Trong bình đáy tròn một cổ 500mL được đặt tert-butyl 5-bromo-2-clo-3,4-diflobenzoat (4,75 g, 14,5 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (664 mg, 0,725 mmol), Xantphos (839 mg, 1,45 mmol), Cs_2CO_3 (7,09 g, 21,8 mmol), và $BocNH_2$ (2,04 g, 17,4 mmol) trong dioxan (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được thổi bằng nitơ và được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 18 giờ. Sau đó hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, được lọc thông qua tấm lọc xelit, được rửa bằng DCM, và được cô. Phần cặn được rửa thông qua cột silica (10% EtOAc trong hexan so với 100% EtOAc), được cô, và được hòa tan trong dioxan (15mL). Bổ sung HCl (73,0 mL, 289 mmol, 4,0 M trong dioxan) vào hỗn hợp này, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 55°C trong 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C và phần kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc để thu được axit 5-amino-2-clo-3,4-diflobenzoic hydroclorua. Hợp chất này được sử dụng không cần thêm bất kỳ bước tinh chế nào.

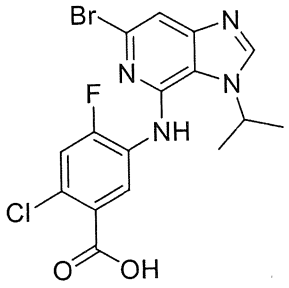
L. Điều chế axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflobenzoic



Trong bình đáy tròn một cổ 250mL được trang bị bình ngưng tụ hồi lưu được đặt axit 5-amino-2-clo-3,4-diflobenzoic hydroclorua (4,10 g, 16,8 mmol) trong DMF (17 mL). Hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C, và bổ sung NaH (2,67 g, 67,2 mmol, 60% thể phân tán trong dầu khoáng) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0 °C trong 5 phút sau đó bằng cách bổ sung 6-bromo-4-clo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin (5,07 g, 18,5 mmol). Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 30 phút, hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng và được dừng bằng dung dịch nước chứa axit xitric. Phần kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng H_2O, và được làm khô trong chân không để thu được axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflobenzoic. Hợp chất này được sử dụng không cần thêm bất kỳ bước tinh chế nào.

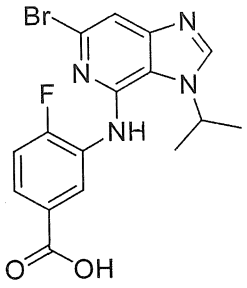
Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự.

(i) Axit 5-((6-Bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-4-flobenzoic



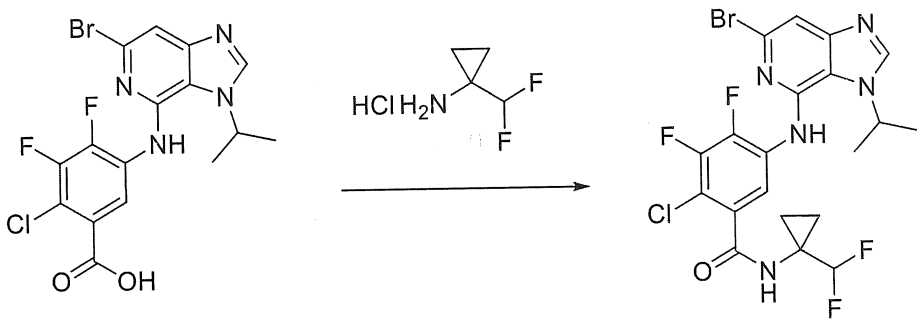
Axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-4-flobenzoic được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng có sẵn trên thị trường axit 5-amino-2-clo-4-flobenzoic được sử dụng thay vì axit 5-amino-2-clo-3,4-diflobenzoic hydroclorua.

(ii) Axit 3-((6-Bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flobenzoic



Axit 3-((6-Bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flobenzoic được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng có sẵn trên thị trường axit 3-amino-4-flobenzoic được sử dụng thay vì axit 5-amino-2-clo-3,4-diflobenzoichy droclorua.

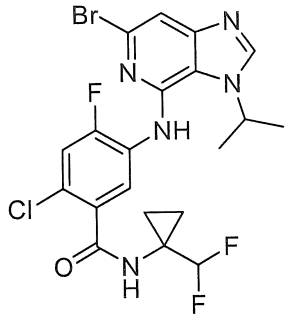
M. Điều chế 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit



Trong bình đáy tròn một cổ 250mL được đặt axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflobenzoic (1,50 g, 3,37 mmol), 1-(diflometyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua (0,725 g, 5,05 mmol), và HATU (2,30 g, 6,06 mmol) trong DMF (15 mL). Bổ sung $N(iPr)_2Et$ (2,93 mL, 16,8 mmol) vào hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng và được dừng bằng H_2O. Phần kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng H_2O và sau đó Et_2O, và được làm khô trong chân không để thu được 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit. Hợp chất này được sử dụng không cần thêm bất kỳ bước tinh chế nào.

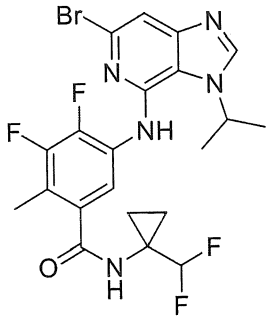
Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự.

(i) 5-((6-Bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flobenzamit



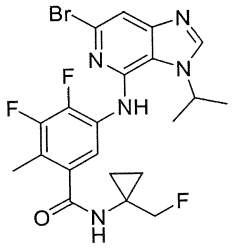
5-((6-Bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-4-flobenzoic được sử dụng thay vì axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflobenzoic.

(ii) 5-((6-Bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit



5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflome tyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzoic được sử dụng thay vì axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflobenzoic.

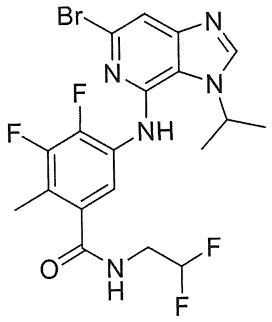
(iii) 5-((6-Bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-N-(1-(flometyl)xyclopropyl)-2-metylbenzamit



5-((6-Bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-N-(1-(flometyl)xyclopropyl)-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự

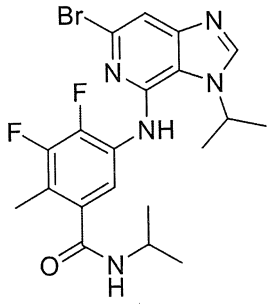
ngoại trừ rằng axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzoic và 1-(flometyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua được sử dụng thay vì axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflobenzoic và 1-(diflometyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua.

(iv) 5-((6-Bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(2,2-difloetyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit



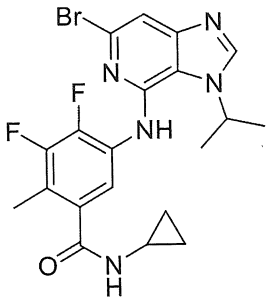
5-((6-Bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(2,2-difloetyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzoic và 2,2-difloetan-1-amin được sử dụng thay vì axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflobenzoic và 1-(diflometyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua.

(v) 5-((6-Bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-N-isopropyl-2-metylbenzamit



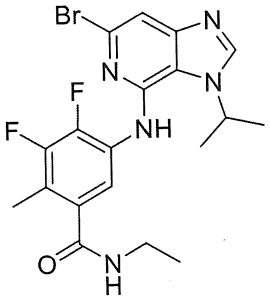
5-((6-Bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-N-isopropyl-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzoic và propan-2-amin được sử dụng thay vì axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflobenzoic và 1-(diflometyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua.

(vi) 5-((6-Bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-xyclopropyl-3,4-diflo-2-metylbenzamit



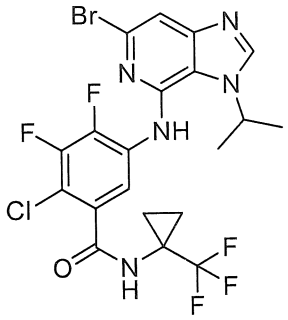
5-((6-Bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-xyclopropyl-3,4-diflo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzoic và xyclopropanamin được sử dụng thay vì axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflobenzoic và 1-(diflometyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua.

(vii) 5-((6-Bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-3,4-diflo-2-metylbenzamit



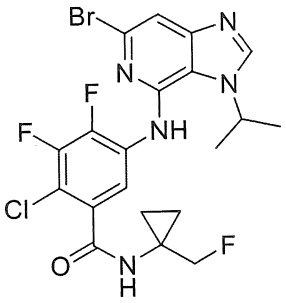
5-((6-Bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-3,4-diflo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzoic và etylamin được sử dụng thay vì axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflobenzoic và 1-(diflometyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua.

(viii) 5-((6-Bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflo-N-(1-(triflometyl)xyclopropyl)benzamit



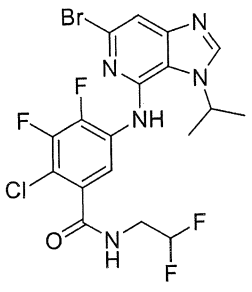
5-((6-Bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflo-N-(1-(triflometyl)xyclopropyl)benzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng có sẵn trên thị trường 1-(triflometyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua được sử dụng thay vì 1-(diflometyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua.

(ix) 5-((6-Bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflo-N-(1-(flometyl)xyclopropyl)benzamit



5-((6-Bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflo-N-(1-(flometyl)xyclopropyl)benzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 1-(flometyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua được sử dụng thay vì 1-(diflometyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua.

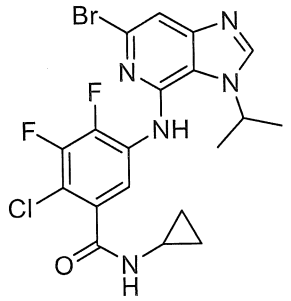
(x) 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(2,2-difloetyl)-3,4-diflobenzamit



5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(2,2-difloetyl)-3,4-diflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng

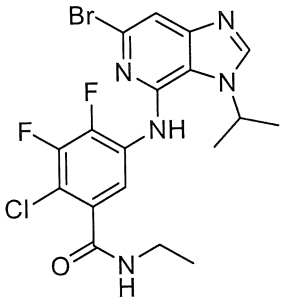
2,2-difloetan-1-amin hydroclorua được sử dụng thay vì 1-(diflometyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua.

(xi) 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-xyclopropyl-3,4-diflobenzamit



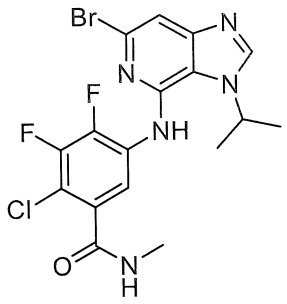
5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-xyclopropyl-3,4-diflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng xyclopropanamin hydroclorua được sử dụng thay vì thay vì 1-(diflometyl)xyclopropa n-1-amin hydroclorua.

(xii) 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-etyl-3,4-diflobenzamit



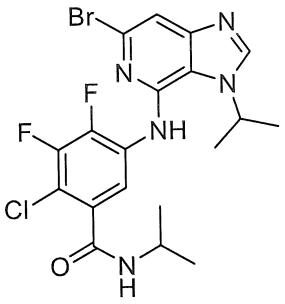
5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-etyl-3,4-diflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng etylamin hydroclorua được sử dụng thay vì thay vì 1-(diflometyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua.

(xiii) 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflo-N-metylbenzamit



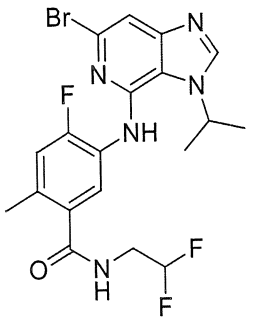
5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflo-N-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng metylamin hydroclorua được sử dụng thay vì thay vì 1-(diflometyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua.

(xiv) 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflo-N-isopropylbenzamit



5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflo-N-isopropylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng isopropylamin hydroclorua được sử dụng thay vì thay vì 1-(diflometyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua.

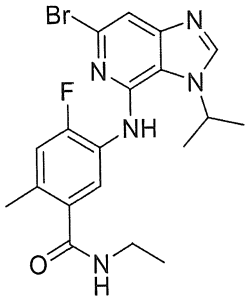
(xv) 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(2,2-difloetyl)-4-flo-2-metylbenzamit



5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(2,2-

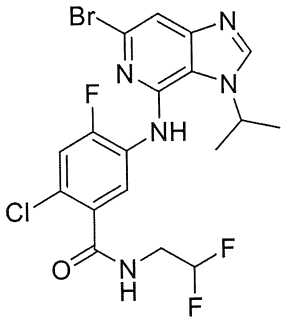
difloetyl)-4-flo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 2,2-difloetan-1-amin hydroclorua và axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-2-metylbenzoic được sử dụng thay vì 1-(diflometyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua và axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflobenzoic, tương ứng.

(xvi) 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-4-flo-2-metylbenzamit



5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-4-flo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng etylamin hydroclorua và axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-2-metylbenzoic được sử dụng thay vì 1-(diflometyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua và axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflobenzoic, tương ứng.

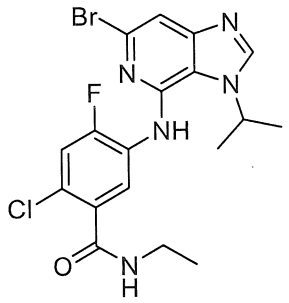
(xvii) 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(2,2-difloetyl)-4-flobenzamit



5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(2,2-difloetyl)-4-flobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 2,2-difloetan-1-amin hydroclorua và axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-4-flobenzoic được sử dụng thay vì 1-(diflometyl)xyclopro

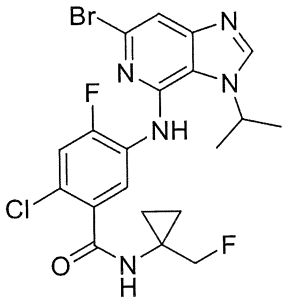
pan-1-amin hydroclorua và axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflobenzoic, tương ứng.

(xviii) 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-etyl-4-flobenzamit



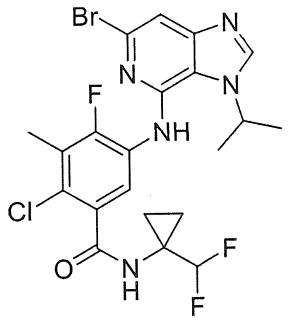
5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-etyl-4-flobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng etylamin hydroclorua và axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-4-flobenzoic được sử dụng thay vì 1-(diflometyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua và axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflobenzoic, tương ứng.

(xix) 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-4-flo-N-(1-(flometyl)xyclopropyl)benzamit



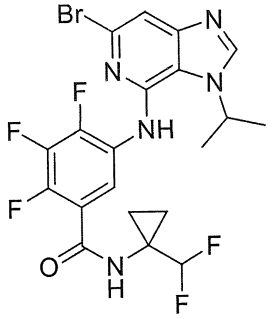
5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-4-flo-N-(1-(flometyl)xyclopropyl)benzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 1-(flometyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua và axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-4-flobenzoic được sử dụng thay vì 1-(diflometyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua và axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflobenzoic, tương ứng.

(xx) 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-3-metylbenzamit



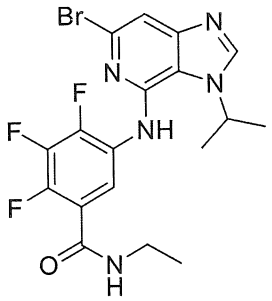
5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-3-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-4-flo-3-metylbenzoic được sử dụng thay vì axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflobenzoic.

(xxi) 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-2,3,4-triflobenzamit



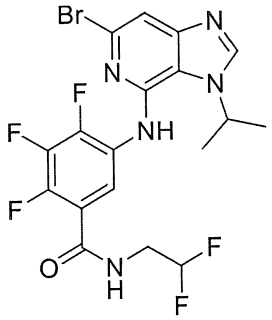
5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-2,3,4-triflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2,3,4-triflobenzoic được sử dụng thay vì axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflobenzoic.

(xxii) 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-2,3,4-triflobenzamit



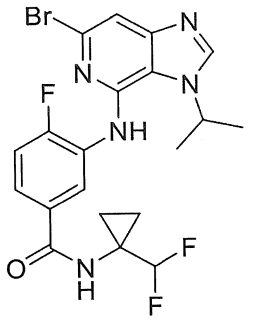
5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-2,3,4-triflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2,3,4-triflobenzoic và etylamin hydroclorua được sử dụng thay vì axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflobenzoic và 1-(diflometyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua, tương ứng.

(xxiii) 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(2,2-difloetyl)-2,3,4-triflobenzamit



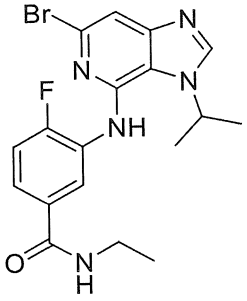
5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(2,2-difloetyl)-2,3,4-triflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2,3,4-triflobenzoic và 2,2-difloetan-1-amin hydroclorua được sử dụng thay vì axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflobenzoic và 1-(diflometyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua, tương ứng.

(xxiv) 3-((6-Bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flobenzamit



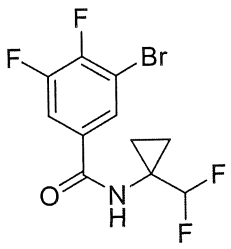
3-((6-Bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1 (diflometyl) xyclopropyl)-4-flobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng axit 3-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flobenzoic được sử dụng thay vì axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflobenzoic.

(xxv) 3-((6-Bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-4-flobenzamit



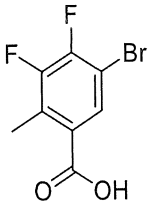
3-((6-Bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-4-flobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng axit 3-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flobenzoic và etylamin được sử dụng thay vì axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflobenzoic và 1-(diflometyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua.

(xxvi) 3-Bromo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4,5-diflobenzamit



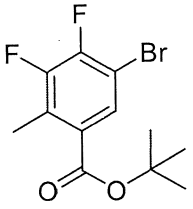
3-Bromo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4,5-diflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng axit 3-bromo-4,5-diflobenzoic được sử dụng thay vì axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflobenzoic.

N. Điều chế axit 5-bromo-3,4-diflo-2-metylbenzoic



Trong bình một cổ đáy tròn 1L được đặt 2,2,6,6-tetrametylpiperidin (10,7 mL, 63,3 mmol) trong THF (30 mL). Dung dịch được làm lạnh xuống 0°C dưới khí nitơ, và bổ sung nhỏ giọt n-BuLi (24,3 mL, 60,8 mmol, 2,5 M trong hexan) vào hỗn hợp này. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút, hỗn hợp được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch khuấy chứa axit 3-bromo-4,5-diflobenzoic (6,00 g, 25,3 mmol) trong THF (300 mL) ở nhiệt độ -78°C dưới khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 30 phút. Bổ sung nhỏ giọt iodometan (7,89 mL, 127 mmol) vào dung dịch này ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp được dừng bằng H_2O, được axit hóa bằng HCl 2M, và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, được làm khô trên (Na_2SO_4), và được cô trong chân không để tạo ra axit 5-bromo-3,4-diflo-2-metylbenzoic, được tiến hành trên phản ứng tiếp theo không cần tinh chế thêm.

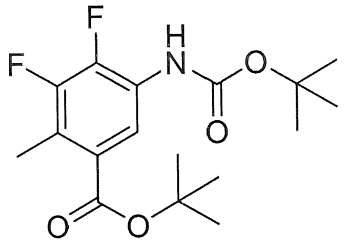
O. Điều chế tert-butyl 5-bromo-3,4-diflo-2-metylbenzoat



Trong bình đáy tròn một cổ 250mL được đặt axit 5-bromo-3,4-diflo-2-metylbenzoic (5,00 g, 19,9 mmol) và 4-(dimetylamino)pyridin (730 mg, 5,98 mmol) trong DCM (40 mL) và t-BuOH (40 mL). Bổ sung di-tert-butyl dicacbonat (8,69 g, 39,8 mmol) vào hỗn hợp này. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, hỗn hợp được cô trong chân không. Sản phẩm thô thu được được hòa tan trong

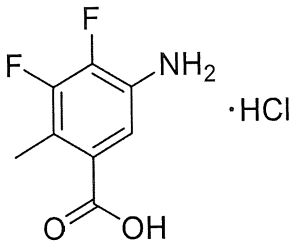
EtOAc, được rửa bằng axit xitric chứa nước 10%và nước muối, được làm khô trên (Na_2SO_4), được cô, và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (100% hexan so với 5% EtOAc trong hexan) để tạo ra tert-butyl 5-bromo-3,4-diflo-2-metylbenzoat.

P. Điều chế tert-butyl 5-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzoat



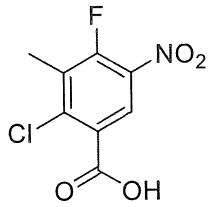
Trong ống được bịt kín được đặt tert-butyl 5-bromo-3,4-diflo-2-metylbenzoat (4,86 g, 15,8 mmol), tert-butyl carbamat (7,42 g, 63,3 mmol), $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (724 mg, 791 umol), Xantphos (916 mg, 1,58 mmol), và Cs_2CO_3 (7,73 g, 23,7 mmol) trong dioxan (67 mL). Hỗn hợp phản ứng được thổi bằng nitơ và được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng EtOAc, và được lọc thông qua tấm lọc xelit. Phần lọc được cô và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (100% hexan so với 30% EtOAc trong hexan) để tạo ra tert-butyl 5-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzoat.

Q. Điều chế axit 5-amino-3,4-diflo-2-metylbenzoic



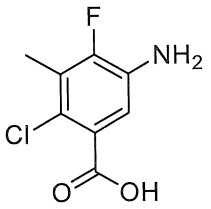
Trong bình đáy tròn một cổ 100mL được đặt tert-butyl 5-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzoat (3,29 g, 9,58 mmol) trong dioxan (20 mL). Bổ sung HCl (24,0 mL, 96,0 mmol, 4 M trong dioxan) vào hỗn hợp này, và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C, và phần kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng dioxan lạnh để tạo ra axit 5-amino-3,4-diflo-2-metylbenzoic hydroclorua. Hợp chất này được sử dụng không cần thêm bất kỳ bước tinh chế nào.

R. Điều chế axit 2-clo-4-flo-3-metyl-5-nitrobenzoic



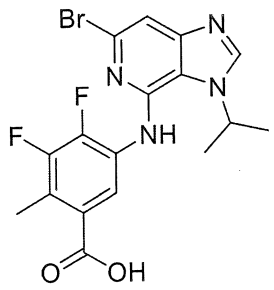
Trong bình đáy tròn một cổ 100mL được đặt axit 2-clo-4-flo-3-metylbenzoic (2,0 g, 11 mmol) trong axit sulfuric cô đặc (20 mL). Bổ sung nhỏ giọt HNO_3 69% (0,69 mL) vào hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp được rót vào bình chứa 300 mL nước đá. Phần kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được axit 2-clo-4-flo-3-metyl-5-nitrobenzoic.

S. Điều chế axit 5-amino-2-clo-4-flo-3-metylbenzoic



Trong bình đáy tròn một cổ 100mL được đặt axit 2-clo-4-flo-3-metyl-5-nitrobenzoic (1,0 g, 4,3 mmol) và Pd/C 10% khối lượng (0,22 g, 0,21 mmol) trong THF (10 mL). Hỗn hợp được thổi bằng N_2 trong 10 phút, được thổi bằng H_2, và sau đó được nạp bằng bóng bơm bằng H_2. Bổ sung HCl trong dioxan (2,2 mL, 4 M) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, được hòa tan bằng MeOH, được lọc thông qua tấm lọc xelit, được cô, được tái tạo huyền phù trong dioxan. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc để thu được axit 5-amino-2-clo-4-flo-3-metylbenzoic.

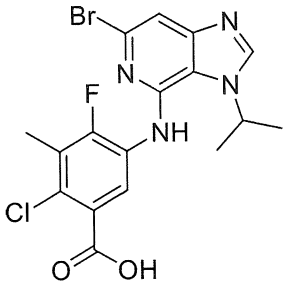
T. Điều chế axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzoic



Trong bình đáy tròn một cổ 100mL được trang bị bình ngưng tụ hồi lưu được đặt axit 5-amino-3,4-diflo-2-metylbenzoic hydroclorua (1,17 g, 5,23 mmol) trong NMP (12 mL). Hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C, và bổ sung NaH (0,837 g, 20,9 mmol, 60% thể phân tán trong dầu khoáng) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút sau đó bằng cách bổ sung 6-bromo-4-flo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin (1,62 g, 6,28 mmol). Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 18 giờ, hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng và được dừng bằng dung dịch nước chứa axit xitric. Phần kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng H_2O, và được làm khô trong chân không để thu được axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzoic. Hợp chất này được sử dụng không cần thêm bất kỳ bước tinh chế nào.

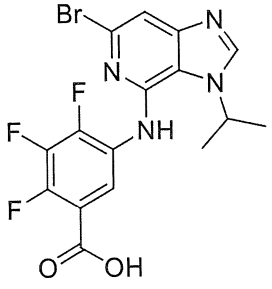
Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự.

(i) axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-4-flo-3-metylbenzoic



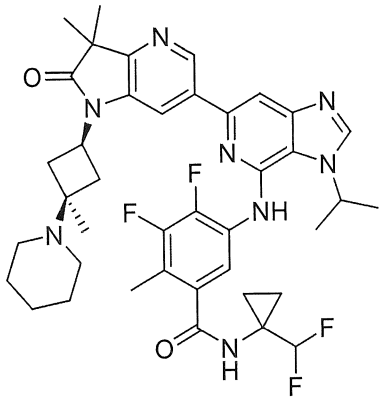
Axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-4-flo-3-metylbenzoic được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng axit 5-amino-2-clo-4-flo-3-metylbenzoic được sử dụng thay vì axit 5-amino-3,4-diflo-2-metylbenzoic.

(ii) axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2,3,4-triflobenzoic



Axit 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2,3,4-triflobenzoic được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng axit 5-amino-2,3,4-triflobenzoic được sử dụng thay vì axit 5-amino-3,4-diflo-2-metylbenzoic.

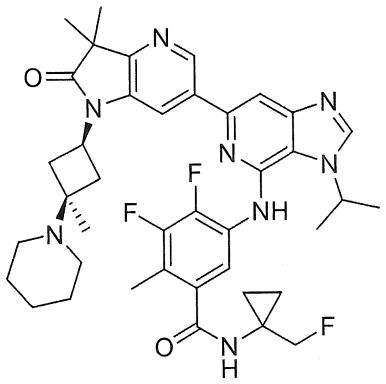
U. Điều chế N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzamit (ví dụ 185)



Trong lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng được đặt 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on (120 mg, 0,31 mmol), bis(pinacolato)dibo (93,2 mg, 0,37 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (35,3 mg, 0,03 mmol), và KOAc (90,1 mg, 0,92 mmol). Hỗn hợp được nghiền bằng sóng âm và được loại khí bằng N_2, được đặt trong lò phản ứng vi sóng lò phản ứng, được gia nhiệt ở 150°C trong 45 phút, và được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được bổ sung 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclo propyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit (157 mg, 0,31 mmol) và Na_2CO_3 2M (0,31 mL). Hỗn hợp được đặt trong lò phản ứng vi sóng lò phản ứng, được gia nhiệt ở 125°C trong 25 phút, và được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng. Sau đó hỗn hợp được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (100% DCM so với 100% MeOH) sau đó bằng sắc ký pha đảo (TFA 0,1% trong nước / TFA 0,1% trong ACN) để thu được N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

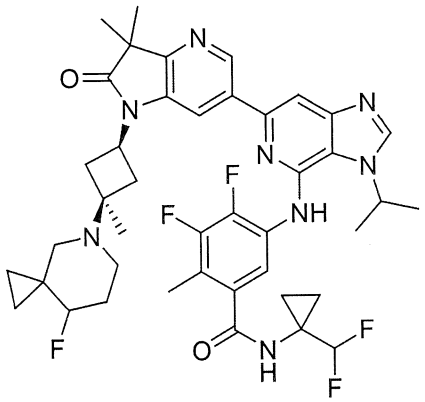
Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự.

(i) 5-((6-(3,3-Dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-N-(1-(flometyl) xyclopropyl)-2-metylbenzamit (ví dụ 186)



5-((6-(3,3-Dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-N-(1-(flometyl)xyclopropyl)-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-N-(1-(flometyl)xyclopropyl)-2-metylbenzamit được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

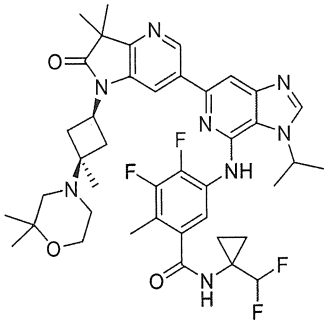
(ii) N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-5-((6-(1-((1s,3s)-3-(8-flo-5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (ví dụ 187)



N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-5-((6-(1-((1s,3s)-3-(8-flo-5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-

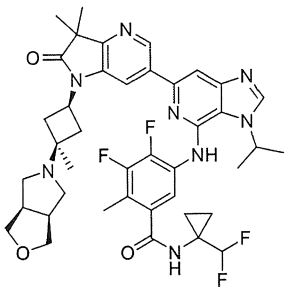
metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-1-((1s,3s)-3-(8-flo-5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on.

(iii) N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(1-((1s,3s)-3-(2,2-dimetylmorpholino)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzamit (ví dụ 188)



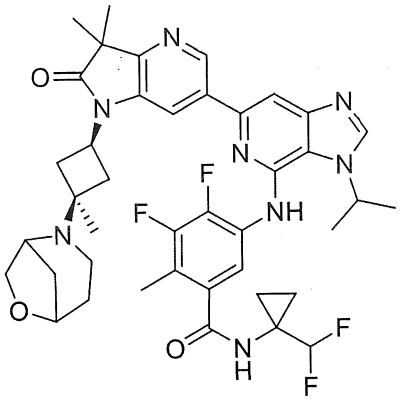
N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(1-((1s,3s)-3-(2,2-dimetylmorpholino)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-1-((1s,3s)-3-(2,2-dimetylmorpholino)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on.

(iv) N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1S,3s)-3-metyl-3-((3aR,6aS)-tetrahydro-1H-furo[3,4-c]pyrol-5(3H)-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzamit (ví dụ 189)



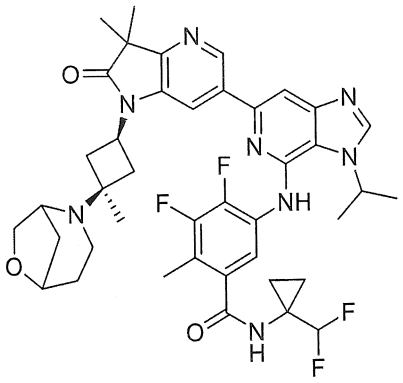
N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1S,3s)-3-metyl-3-((3aR,6aS)-tetrahydro-1H-furo[3,4-c]pyrol-5(3H)-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1S,3s)-3-metyl-3-((3aR,6aS)-tetrahydro-1H-furo[3,4-c]pyrol-5(3H)-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on.

(v) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(6-Oxa-2-azabixyclo[3,2,1]octan-2-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit (ví dụ 190)



5-((6-(1-((1s,3s)-3-(6-Oxa-2-azabixyclo[3,2,1]octan-2-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 1-((1s,3s)-3-(6-oxa-2-azabixyclo[3,2,1]octan-2-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on.

Độ hòa tan không đối xứng: Phân tách chất đồng phân của 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(6-oxa-2-azabixyclo[3,2,1]octan-2-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

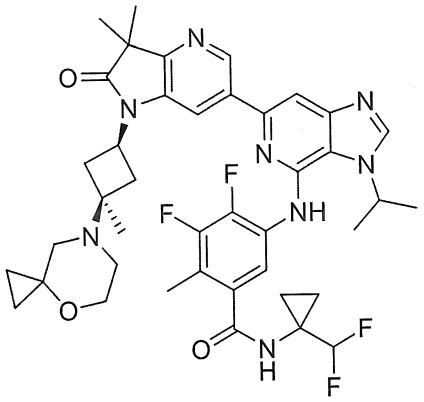


5-((6-(1-((1s,3s)-3-(6-oxa-2-azabixyclo[3,2,1]octan-2-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit được tách trên Cột CHIRALPAK IA SFC 5um 21x250mm trong MeOH 35% (được cải biến bằng NH_3 10 mM)/CO_2 tại 60 mL/phút để thu được hai chất đồng phân đơn được tinh chế thêm bằng sắc ký pha đảo (TFA 0,1% trong nước / TFA 0,1% trong ACN):

Tên	Phương pháp tách	Đỉnh #	Ví dụ #
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(6-oxa-2-azabixyclo[3,2,1]octan-2-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit	Cột CHIRALPAK IA SFC 5um 21x250mm trong MeOH 35% (được cải biến bằng NH_3 10 mM)/CO_2 tại 60 mL/phút	đỉnh rửa giải thứ nhất	Ví dụ 191
		đỉnh rửa giải thứ hai	Ví dụ 192

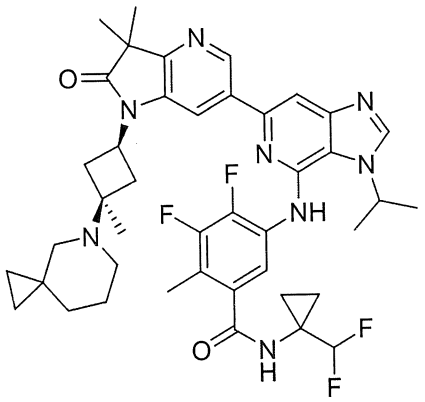
(vi) N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(4-oxa-7-azaspiro[2,5]octan-7-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-

yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzamit (ví dụ 193)



N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(4-oxa-7-azaspiro[2,5]octan-7-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(4-oxa-7-azaspiro[2,5]octan-7-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on.

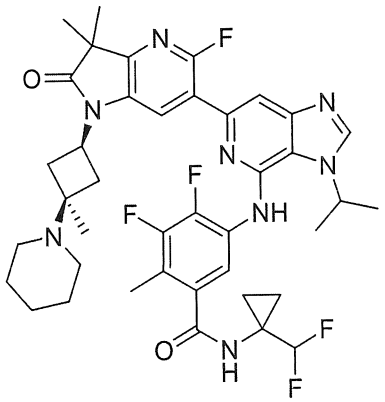
(vii) N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzamit (ví dụ 194)



N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-

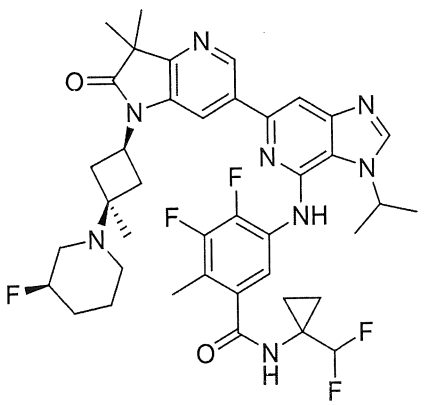
metyl-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on.

(viii) N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-5-((6-(5-flo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (ví dụ 195)



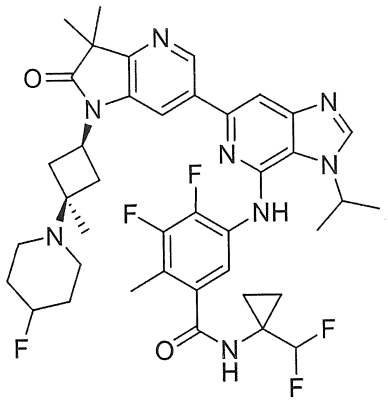
N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-5-((6-(5-flo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-5-flo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on.

(ix) N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (ví dụ 196)



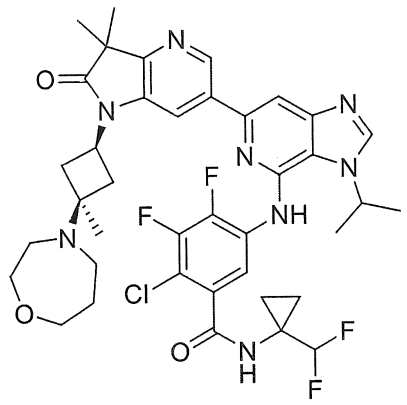
N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on.

(x) N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-5-((6-(1-((1s,3s)-3-(4-flopiperidin-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (ví dụ 197)



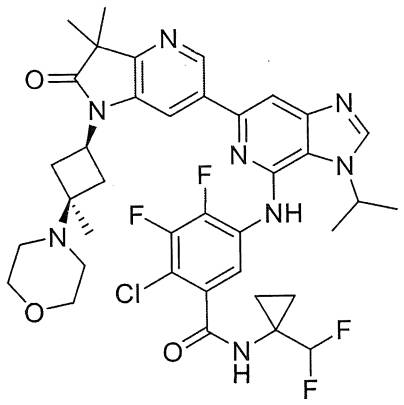
N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-5-((6-(1-((1s,3s)-3-(4-flopiperidin-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-1-((1s,3s)-3-(4-flopiperidin-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on.

(xi) 2-Clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(1,4-oxazepan-4-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflobenzamit (ví dụ 198)



2-Clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(1,4-oxazepan-4-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(1,4-oxazepan-4-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

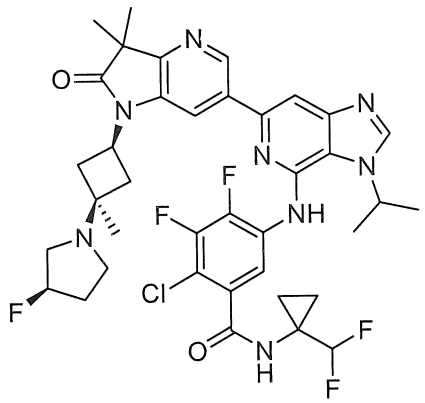
(xii) 2-Clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-morpholinoxyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflobenzamit (ví dụ 199)



2-Clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-morpholinoxyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-morpholinoxy

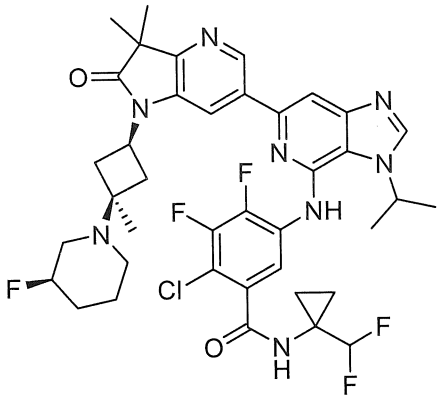
clobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

(xiii) 2-Clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopyrolidin-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)benzamit (ví dụ 200)



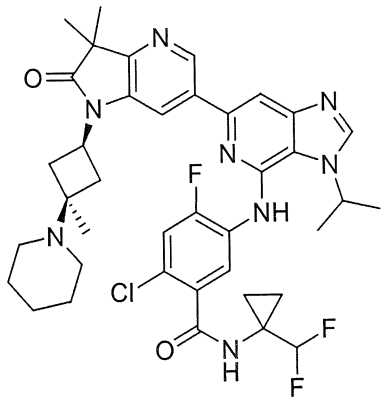
2-Clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopyrolidin-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)benzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopyrolidin-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

(xiv) 2-Clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)benzamit (ví dụ 201)



2-Clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)benzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự (ví dụ 185) ngoại trừ rằng 6-bromo-1-((1S,3s)-3-((R)-3-flopiperidin-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

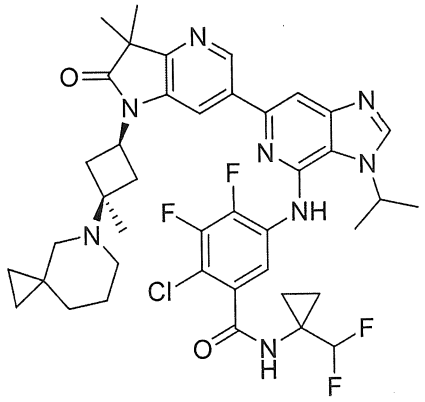
(xv) 2-Clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flobenzamit (ví dụ 202)



2-Clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-

4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flobenzamit được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl) xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

(xvi) 2-Clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflobenzamit (ví dụ 203)



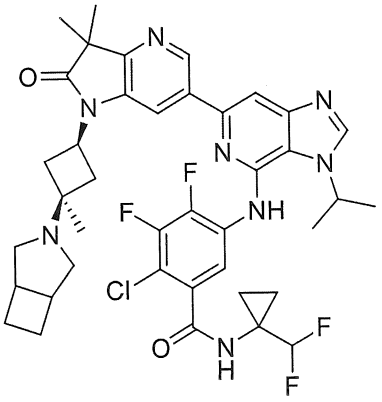
2-Clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflome tyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflome tyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

(xvii) 2-Clo-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-N-(1-(triflometyl)xyclopropyl)benzamit (ví dụ 204)

2-Clo-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-N-(1-(triflometyl)xyclopropyl)benzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflo-N-(1-(triflometyl)xyclopropyl)benzamit được sử

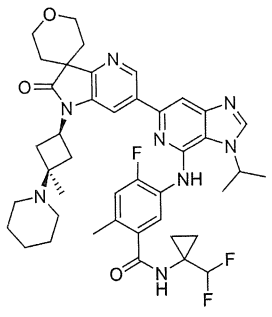
dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

(xviii) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Azabixyclo[3,2,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit (ví dụ 205)



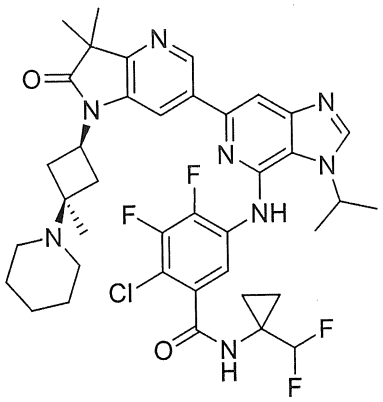
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Azabixyclo[3,2,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[3,2,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

(xix) N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-5-((3-isopropyl-6-(1'-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2'-oxo-1',2,2',3,5,6-hexahydrospiro[pyran-4,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-6'-yl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (ví dụ 206)



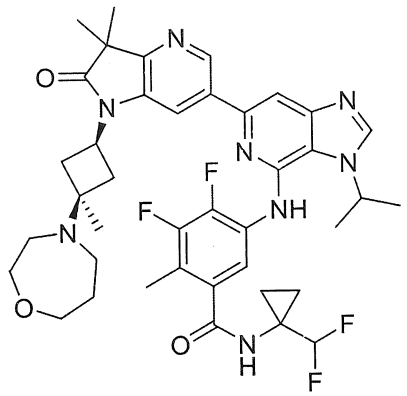
N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-5-((3-isopropyl-6-(1'-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2'-oxo-1',2,2',3,5,6-hexahydrospiro[pyran-4,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-6'-yl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6'-bromo-1'-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-2'(1'H)-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl) xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

(xx) 2-Clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflobenzamit (ví dụ 207)



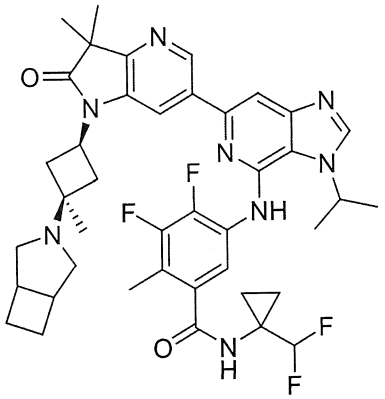
2-Clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự (ví dụ 185) ngoại trừ rằng 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

(xxi) N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(1,4-oxazepan-4-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzamit (ví dụ 208)



N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(1,4-oxazepan-4-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(1,4-oxazepan-4-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on.

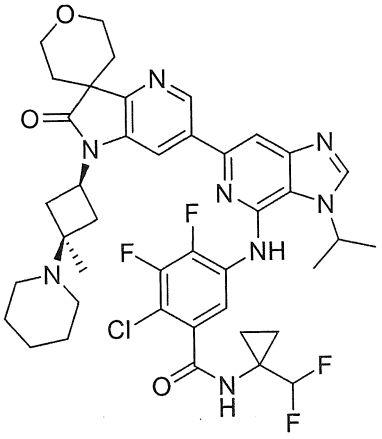
(xxii) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Azabixyclo[3,2,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit (ví dụ 209)



5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Azabixyclo[3,2,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[3,2,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-

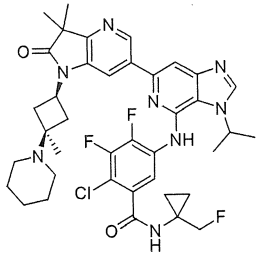
2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on.

(xxiii) 2-Clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-5-((3-isopropyl-6-(1'-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2'-oxo-1',2,2',3,5,6-hexahydrospiro[pyran-4,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-6'-yl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)benzamit (ví dụ 210)



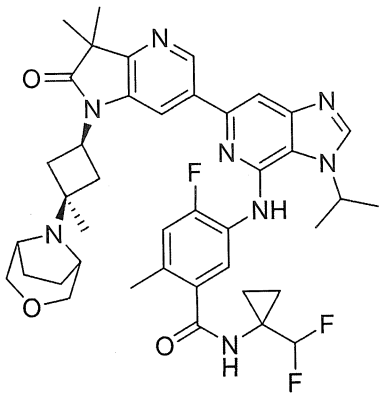
2-Clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-5-((3-isopropyl-6-(1'-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2'-oxo-1',2,2',3,5,6-hexahydrospiro[pyran-4,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-6'-yl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)benzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6'-bromo-1'-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-2'(1'H)-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

(xxiv) 2-Clo-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-N-(1-(flometyl)xyclopropyl)benzamit (ví dụ 211)



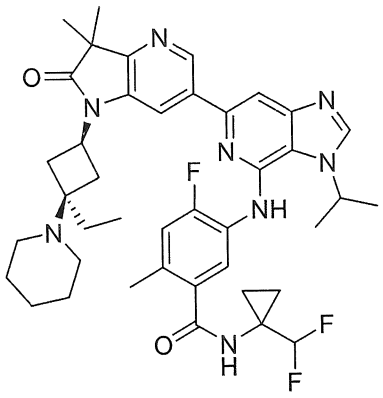
2-Clo-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-N-(1-(flometyl)xyclopropyl)benzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflo-N-(1-(flometyl)xyclopropyl)benzamit được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl) xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

(xxv) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo [4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit (ví dụ 212)



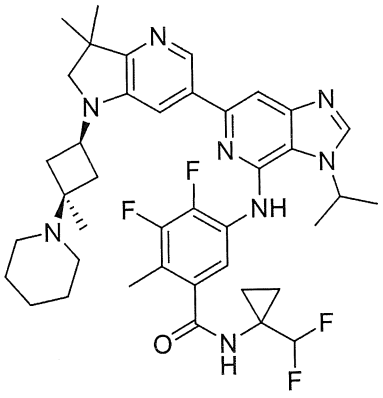
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 1-((1s,3s)-3-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo [4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

(xxvi) N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(1-((1r,3s)-3-etyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-2-metylbenzamit (ví dụ 213)



N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(1-((1r,3s)-3-etyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-1-((1r,3s)-3-etyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

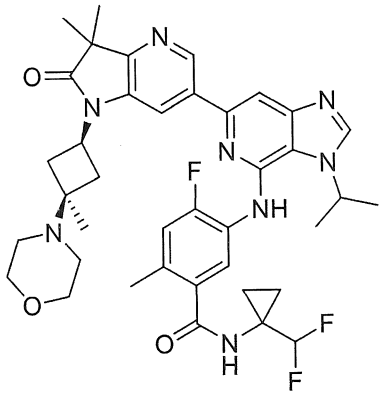
(xxvii) N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzamit (ví dụ 214)



N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-

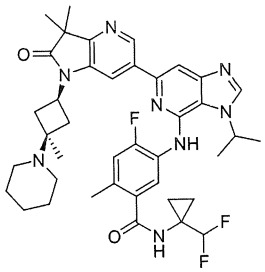
(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on.

(xxviii) N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-morpholinoxyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-2-metylbenzamit (ví dụ 215)



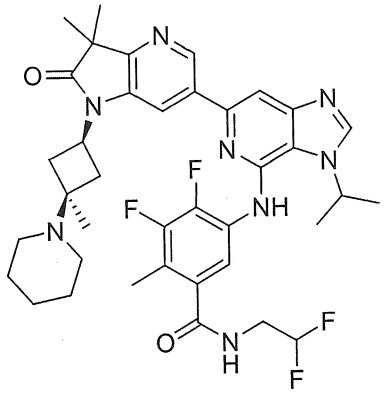
N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(1-((1r,3s)-3-etyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-morpholinoxyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

(xxix) N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-2-metylbenzamit (ví dụ 216)



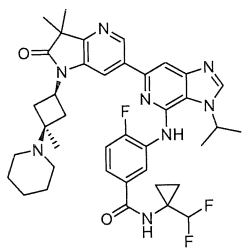
N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

(xxx) N-(2,2-Difloetyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzamit (ví dụ 217)



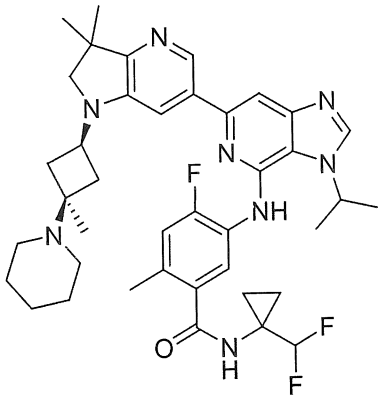
N-(2,2-Difloetyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(2,2-difloetyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

(xxxi) N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flobenzamit (ví dụ 218)



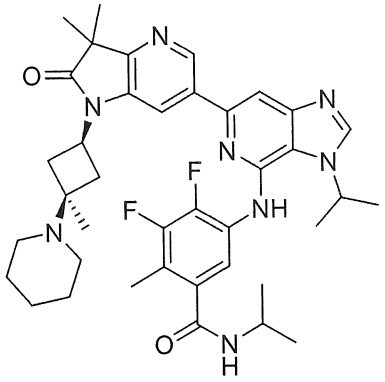
N-(2,2-Difloetyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 3-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flobenzamit được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

(xxxii) N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-2-metylbenzamit (ví dụ 219)



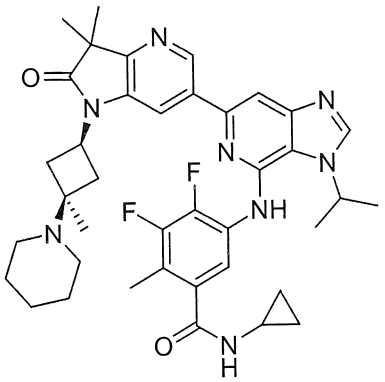
N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

(xxxiii) 5-((6-(3,3-Dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-N-isopropyl-2-metylbenzamit (ví dụ 220)



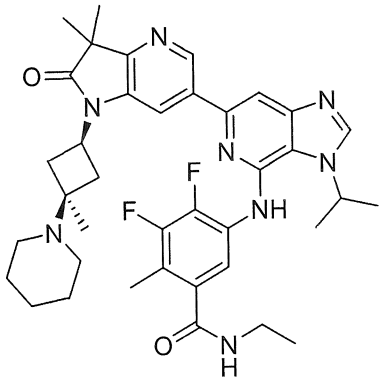
5-((6-(3,3-Dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-N-isopropyl-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-N-isopropyl-2-metylbenzamit được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

(xxxiv) N-Xyclopropyl-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzamit (ví dụ 221)



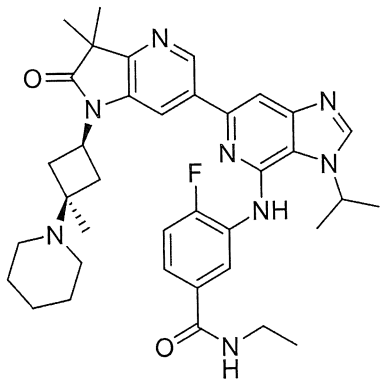
N-Xyclopropyl-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-xyclopropyl-3,4-diflo-2-metylbenzamit được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

(xxxv) 5-((6-(3,3-Dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-3,4-diflo-2-metylbenzamit (ví dụ 222)



5-((6-(3,3-Dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-3,4-diflo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-3,4-diflo-2-metylbenzamit được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

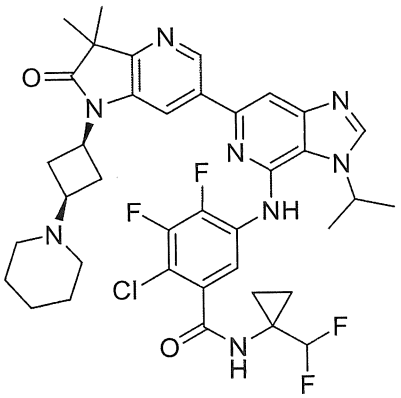
(xxxvi) 3-((6-(3,3-Dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-4-flobenzamit (ví dụ 223)



3-((6-(3,3-Dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-4-flobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 3-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-4-flobenzamit

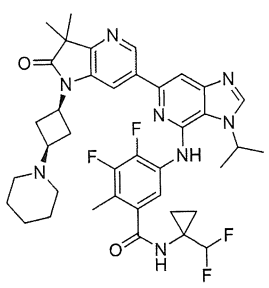
được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl) xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

(xxxvii) 2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflobenzamit (ví dụ 245)



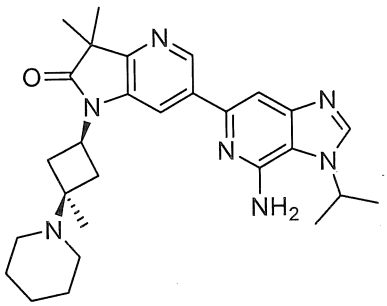
2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit, tương ứng.

(xxxviii) N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzamit (ví dụ 246)



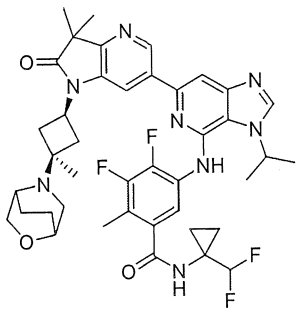
N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on.

(xxxix) 6-(4-Amino-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on



6-(4-amino-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-amin được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

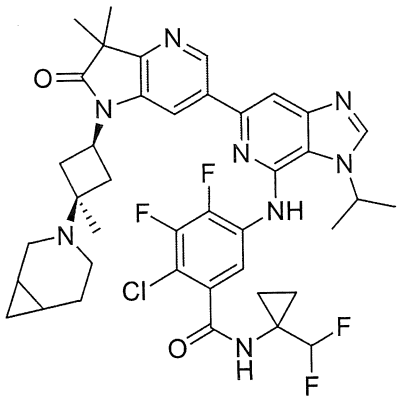
V. Điều chế 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(2-oxa-5-azabixyclo[2,2,2]octan-5-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit (ví dụ 224)



Trong ống được bịt kín được đặt 6-bromo-3,3-dimetyl-1-[3-metyl-3-(2-oxa-5-azabixyclo[2,2,2]octan-5-yl)xyclobutyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on (150 mg, 0,36 mmol), bis(pinacolato)dibo (109 mg, 0,43 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (80,0 mg, 0,07 mmol), và KOAc (105 mg, 1,07 mmol) trong dioxan (1 ml) dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 140°C trong 1 giờ, hỗn hợp được để ở nhiệt độ phòng. Bổ sung 5-[(6-bromo-3-isopropyl-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino]-N-[1-(diflometyl)xyclopropyl]-3,4-diflo-2-metyl-benzamit (184 mg, 0,36 mmol) và Na_2CO_3 2M (0,89 mL, 1,78 mmol) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 90 °C trong 1 giờ, và sau đó hỗn hợp được dừng bằng nước. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc, được cô, và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (100% DCM so với 100% MeOH trong DCM) và sắc ký pha đảo (TFA 0,1% trong nước / TFA 0,1% trong ACN) để thu được 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(2-oxa-5-azabixyclo[2,2,2]octan-5-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự.

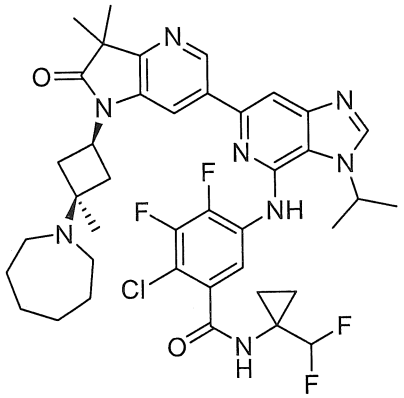
(i) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit (ví dụ **225**)



5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Azabixyclo[3,2,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[3,2,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-

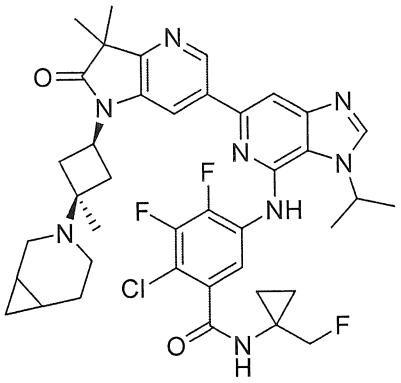
2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl) xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

(ii) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(Azepan-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit (ví dụ 226)



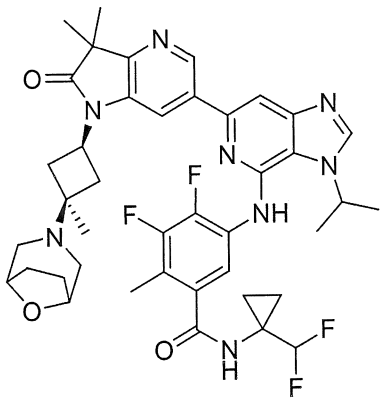
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(Azepan-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 1-((1s,3s)-3-(azepan-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

(iii) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo [4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflo-N-(1-(flometyl)xyclopropyl)benzamit (ví dụ 227)



5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflo-N-(1-(flometyl)xyclopropyl)benzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[3,2,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflo-N-(1-(flometyl)xyclopropyl)benzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

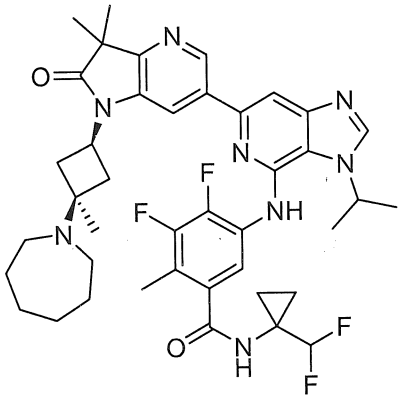
(iv) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(8-Oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit (ví dụ 228)



5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Azabixyclo[3,2,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-

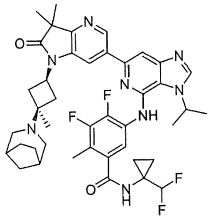
imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 1-((1s,3s)-3-(8-oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on.

(v) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(Azepan-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl) amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit (ví dụ 229)



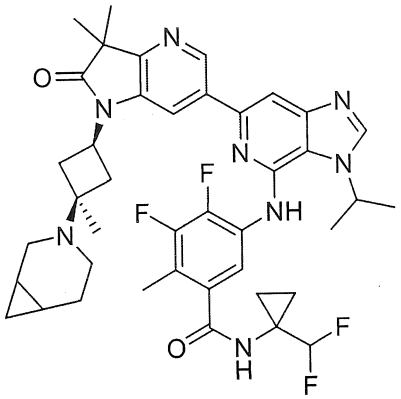
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Azabixyclo[3,2,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 1-((1s,3s)-3-(azepan-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on.

(vi) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl) xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metyl benzamit (ví dụ 230)



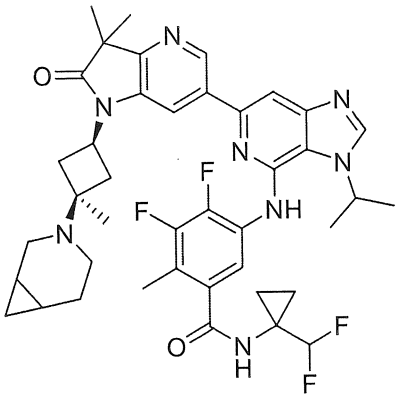
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Azabixyclo[3,2,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on.

(vii) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit (ví dụ 231)



5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[3,2,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on.

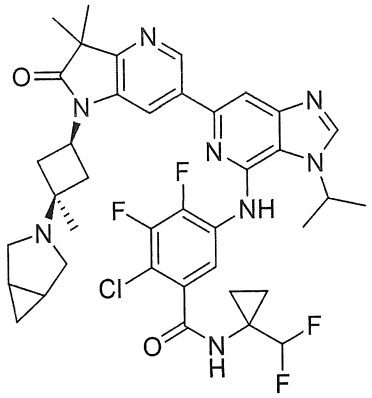
Phân tách không đối xứng: Phân tách chất đồng phân của 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit (ví dụ 231)



5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit được tách trên cột CHIRALPAK IA SFC 5um 21x250mm trong MeOH 35% (được cải biến bằng NH_3 10 mM)/CO_2 tại 60 mL/phút để thu được hai chất đồng phân đơn được tinh chế thêm bằng sắc ký đảo (TFA 0,1% trong nước / TFA 0,1% trong ACN):

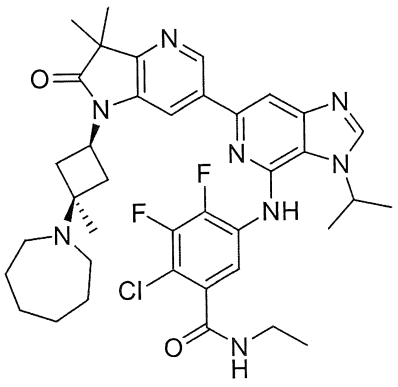
Tên	Phương pháp tách	Đỉnh #	Ví dụ #
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit	Cột CHIRALPAK IA SFC 5um 21x250mm trong MeOH 35% (được cải biến bằng NH_3 10 mM)/CO_2 tại 60 mL/phút	đỉnh rửa giải thứ nhất	Ví dụ 232
		đỉnh rửa giải thứ hai	Ví dụ 233

(viii) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Azabixyclo[3,1,0]hexan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit (ví dụ 234)



5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Azabixyclo[3,1,0]hexan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[3,1,0]hexan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

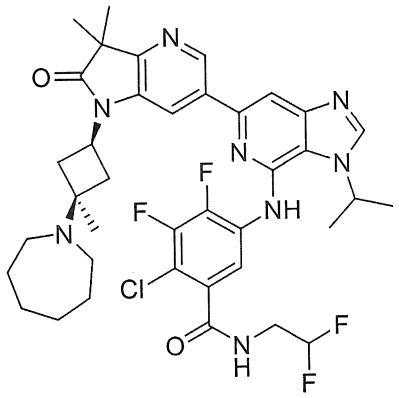
(ix) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(azepan-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-etyl-3,4-diflobenzamit (ví dụ **247**)



5-((6-(1-((1s,3s)-3-(azepan-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-etyl-3,4-diflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 1-((1s,3s)-3-(azepan-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-

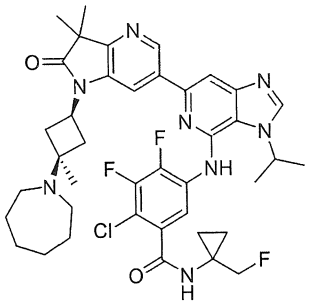
dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-etyl-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-[3-metyl-3-(2-oxa-5-azabixyclo[2,2,2]octan-5-yl)xyclobutyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit, tương ứng.

(x) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(azepan-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(2,2-difloetyl)-3,4-diflobenzamit (ví dụ **248**)



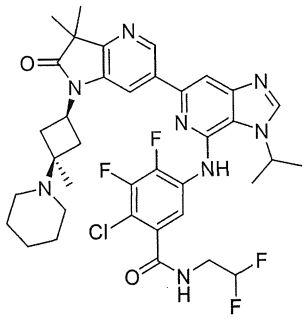
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(azepan-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(2,2-difloetyl)-3,4-diflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 1-((1s,3s)-3-(azepan-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(2,2-difloetyl)-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-[3-metyl-3-(2-oxa-5-azabixyclo[2,2,2]octan-5-yl)xyclobutyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit, tương ứng.

(xi) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(azepan-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflo-N-(1-(flometyl)xyclopropyl)benzamit (ví dụ **249**)



5-((6-(1-((1s,3s)-3-(azepan-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflo-N-(1-(flometyl)xyclopropyl)benzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 1-((1s,3s)-3-(azepan-1-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflo-N-(1-(flometyl)xyclopropyl)benzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-[3-metyl-3-(2-oxa-5-azabixyclo[2,2,2]octan-5-yl)xyclobutyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit, tương ứng.

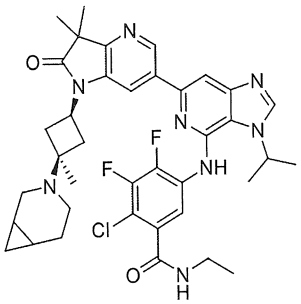
(xii) 2-clo-N-(2,2-difloetyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflobenzamit (ví dụ **250**)



2-clo-N-(2,2-difloetyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(2,2-difloetyl)-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-[3-metyl-3-(2-oxa-5-azabixyclo[2,2,2]octan-5-

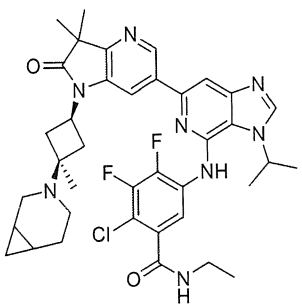
yl)xyclobutyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit, tương ứng.

(xiii) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-etyl-3,4-diflobenzamit (ví dụ **251**)



5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-etyl-3,4-diflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-etyl-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-[3-metyl-3-(2-oxa-5-azabixyclo[2,2,2]octan-5-yl)xyclobutyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit, tương ứng.

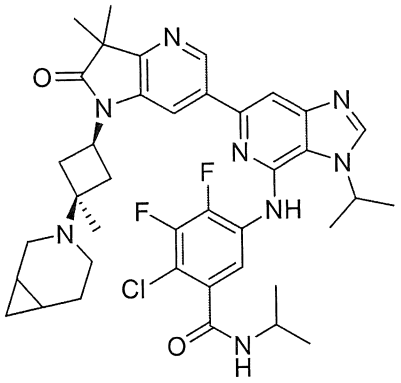
Phân tách không đối xứng: Phân tách chất đồng phân của 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-etyl-3,4-diflobenzamit (ví dụ **251**)



5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-etyl-3,4-diflobenzamit được tách trên cột CHIRALPAK IA SFC 5um 21x250mm trong MeOH 35% (được cải biến bằng NH_3 10 mM)/CO_2 tại 60 mL/phút để thu được hai chất đồng phân đơn được tinh chế thêm bằng sắc ký đảo (TFA 0,1% trong nước / TFA 0,1% trong ACN):

Tên	Phương pháp tách	Đỉnh #	Ví dụ #
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-etyl-3,4-diflobenzamit	Cột CHIRALPAK IA SFC 5um 21x250mm trong MeOH 35% (được cải biến bằng NH_3 10 mM)/CO_2 tại 60 mL/phút	đỉnh rửa giải thứ nhất	252
		đỉnh rửa giải thứ hai	253

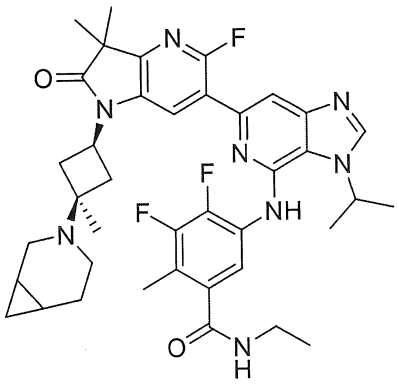
(xiv) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflo-N-isopropylbenzamit (ví dụ 254)



5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo [4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflo-N-isopropylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflo-N-isopropylbenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-[3-metyl-3-(2-oxa-5-

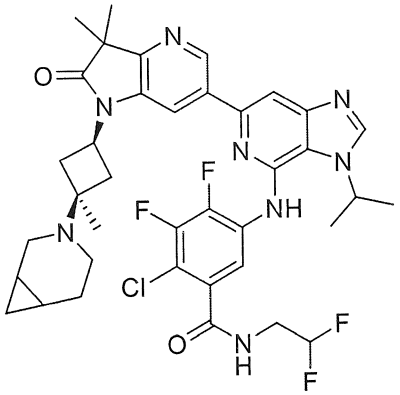
azabixyclo[2,2,2]octan-5-yl)xyclobutyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit, tương ứng.

(xv) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-5-flo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-3,4-diflo-2-metylbenzamit (ví dụ **255**)



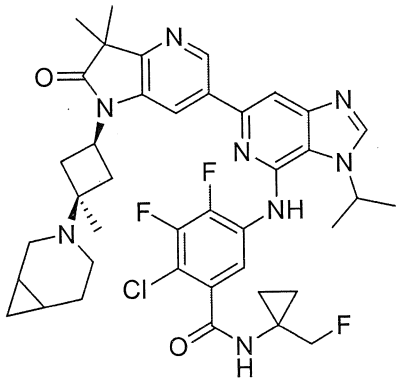
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-5-flo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-3,4-diflo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-5-flo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-3,4-diflo-2-metylbenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-[3-metyl-3-(2-oxa-5-azabixyclo[2,2,2]octan-5-yl)xyclobutyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit, tương ứng.

(xvi) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(2,2-difloetyl)-3,4-diflobenzamit (ví dụ **256**)



5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo [4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(2,2-difloetyl)-3,4-diflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(2,2-diflo etyl)-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-[3-metyl-3-(2-oxa-5-azabixyclo[2,2,2]octan-5-yl)xyclobutyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bro mo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopro pyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit, tương ứng.

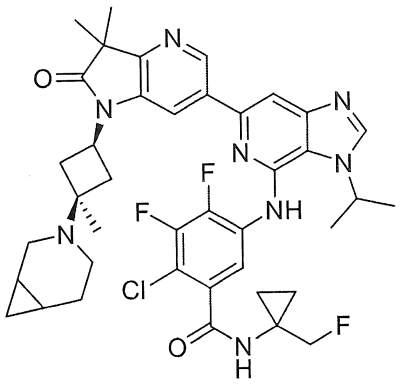
(xvii) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo [4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflo-N-(1-(flometyl)xyclopropyl)benzamit (ví dụ **257**)



5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo [4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflo-N-(1-(flometyl)xyclopropyl) benzamit được

điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0] heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflo-N-(1-(flometyl)xyclopropyl)benzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-[3-metyl-3-(2-oxa-5-azabixyclo[2,2,2]octan-5-yl)xyclobutyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit, tương ứng.

Phân tách không đối xứng: Phân tách chất đồng phân của 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflo-N-(1-(flometyl)xyclopropyl)benzamit (ví dụ 257)

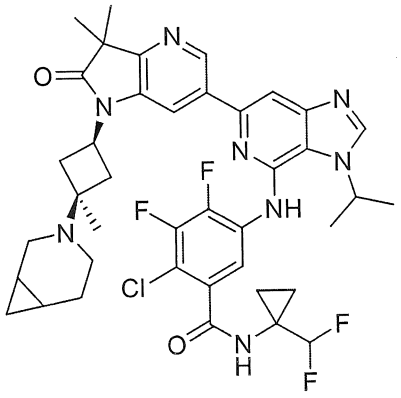


5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflo-N-(1-(flometyl)xyclopropyl) benzamit được tách trên cột CHIRALPAK IA SFC 5um 21x250mm trong MeOH 35% (được cải biến bằng NH_3 10 mM)/CO_2 tại 60 mL/phút để thu được hai chất đồng phân đơn được tinh chế thêm bằng sắc ký đảo (TFA 0,1% trong nước / TFA 0,1% trong ACN):

Tên	Phương pháp tách	Đỉnh #	Ví dụ #
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-	Cột CHIRALPAK IA SFC 5um 21x250mm trong MeOH 35% (được cải biến bằng 10 mM NH_3)/CO_2 tại 60	đỉnh rửa giải thứ nhất	258

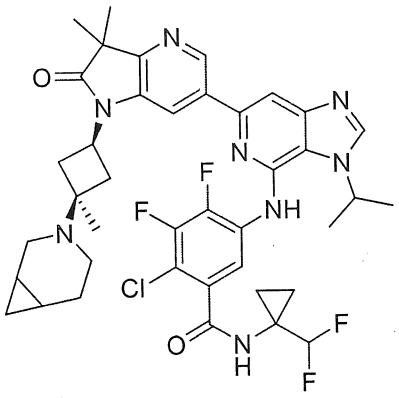
yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflo-N-(1-(flometyl)xyclopropyl)benzamit	mL/phút	đỉnh rửa giải thứ hai	259

(xviii) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo [4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit (ví dụ 260)



5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-[3-metyl-3-(2-oxa-5-azabixyclo[2,2,2]octan-5-yl)xyclo butyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit, tương ứng.

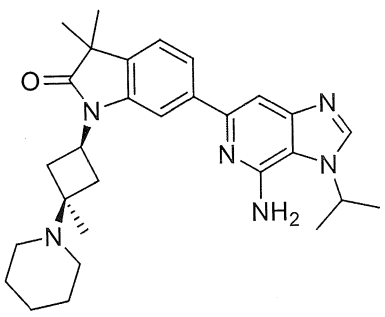
Phân tách không đối xứng: Phân tách chất đồng phân của 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit (ví dụ 260)



5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit được tách trên cột CHIRALPAK IA SFC 5um 21x250mm trong MeOH 35% (được cải biến bằng NH_3 10 mM)/CO_2 tại 60 mL/phút để thu được hai chất đồng phân đơn được tinh chế thêm bằng sắc ký đảo (TFA 0,1% trong nước / TFA 0,1% trong ACN):

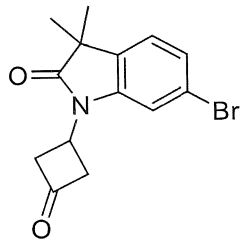
Tên	Phương pháp tách	Đỉnh #	Ví dụ #
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit	Cột CHIRALPAK IA SFC 5um 21x250mm trong MeOH 35% (được cải biến bằng 10 mM NH_3)/CO_2 tại 60 mL/phút	đỉnh rửa giải thứ nhất	261
		đỉnh rửa giải thứ hai	262

(ix) 6-(4-Amino-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on



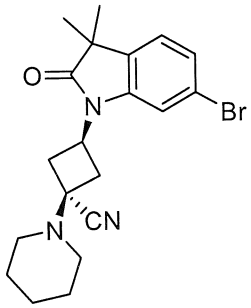
6-(4-Amino-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-amin được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit.

W. Điều chế 6-bromo-3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)indolin-2-on



Trong bình đáy tròn một cổ 500mL được đặt 6-bromo-3,3-dimetylindolin-2-on (5,0 g, 20,8 mmol) và Cs_2CO_3 (20,4 g, 62,5 mmol) trong NMP (80 mL). Bổ sung nhỏ giọt 3-bromoxyclobutan-1-on (4,7 g, 31,2 mmol) vào hỗn hợp này dưới nitơ. Sau khi hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ, hỗn hợp được dừng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên (Na_2SO_4), được cô, và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh để thu được 6-bromo-3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)indolin-2-on.

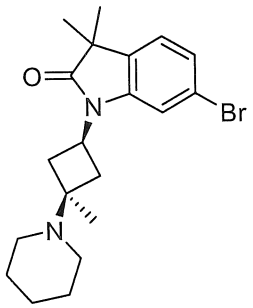
X. Điều chế (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxoindolin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril



Trong bình đáy tròn một cổ 250mL được đặt 6-bromo-3,3-dimetyl-1-(3-oxoxyclobutyl)indolin-2-on (4,0 g, 12,9 mmol) trong AcOH (22 mL), và hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C. Bổ sung nhỏ giọt piperidin (2,2.g, 25,9 mmol) vào hỗn hợp này sau đó bằng cách bổ sung từng phần TMS-CN (2,9 g, 29,8 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 18 giờ. Sau đó, hỗn hợp được cô, được dừng bằng $NaHCO_3$ bão hòa, và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được

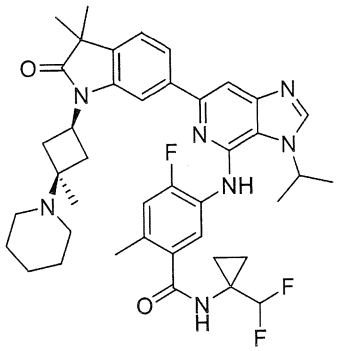
rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên (Na_2SO_4), và được cô. Phần cặn được tái tạo huyền phù trong EtOAc và được khuấy nhiệt độ phòng trong 10 phút. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng EtOAc, và được làm khô để thu được (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxoindolin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril. Hợp chất này được sử dụng không cần thêm bất kỳ bước tinh chế nào.

Y. Điều chế 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl) indolin-2-on



Trong bình đáy tròn một cổ 250mL được đặt triflat bạc (352,5 mg, 1,4 mmol) và (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxoindolin-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)xyclobutan-1-cacbonitril (345,0 mg, 0,9 mmol) trong THF (9 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút, và được làm lạnh xuống -78°C. Bổ sung từng giọt MeMgBr (1,0 mL, 3,4 mmol, 3,0 M trong ete) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp thu được được khuấy ở -78°C trong 45 phút, được dừng bằng nước, và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên (Na_2SO_4), được cô, và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (100% hexan so với 100% EtOAc) để thu được 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on.

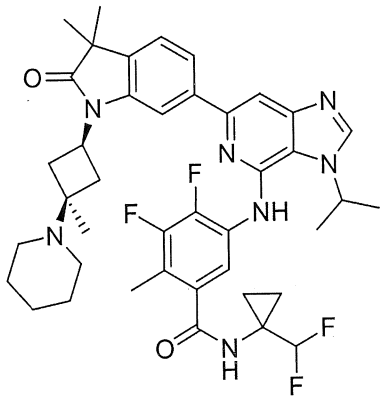
Z. Điều chế N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-2-metylbenzamit (ví dụ 235)



Trong bình đáy tròn một cổ 100mL được đặt 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on (145,0 mg, 0,4 mmol), bispinacolato dibo (112,9 mg, 0,4 mmol), kali axetat (109,1 mg, 1,1 mmol) và Pd(dppf)Cl_2-DCM sản phẩm cộng (42,8 mg, 0,04 mmol) trong dioxan (3 mL) dưới nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 18 giờ. Sau đó hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng EtOAc, và được lọc thông qua tấm lọc xelit. Phần lọc được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên (Na_2SO_4) và được cô. Bổ sung 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit (91,0 mg, 0,2 mmol), Pd(PPh_3)$_4$ (21,1 mg, 0,02 mmol), và Cs_2CO_3 2M (0,46 mL, 0,9 mmol) trong DME (2 mL) vào phần cặn dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ, hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng và được lọc thông qua tấm lọc xelit. Phần lọc được cô và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (10% NH_4OH/MeOH/EtOAc/Hexan) sau đó bằng sắc ký pha đảo (TFA 0,1% trong nước / 0,1% trong ACN) để thu được N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-2-metylbenzamit.

Các hợp chất sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự.

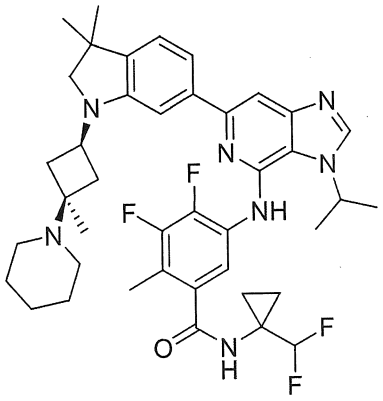
(i) N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzamit (ví dụ 236)



N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflo

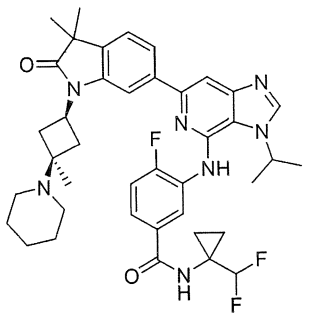
metyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit.

(ii) N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzamit (ví dụ **237**)



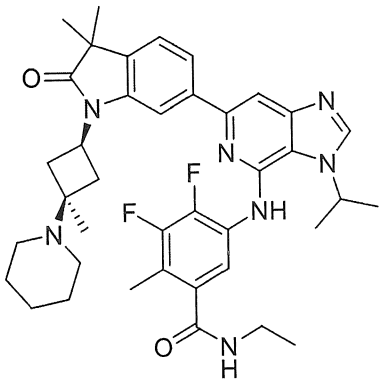
N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl) xyclopropyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl -3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit.

(iii) N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-3-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flobenzamit (ví dụ 238)



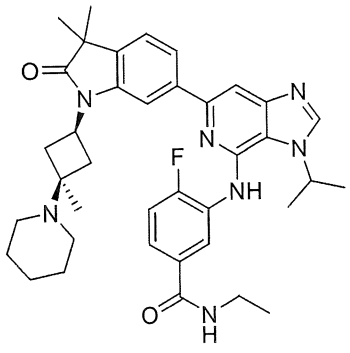
N-(1-(Diflometyl)xyclopropyl)-3-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 3-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclo propyl)-4-flobenzamit được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo [4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit.

(iv) 5-((6-(3,3-Dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoin dolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-3,4-diflo-2-metylbenzamit (ví dụ 239)



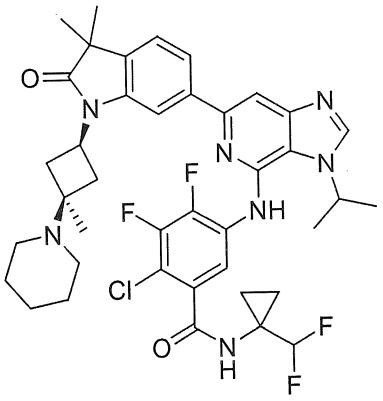
5-((6-(3,3-Dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-3,4-diflo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-3,4-diflo-2-metylbenzamit được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit.

(v) 3-((6-(3,3-Dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoin dolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-4-flobenzamit (ví dụ 240)



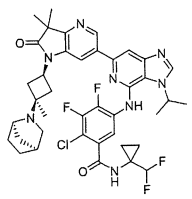
3-((6-(3,3-Dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-4-flobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 3-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-4-flobenzamit được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflo metyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit.

(vi) 2-Clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflobenzamit (ví dụ 241)



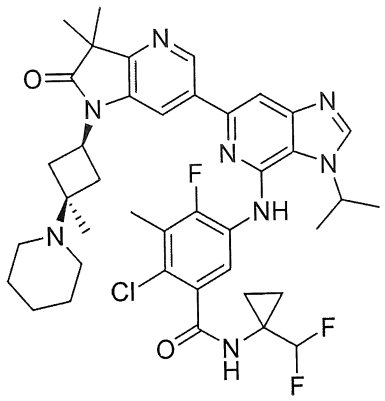
2-Clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit.

(vii) 5-((6-(1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)-3-metylxyclobutyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit (ví dụ 263)



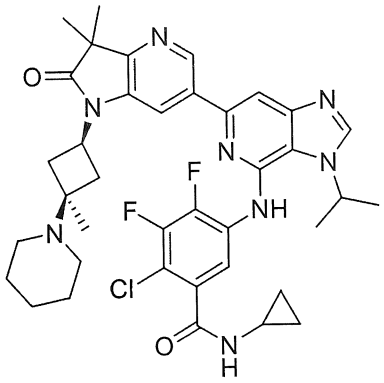
5-((6-(1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)-3-metylxyclo butyl)-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)-3-metylxyclobutyl)-6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo [4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit, tương ứng.

(viii) 2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-3-metylbenzamit (ví dụ 264)



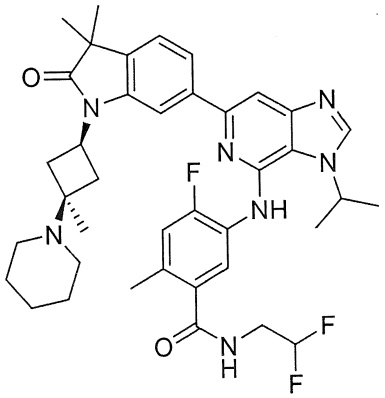
2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-3-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl) xyclopropyl)-4-flo-3-metylbenzamit thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit, tương ứng.

(ix) 2-clo-N-xyclopropyl-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflobenzamit (ví dụ **265**)



2-clo-N-xyclopropyl-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-xyclopropyl-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit, tương ứng.

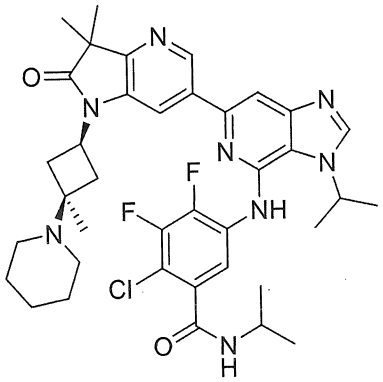
(x) N-(2,2-difloetyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-2-metylbenzamit (ví dụ **266**)



N-(2,2-difloetyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-

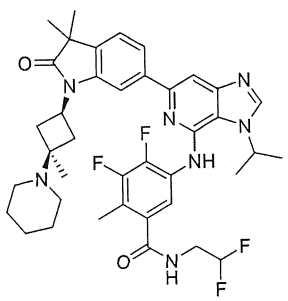
4-flo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(2,2-difloetyl)-4-flo-2-metylbenzamit được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit.

(xi) 2-clo-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-N-isopropylbenzamit (ví dụ **267**)



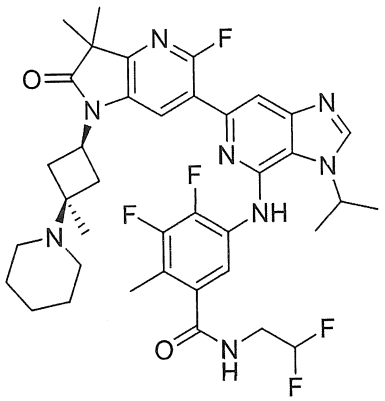
2-clo-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-N-isopropylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflo-N-isopropylbenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit, tương ứng.

(xii) N-(2,2-difloetyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzamit (ví dụ **268**)



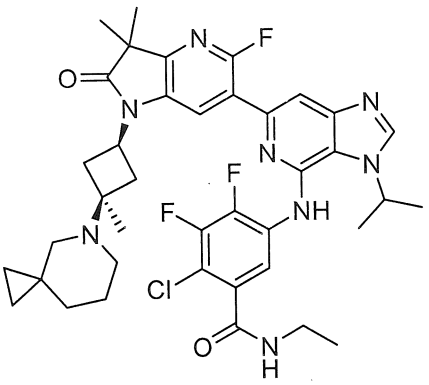
N-(2,2-difloetyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(2,2-difloetyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit.

(xiii) N-(2,2-difloetyl)-3,4-diflo-5-((6-(5-flo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (ví dụ **269**)



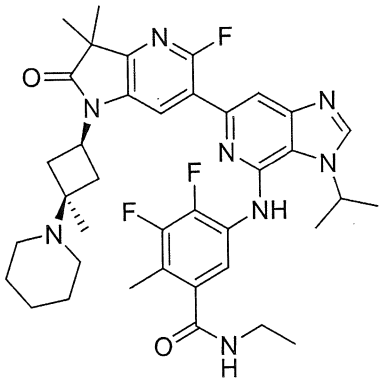
N-(2,2-difloetyl)-3,4-diflo-5-((6-(5-flo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-5-flo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(2,2-difloetyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit, tương ứng.

(xiv) 2-clo-N-etyl-3,4-diflo-5-((6-(5-flo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)benzamit (ví dụ **270**)



2-clo-N-etyl-3,4-diflo-5-((6-(5-flo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)benzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-5-flo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-etyl-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit, tương ứng.

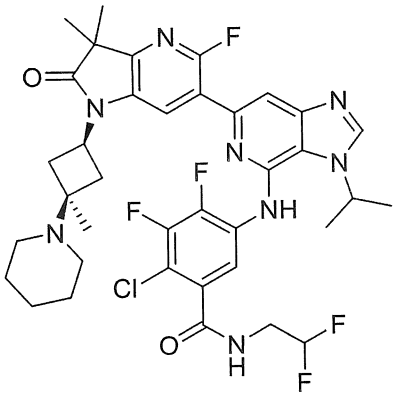
(xv) N-etyl-3,4-diflo-5-((6-(5-flo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (ví dụ **271**)



N-etyl-3,4-diflo-5-((6-(5-flo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-5-flo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-

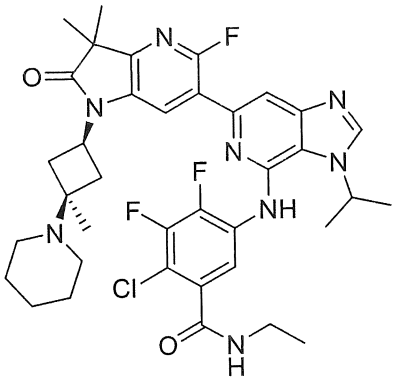
yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-3,4-diflo-2-metylbenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflo metyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit, tương ứng.

(xvi) 2-clo-N-(2,2-difloetyl)-3,4-diflo-5-((6-(5-flo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)benzamit (ví dụ **272**)



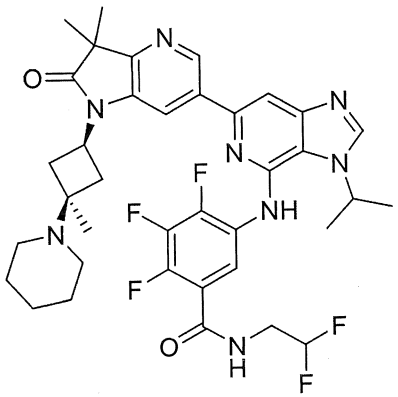
2-clo-N-(2,2-difloetyl)-3,4-diflo-5-((6-(5-flo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)benzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-5-flo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(2,2-difloetyl)-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit, tương ứng.

(xvii) 2-clo-N-etyl-3,4-diflo-5-((6-(5-flo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)benzamit (ví dụ **273**)



2-clo-N-etyl-3,4-diflo-5-((6-(5-flo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)benzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-5-flo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-etyl-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit, tương ứng.

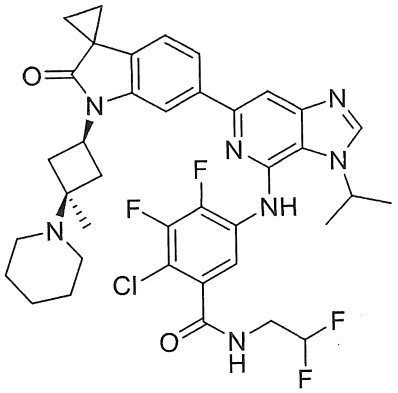
(xviii) N-(2,2-difloetyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2,3,4-triflobenzamit (ví dụ **274**)



N-(2,2-difloetyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2,3,4-triflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-

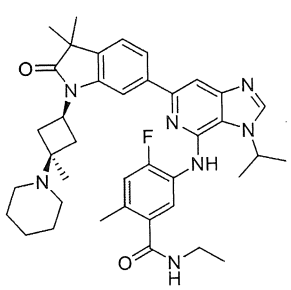
3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(2,2-difloetyl)-2,3,4-triflobenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl) indolin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit, tương ứng.

(xix) 2-clo-N-(2,2-difloetyl)-3,4-diflo-5-((3-isopropyl-6-(1'-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2'-oxospiro[xyclopropan-1,3'-indolin]-6'-yl)-3H-imidazo [4,5-c]pyridin-4-yl)amino)benzamit (ví dụ **275**)



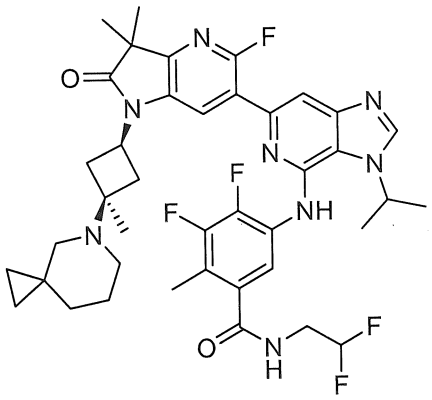
2-clo-N-(2,2-difloetyl)-3,4-diflo-5-((3-isopropyl-6-(1'-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2'-oxospiro[xyclopropan-1,3'-indolin]-6'-yl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)benzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6'-bromo-1'-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)spiro[xyclo propan-1,3'-indolin]-2'-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(2,2-difloetyl)-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit, tương ứng.

(xx) 5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoind olin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-4-flo-2-metylbenzamit (ví dụ 276)



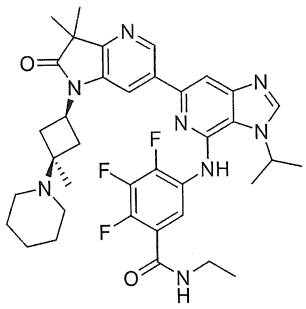
5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoin dolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-4-flo-2-metyl benzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-4-flo-2-metylbenzamit được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit.

(xxi) N-(2,2-difloetyl)-3,4-diflo-5-((6-(5-flo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (ví dụ **277**)



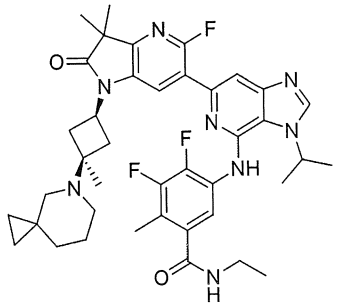
N-(2,2-difloetyl)-3,4-diflo-5-((6-(5-flo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-5-flo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(2,2-difloetyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit, tương ứng.

(xxii) 5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-2,3,4-triflobenzamit (ví dụ **278**)



5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-2,3,4-triflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-2,3,4-triflobenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit, tương ứng.

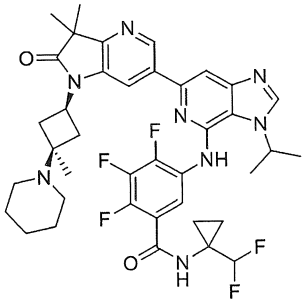
(xxiii) N-etyl-3,4-diflo-5-((6-(5-flo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (ví dụ **279**)



N-etyl-3,4-diflo-5-((6-(5-flo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-5-flo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-3,4-diflo-2-metylbenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-

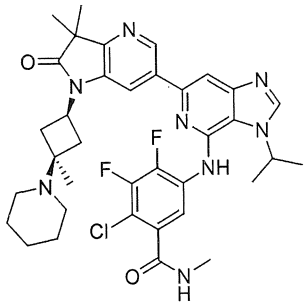
c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit, tương ứng.

(xxiv) N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2,3,4-triflobenzamit (ví dụ **280**)



N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2,3,4-triflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-2,3,4-triflobenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit, tương ứng.

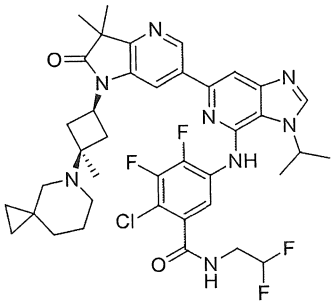
(xxv) 2-clo-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridi-4-yl)amino)-3,4-diflo-N-metylbenzamit (ví dụ **281**)



2-clo-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-

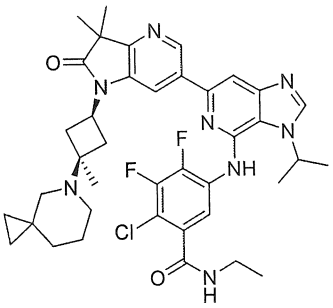
c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-N-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflo-N-metylbenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflo metyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit, tương ứng.

(xxvi) 2-clo-N-(2,2-difloetyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflobenzamit (ví dụ **282**)



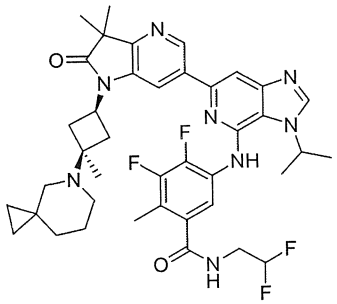
2-clo-N-(2,2-difloetyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(2,2-difloetyl)-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit, tương ứng.

(xxvii) 2-clo-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-3,4-diflobenzamit (ví dụ **283**)



2-clo-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-3,4-diflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-etyl-3,4-diflobenzamit thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit, tương ứng.

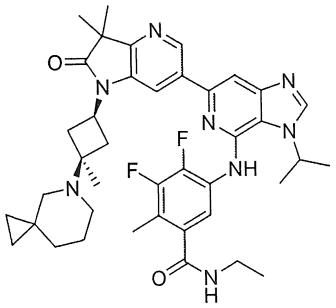
(xxviii) N-(2,2-difloetyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(5-azaspiro [2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzamit (ví dụ 284)



N-(2,2-difloetyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(2,2-difloetyl)-3,4-diflo-2-metylbenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-

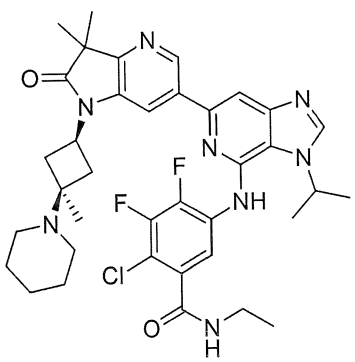
(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit, tương ứng.

(xxix) 5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-3,4-diflo-2-metylbenzamit (ví dụ 285)



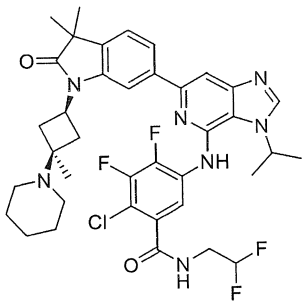
5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-3,4-diflo-2-metylbenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(5-azaspiro[2,5]octan-5-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-3,4-diflo-2-metylbenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit, tương ứng.

(xxx) 2-clo-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-3,4-diflobenzamit (ví dụ 286)



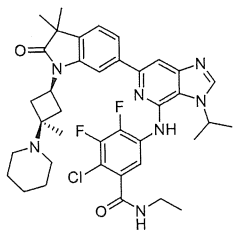
2-clo-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-3,4-diflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-etyl-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit, tương ứng.

(xxxi) 2-clo-N-(2,2-difloetyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflobenzamit (ví dụ 287)



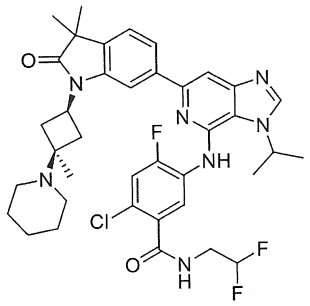
2-clo-N-(2,2-difloetyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(2,2-difloetyl)-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit.

(xxxii) 2-clo-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-3,4-diflobenzamit (ví dụ 288)



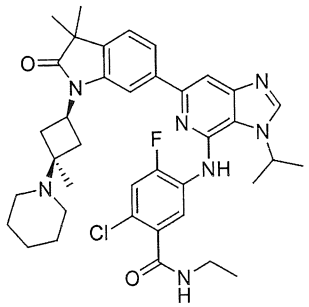
2-clo-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-3,4-diflobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-etyl-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit.

(xxxiii) 2-clo-N-(2,2-difloetyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flobenzamit (ví dụ 289)



2-clo-N-(2,2-difloetyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(2,2-difloetyl)-4-flobenzamit được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit.

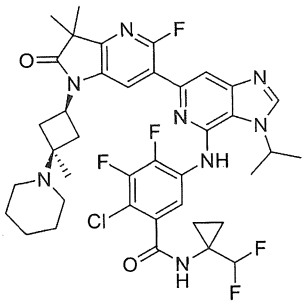
(xxxiv) 2-clo-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-4-flobenzamit (ví dụ 290)



2-clo-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-

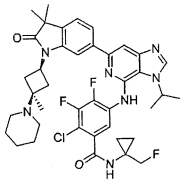
oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-etyl-4-flobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-etyl-4-flobenzamit được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit.

(xxxv) 2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-5-((6-(5-flo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)benzamit (ví dụ 291)



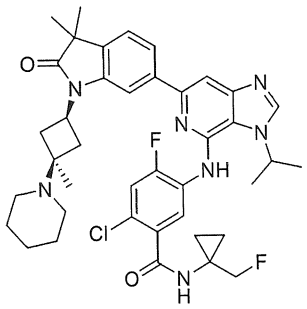
2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflo-5-((6-(5-flo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)benzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-bromo-5-flo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 6-bromo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit, tương ứng.

(xxxvi) 2-clo-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-N-(1-(flometyl)xyclopropyl)benzamit (ví dụ 292)



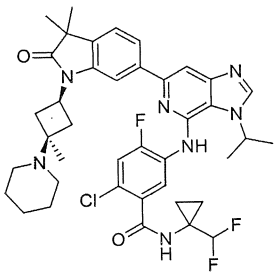
2-clo-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflo-N-(1-(flometyl)xyclopropyl)benzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-3,4-diflo-N-(1-(flometyl)xyclopropyl)benzamit được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit.

(xxxvii) 2-clo-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-N-(1-(flometyl)xyclopropyl)benzamit (ví dụ 293)



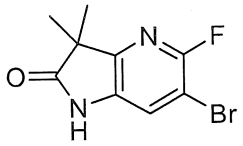
2-clo-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-N-(1-(flometyl)xyclopropyl)benzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-4-flo-N-(1-(flometyl)xyclopropyl)benzamit được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit.

(xxxviii) 2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flobenzamit (ví dụ 294)



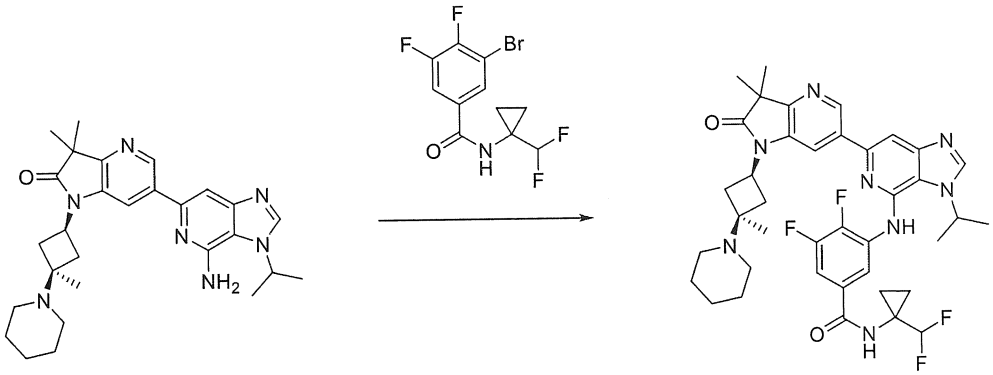
2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flobenzamit được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flobenzamit được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit.

AA. Điều chế 6-bromo-5-flo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on

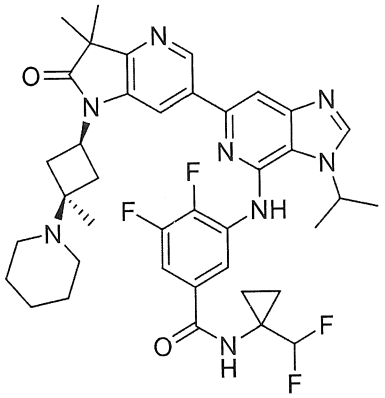


Trong bình đáy tròn một cổ 100mL được đặt 6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on (250 mg, 1,04 mmol), DMAP (13,0 mg, 0,10 mmol), và Boc_2O (294 mg, 1,35 mmol) trong THF (5 mL). Sau khi khuấy nhiệt độ phòng trong 18 giờ, hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột nhanh (100% hexan so với 100% EtOAc) để thu được tert-butyl 6-bromo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-carboxylat được hòa tan trong MeCN (được làm khô trên rây, 10 mL). Bổ sung AgF2 (438 mg, 3,0 mmol) vào hỗn hợp này, và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 40°C trong 18 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng và được lọc thông qua tấm lọc xelit. Phần lọc được cô và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột nhanh (100% hexan so với 100% EtOAc) để thu được tert-butyl 6-bromo-5-flo-3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-carboxylat được hòa tan trong DCM (3 mL). Bổ sung TFA (0,45 mL, 5,93 mmol) vào hỗn hợp này. Sau khi khuấy nhiệt độ phòng trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng bão hòa $NaHCO_3$ và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên (Na_2SO_4), được cô, và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột nhanh (100% hexan so với 100% EtOAc) để thu được 6-bromo-5-flo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on.

Quy trình 41: Điều chế hợp chất có công thức I theo sơ đồ phản ứng IX

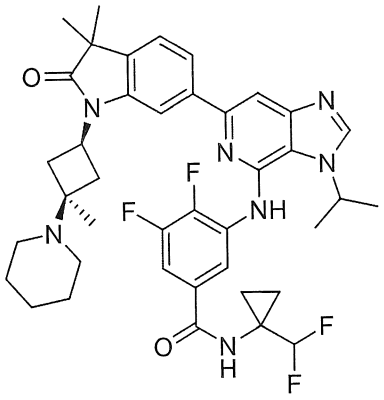


A. Điều chế N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4,5-diflobenzamit (ví dụ 242)



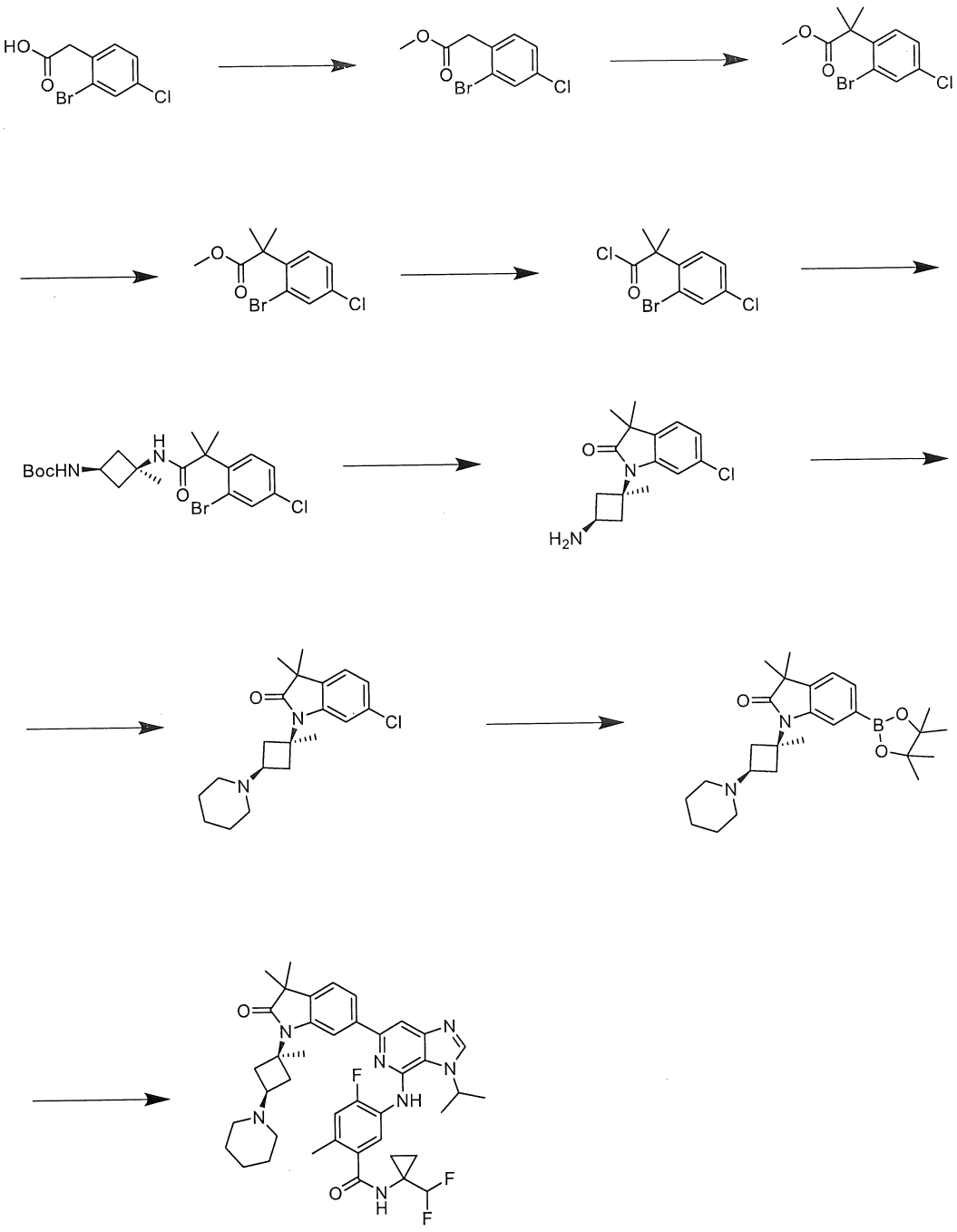
Trong lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng được đặt 6-(4-amino-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on (95,0 mg, 0,19 mmol), 3-bromo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4,5-diflobenzamit (127 mg, 0,39 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (17,8 mg, 0,02 mmol), Xanthphos (20 mg, 0,04 mmol), và Cs_2CO_3 (254 mg, 0,78 mmol) trong dioxan (3 mL) dưới nitơ. Hỗn hợp được đặt trong lò phản ứng vi sóng lò phản ứng và được gia nhiệt ở 150°C trong 45 phút. Sau đó hỗn hợp được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (100% DCM so với 100% MeOH) sau đó bằng sắc ký pha đảo (TFA 0,1% trong nước / TFA 0,1% trong ACN) để thu được N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4,5-diflobenzamit.

B. Điều chế N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4,5-diflobenzamit (ví dụ 243)

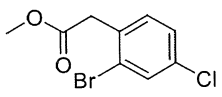


Trong bình đáy tròn một cổ 100mL được đặt 6-(4-amino-3-isopropyl-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-3,3-dimetyl-1-[3-metyl-3-(1-piperidyl)xyclo butyl]indolin-2-on (127 mg, 0,26 mmol), 3-bromo-N-[1-(diflometyl)xyclopropyl]-4,5-diflo-benzamit (170 mg, 0,52 mmol), XantPhos Pd G4 (50,2 mg, 0,05 mmol), và xesi cacbonat (48,6 mg, 0,78 mmol) trong dioxan (10 mL) dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 150°C trong 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được chuyển sang lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng, được đặt trong lò phản ứng vi sóng lò phản ứng, và được gia nhiệt ở 150°C trong 1 giờ. Sau đó hỗn hợp được lọc thông qua tấm lọc xelit, được rửa bằng MeOH, được cô, và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (DCM / 5% NEt3 trong MeOH) và sắc ký pha đảo (TFA 0,1% trong nước / TFA 0,1% trong ACN) để thu được N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-3-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4,5-diflobenzamit.

Quy trình 42: Điều chế hợp chất có công thức I theo sơ đồ phản ứng X



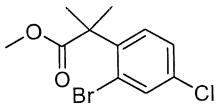
A. Điều chế metyl 2-(2-bromo-4-clophenyl)axetat



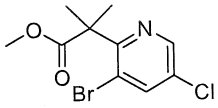
Trong bình đáy tròn một cổ 100mL được đặt axit 2-(2-bromo-4-clo-phenyl)axetic (5 g, 20,0 mmol) trong metanol (30 mL) có sẵn trên thị trường. Bổ sung H_2SO_4 (0,3 mL) vào hỗn hợp này và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp được cô, được tái hòa tan trong DCM và $NaHCO_3$ bão hòa, và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô

trên (Na_2SO_4), được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (100% hexan so với 100% EtOAc) để tạo ra metyl 2-(2-bromo-4-clophenyl)axetat.

B. Điều chế metyl 2-(2-bromo-4-clophenyl)-2-metylpropanoat

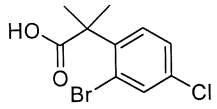


Trong bình đáy tròn một cổ 100mL được đặt metyl 2-(2-bromo-4-clophenyl)axetat (5,0 g, 19 mmol) trong THF (30 mL). Bổ sung NaH (2,3 g, 57 mmol) vào hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp thu được được khuấy trong 20 phút sau đó bằng cách bổ sung MeI (8,1 g, 57 mmol). Sau khi hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 5 giờ, hỗn hợp được dừng bằng bão hòa NH_4Cl và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên (Na_2SO_4), và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (100% hexan so với 100% EtOAc) để thu được metyl 2-(2-bromo-4-clophenyl)-2-metylpropanoat.

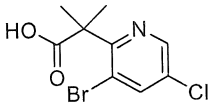


Metyl 2-(3-bromo-5-clopyridin-2-yl)-2-metylpropanoat được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng metyl 2-(3-bromo-5-clopyridin-2-yl)axetat có sẵn trên thị trường được sử dụng thay vì metyl 2-(2-bromo-4-clophenyl)axetat.

C. Điều chế axit 2-(2-bromo-4-clophenyl)-2-metylpropanoic

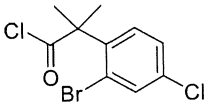


Trong bình đáy tròn một cổ 100mL được trang bị bình ngưng tụ hồi lưu được đặt metyl 2-(2-bromo-4-clophenyl)-2-metylpropanoat (2,2 g, 7,5 mol) trong metanol (10 mL) và nước (10 mL). Bổ sung NaOH (2 g, 50 mmol) vào hỗn hợp này và hỗn hợp thu được được khuấy ở 110°C trong 16 giờ. Sau đó hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, được cô dưới điều kiện áp suất giảm, được tái hòa tan trong nước. Bổ sung axit xitric vào hỗn hợp này độ pH thấp hơn đến 6. Phần kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được axit 2-(2-bromo-4-clophenyl)-2-metylpropanoic được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

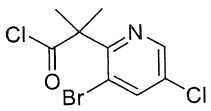


Axit 2-(3-Bromo-5-clopyridin-2-yl)-2-metylpropanoic được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng metyl 2-(3-bromo-5-clopyridin-2-yl)-2-metylpropanoat được sử dụng thay vì metyl 2-(2-bromo-4-clophenyl)-2-metylpropanoat.

D. Điều chế 2-(2-bromo-4-clophenyl)-2-metylpropanoyl clorua

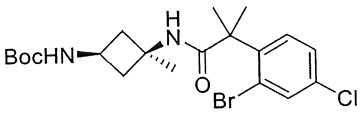


Trong bình đáy tròn một cổ 100mL được trang bị bình ngưng tụ hồi lưu được đặt axit 2-(2-bromo-4-clophenyl)-2-metyl-propanoic (800 mg, 2,9 mmol). Bổ sung thionyl clorua (6,3 mL, 86 mmol) và DMF (0,5 mL) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Sau đó hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng và được cô để thu được 2-(2-bromo-4-clophenyl)-2-metylpropanoyl clorua được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.



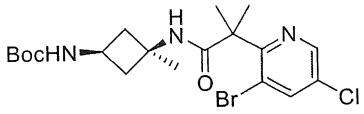
2-(3-Bromo-5-clopyridin-2-yl)-2-metylpropanoyl clorua được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng axit 2-(3-Bromo-5-clopyridin-2-yl)-2-metylpropanoic được sử dụng thay vì axit 2-(2-bromo-4-clophenyl)-2-metyl-propanoic.

E. Điều chế tert-butyl ((1s,3s)-3-(2-(2-bromo-4-clophenyl)-2-metylpropanamido)-3-metylxyclobutyl)carbamat



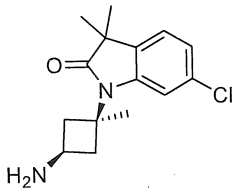
Trong bình đáy tròn một cổ 100mL được đặt 2-(2-bromo-4-clophenyl)-2-metylpropanoyl clorua (820 mg, 2,8 mmol) trong diclometan (10 mL). Bổ sung tert-butyl ((1s,3s)-3-amino-3-metylxyclobutyl)carbamat (560 mg, 2,8 mmol) và DIPEA (5 mL, 29 mmol) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được dừng bằng nước và được chiết bằng DCM. Các lớp

hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên (Na_2SO_4), và được cô để thu được tert-butyl ((1s,3s)-3-(2-(2-bromo-4-clophenyl)-2-metylpropanamido)-3-metylxyclobutyl)carbamat được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế.

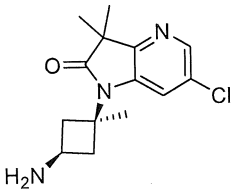


tert-Butyl ((1s,3s)-3-(2-(3-bromo-5-clopyridin-2-yl)-2-metylpropanamido)-3-metylxyclobutyl)carbamat được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 2-(3-bromo-5-clopyridin-2-yl)-2-metylpropanoyl clorua được sử dụng thay vì 2-(2-bromo-4-clophenyl)-2-metylpropanoyl clorua.

F. Điều chế 1-((1s,3s)-3-amino-1-metylxyclobutyl)-6-clo-3,3-dimetylindolin-2-on

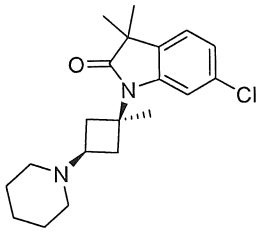


Trong bình đáy tròn một cổ 100mL được đặt tert-butyl ((1s,3s)-3-(2-(2-bromo-4-clophenyl)-2-metylpropanamido)-3-metylxyclobutyl)carbamat (600 mg, 1,3 mmol) và KOH (600 mg, 11 mmol) trong DMSO (6 mL). Sau khi hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 16 giờ, hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng nước, được làm trung hòa bằng HCl 2N, và được chiết bằng DCM:IPA (3:1). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (100% DCM so với 100% MeOH) để thu được 1-((1s,3s)-3-amino-1-metylxyclobutyl)-6-clo-3,3-dimetylindolin-2-on.

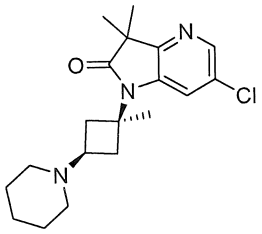


1-((1s,3s)-3-Amino-1-metylxyclobutyl)-6-clo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng tert-butyl ((1s,3s)-3-(2-(3-bromo-5-clopyridin-2-yl)-2-metylpropanamido)-3-metylxyclobutyl)carbamat được sử dụng thay vì tert-butyl ((1s,3s)-3-(2-(2-bromo-4-clophenyl)-2-metylpropanamido)-3-metylxyclobutyl)carbamat.

G. Điều chế 6-clo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-1-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on

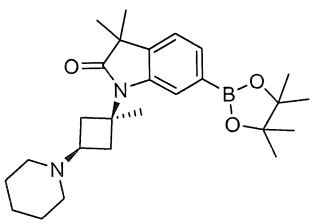


Trong bình đáy tròn một cổ 200mL được đặt 1-((1s,3s)-3-amino-1-metylxyclobutyl)-6-clo-3,3-dimetylindolin-2-on (40 mg 0,14 mmol) trong diclometan (20 mL). Bổ sung glutaraldehyt (120 mg, 0,86 mmol) trong diclometan (40 mL) vào hỗn hợp này sau đó bằng cách bổ sung natri triaxetoxyborohydrua (91 mg, 0,43 mmol) và axit axetic (26 mg, 0,43 mmol). Sau khi hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, hỗn hợp này được dừng bằng $NaHCO_3$ bão hòa và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, được cô, và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (100% DCM so với 100% MeOH) để thu được 6-clo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-1-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on.

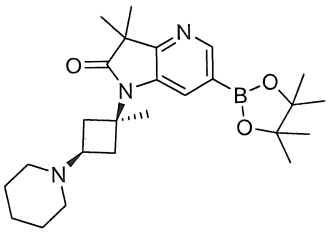


6-Clo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-1-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 1-((1s,3s)-3-amino-1-metylxyclobutyl)-6-clo-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được sử dụng thay vì 1-((1s,3s)-3-amino-1-metylxyclobutyl)-6-clo-3,3-dimetylindolin-2-on.

H. Điều chế 3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-1-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on

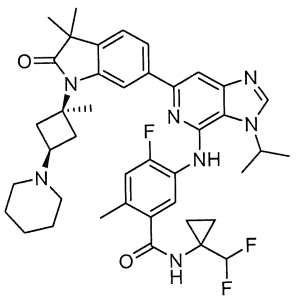


Trong ống được bịt kín được đặt 6-clo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-1-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on (40 mg, 0,12 mmol), bis(pinacolato)dibo (88 mg, 0,35 mmol), kali axetat (45 mg, 0,46 mmol), Pd_2dba_3 (5,3 mg, 0,0058 mmol) và XPhos (8,3 mg, 0,017 mol) trong dioxan (2 mL). Hỗn hợp được phun bằng nitơ trong 5 phút và được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 72 giờ. Sau đó, it được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng EtOAc, và được lọc thông qua tấm lọc xelit. Phần lọc được cô để thu được 3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-1-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế.



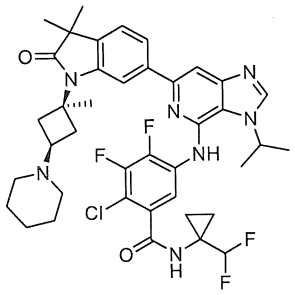
3,3-Dimetyl-1-((1s,3s)-1-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 6-clo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-1-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on được sử dụng thay vì 6-clo-3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-1-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)indolin-2-on.

I. Điều chế N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-1-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-2-metylbenzamit (ví dụ 295)

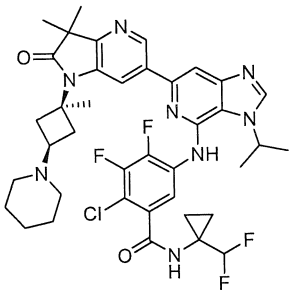


Trong ống được bịt kín được đặt 3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-1-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on (40 mg, 0,046 mmol), 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit (110 mg, 0,23 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (2,6

mg, 0,0023mmol), Na_2CO_3 2 M (0,068 mL) trong dioxan (4 mL). Hỗn hợp được loại khí bằng N_2 và được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng EtOAc (4 mL), và được lọc thông qua tấm lọc xelit. Phần lọc được cô và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (100% DCM so với 100% MeOH) và sắc ký pha đảo (TFA 0,1% trong ACN/TFA 0,1% trong nước) để thu được N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-1-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-4-flo-2-metylbenzamit.



2-Clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-1-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxoindolin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflobenzamit (ví dụ 296) được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit.



2-Clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-((6-(3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-1-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-3,4-diflobenzamit (ví dụ **297**) được điều chế sử dụng quy trình tương tự ngoại trừ rằng 3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-1-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-

c]pyridin-4-yl)amino)-2-clo-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-3,4-diflobenzamit được sử dụng thay vì 3,3-dimetyl-1-((1s,3s)-1-metyl-3-(piperidin-1-yl)xyclobutyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on và 5-((6-bromo-3-isopropyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)amino)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-flo-2-metylbenzamit, tương ứng.

Ví dụ dữ liệu phân tích 1 đến 297 được quy định trong bảng 1.

Thử nghiệm HPK1 IC_{50}

Hoạt tính enxym của HPK1 ở người (MAP4K1) được theo dõi trong thử nghiệm hóa sinh với sự có mặt hoặc vắng mặt của các hợp chất và sử dụng cơ chất peptit tổng hợp. Sự gia tăng trong phosphoryl hóa của peptit bằng HPK1 tỏ ra hoạt tính kinaza của nó.

Miền HPK1 kinaza tái tổ hợp được sản xuất thông qua việc lây nhiễm baculovirut của tế bào côn trùng được thu từ Proteros (Proteros Biostructures #PR-0322) và được hoạt hóa trước với sự có mặt của ATP 2 mM (Sigma-Aldrich, cat# GE27-2056-01) và magie clorua 2 mM trong 16 giờ ở nhiệt độ 4°C. Hỗn hợp phản ứng protein sau đó được tải đến cột khử muối (Thermo Fisher Scientific, Cat# 89889) để loại bỏ ATP thừa. HPK1 được rửa giải bằng đệm chứa Tris 20 mM (2-Amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol) có độ pH = 8,0, NaCl 150 mM, dithiothreitol 2 mM và glyxerol 5%, và được đóng băng tại nhiệt độ -80°C để sử dụng sau này. Bước phosphoryl hóa HPK1 kép được xác nhận bằng phổ khối.

Mười nanolit của các hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO ở các nồng độ khác nhau được phân tán vào đĩa Proxi 384 giếng (PerkinElmer #6008289). Năm microlit của dung dịch chứa HPK1 tái tổ hợp được pha loãng trong đệm thử nghiệm HPK1 kinaza (50 mM BES [axit N,N-Bis(2-hydroxyetyl)-2-aminoetansulfonic], pH 7,0; magie clorua 10 mM; Triton X-100 0,01%; dithiothreitol 1 mM; albumin huyết thanh bò 0,01%; natri orthovanadat 0,1 mM) được bổ sung vào đĩa chứa hợp chất và được ủ trong 15 phút ở nhiệt độ 25°C. Năm microlit của hỗn hợp chứa cơ chất ATP (Sigma-Aldrich # A6559) và peptit STK S1 (Cisbio #61ST1BLC) được pha loãng trong đệm thử nghiệm HPK1 kinaza sau đó được bổ sung để bắt đầu phản ứng. Các nồng độ cuối cùng là 0,15 nM đối với HPK1, 10 μM đối với ATP, và 1 μM đối với cơ chất STK S1 peptit. Hỗn hợp phản ứng được ủ ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ và được dừng bằng cách

bổ sung 10 µl EDTA đệm dò chứa (axit etylendiamintetraaxetic) (Cisbio # 62SDBRDF) được bổ sung bằng kháng thể kháng phospho-serin/threonin dán nhãn europi cryptat (Cisbio # 62ST1PEJ) và streptavidin dán nhãn XL665 (Cisbio # 610SAXLG). Hỗn hợp được ủ trong 16 giờ nhiệt độ phòng và peptit phosphoryl hóa được đo bằng cách truyền năng lượng huỳnh quang được phân giải bởi thời gian (665 nm/620 nm) lên máy đọc đĩa Envision (PerkinElmer).

Dữ liệu trong bảng 1 được chuẩn hóa dựa trên đối chứng dương (staurosporin) và âm (DMSO). Các phụ kiện đường cong ít nhất được thực hiện sử dụng bốn mô hình hồi quy phi tuyến dốc biến tham số. IC_{50} được định nghĩa là nồng độ của hợp chất cần thiết để ức chế 50% phosphoryl hóa tối đa. Các giá trị IC_{50} từ nhiều thí nghiệm được tính trung bình bằng số trung bình nhân và độ lệch chuẩn được tính toán.

Bảng 1

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
1	620,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,42 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,15 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,60 - 7,46 (m, 3H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,06 (m, 1H), 5,30 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,34 - 4,08 (m, 1H), 3,43 (dd, J = 51,1, 10,0 Hz, 3H), 2,97 - 2,65 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 1,82 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 1,55 (d, J = 6,5 Hz, 9H), 1,28 (s, 8H).	0,08
2	660,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,35 - 9,25 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,54 - 8,38 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,30 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,37 (hex, J = 8,2 Hz, 1H), 4,26 (p, J = 7,8 Hz, 1H), 3,49 (q, J = 8,5 Hz, 1H), 3,42 - 3,35 (m, 2H), 2,99 - 2,87 (m, 2H), 26,87 - 2,72 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,21 - 2,12 (m, 2H), 2,00 - 1,88 (m, 2H), 1,87 - 1,79 (m, 2H), 1,75 - 1,67 (m, 1H), 1,67 - 1,53 (m, 10H), 1,47 - 1,35 (m, 1H), 1,29 (s, 6H).	0,1
3	634,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,40 - 10,05 (m, 2H), 8,81 (s, 1H), 8,74	0,1

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		(s, 1H), 8,40 - 8,25 (m, 2H), 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 2H), 5,19 - 5,07 (m, 1H), 4,50 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 4,44 - 4,30 (m, 1H), 4,04 - 3,46 (m, 6H), 3,28 - 3,09 (m, 1H), 3,09 - 2,90 (m, 2H), 2,85 - 2,75 (m, 2H), 2,48 - 2,05 (m, 3H), 1,90 - 1,64 (m, 5H), 1,58 - 1,34 (m, 9H), 1,24 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	
4	624,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,70 - 10,46 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,16 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,62 - 5,40 (m, 1H), 5,29 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,35 (q, J = 8,4 Hz, 1H), 3,95 - 3,50 (m, 6H), 3,03 - 2,92 (m, 2H), 2,86 - 2,72 (m, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,55 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,30 (s, 6H).	0,1
5	624,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,71 - 10,52 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,17 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 51,4 Hz, 1H), 5,31 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,33 (p, J = 8,1 Hz, 1H), 3,96 - 3,49 (m, 3H), 3,42 - 3,20 (m, 1H), 2,98 (q, J = 10,2 Hz, 2H), 2,86 - 2,72 (m, 5H), 2,60 - 2,05 (m, 3H, overlapped with dung môi), 2,32 (s, 3H), 1,57 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,30 (s, 6H).	0,2
6	634,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,29 - 9,10 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,17 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (dt, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 2H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,4, 1H), 5,28 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,56 - 4,41 (m, 1H), 4,38 - 4,16 (m, 5H), 4,14 - 4,02 (m, 1H), 3,19 - 3,11 (m, 1H), 2,99 - 2,69 (m, 7H), 2,33 (s, 3H), 2,20 - 1,99 (m, 1H), 1,55 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,30 (s, 6H).	0,1

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
7	654,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 11,25 - 10,15 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,21 - 8,15 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,37 - 5,21 (m, 1H), 4,29 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,14 (s, 1H), 3,04 - 2,85 (m, 4H), 2,81 - 2,70 (m, 5H), 2,32 (s, 3H), 1,56 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,30 (s, 6H).	0,4
8	666,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,92 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,19 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,20 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,32 - 5,22 (m, 1H), 4,08 (p, J = 8,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,87 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,72 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 3,54 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 2,96 (q, J = 9,8, 9,2 Hz, 2H), 2,91 - 2,82 (m, 2H), 2,73 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,22 - 2,13 (m, 2H), 2,13 - 2,05 (m, 2H), 1,59 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,30 (s, 6H).	0,08
9	652,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,42 - 9,15 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,40 - 8,33 (m, 1H), 8,23 - 8,17 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 - 7,60 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 12,1, 2,9 Hz, 1H), 5,29 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 4,53 - 3,99 (m, 8H), 3,22 - 2,76 (m, 5H), 2,74 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,41 - 2,37 (m, 3H), 2,16 - 2,04 (m, 1H), 1,59 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,29 (d, J = 1,8 Hz, 6H).	0,1
10	666,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,35 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,21 - 8,16 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,27 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,13 (p, J = 8,5 Hz, 1H), 3,70 - 3,58 (m, 1H), 3,41 - 3,33 (m, 2H), 3,06 (t, J = 10,9 Hz, 2H), 3,00 - 2,88 (m, 2H), 2,79 - 2,69 (m, 5H), 2,38 (s, 3H), 2,04 - 1,92 (m, 4H), 1,59 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,29 (s, 6H).	0,1
11	594,3	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta	0,1

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		9,06 (s, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 2H), 7,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,33 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,37 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,81 (p, J = 8,1 Hz, 1H), 3,39 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 2,91 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,68 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,38 - 1,28 (m, 12H).	
12	650,3	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 9,08 (s, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 2H), 7,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,33 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,36 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 11,8, 4,8 Hz, 1H), 3,88 (p, J = 7,8 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,54 - 3,38 (m, 2H), 2,96 (d, J = 4,0 Hz, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,10 (s, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 1,77 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,35 (s, 6H), 1,15 (d, J = 7,1 Hz, 3H).	0,09
13	650,3	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 9,09 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,37 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,46 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,03 - 3,88 (m, 2H), 3,54 - 3,42 (m, 1H), 3,15 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 3,10 - 2,97 (m, 3H), 2,90 (s, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,06 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,94 - 1,81 (m, 1H), 1,73 (dd, J = 6,5, 5,2 Hz, 7H), 1,41 (s, 6H), 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 3H).	0,1
14	612,3	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,98 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 5,33 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,32 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,43 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 2,92 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,73 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,43 - 1,33 (m, 12H).	0,3
15	642,3	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 9,08 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J =	0,1

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		1,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 5,37 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 4,41 (p, J = 8,1 Hz, 1H), 3,81 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 3,05 - 2,93 (m, 6H), 2,91 (s, 3H), 2,50 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 1,77 (dd, J = 6,7, 1,9 Hz, 6H), 1,41 (d, J = 1,9 Hz, 6H), 1,38 (d, J = 1,9 Hz, 6H).	
16	634,4	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) delta 8,24 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (s, 0H), 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 0H), 7,66 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,90 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,67 (d, J = 53,6 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,90 (s, 1H), 2,71 - 2,54 (m, 4H), 2,44 (s, 1H), 1,23 (d, J = 16,2 Hz, 8H), 1,07 (s, 3H), 0,97 - 0,81 (m, 2H).	0,1
17	622,4	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) delta 8,14 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,17 - 4,72 (m, 1H), 3,51 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 2,80 - 2,60 (m, 2H), 2,05 (d, J = 35,4 Hz, 0H), 1,25 (s, 8H), 0,85 (d, J = 18,2 Hz, 1H), 0,07 (d, J = 4,3 Hz, 4H).	0,04
18	621,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,34 (s, 1H), 8,85 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,19 - 8,13 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,35 - 5,24 (m, 1H), 4,33 - 4,22 (m, 1H), 3,60 - 3,49 (m, 1H), 3,39 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,98 - 2,75 (m, 5H), 2,74 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 1,76 - 1,59 (m, 3H), 1,56 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,43 (t, J = 14,4 Hz, 1H), 1,31 (s, 6H).	0,4
19	697,5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,83 (t, J = 1,8 Hz, 3H), 8,59 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,86 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,11 (t, J = 57,3 Hz, 1H), 5,41 - 5,29 (m, 1H), 4,32 (h, J = 8,5, 7,8 Hz, 1H), 3,58 - 3,45 (m, 1H), 3,39 (d,	0,3

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		J = 11,8 Hz, 2H), 2,99 - 2,74 (m, 5H), 2,31 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,76 - 1,62 (m, 3H), 1,58 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,46 - 1,37 (m, 1H), 1,31 (s, 6H), 1,11 - 1,03 (m, 2H), 0,96 - 0,88 (m, 2H).	
20	670,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,33 (s, 1H), 8,63 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,37 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,23 - 5,92 (m, 1H), 5,34 - 5,23 (m, 1H), 4,25 (q, J = 8,3 Hz, 1H), 3,69 - 3,55 (m, 2H), 3,47 (q, J = 7,9 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 2,98 - 2,69 (m, 7H), 2,31 (s, 3H), 1,82 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,54 (d, J = 6,5 Hz, 8H), 1,27 (s, 6H).	0,05
21	684,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,48 (s, 1H), 8,90 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 3H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,97 (td, J = 56,2, 3,4 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,43 - 4,18 (m, 2H), 3,54 - 3,31 (m, 3H), 2,84 (dp, J = 41,0, 11,3, 10,6 Hz, 7H), 2,31 (s, 3H), 1,82 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,75 - 1,46 (m, 9H), 1,41 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 1,27 (s, 6H), 1,14 (d, J = 7,0 Hz, 3H).	0,05
21A (đỉnh rửa giải thứ nhất)	684,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,48 (s, 1H), 8,90 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 3H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,97 (td, J = 56,2, 3,4 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,43 - 4,18 (m, 2H), 3,54 - 3,31 (m, 3H), 2,84 (dp, J = 41,0, 11,3, 10,6 Hz, 7H), 2,31 (s, 3H), 1,82 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,75 - 1,46 (m, 9H), 1,41 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 1,27 (s, 6H), 1,14 (d, J = 7,0 Hz, 3H).	0,07
21B (đỉnh rửa giải thứ hai)	684,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,48 (s, 1H), 8,90 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,74	0,07

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		(dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 3H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,97 (td, J = 56,2, 3,4 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,43 - 4,18 (m, 2H), 3,54 - 3,31 (m, 3H), 2,84 (dp, J = 41,0, 11,3, 10,6 Hz, 7H), 2,31 (s, 3H), 1,82 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,75 - 1,46 (m, 9H), 1,41 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 1,27 (s, 6H), 1,14 (d, J = 7,0 Hz, 3H).	
22	676,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,36 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,23 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,30 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,03 (q, J = 5,7 Hz, 1H), 3,87 - 3,77 (m, 1H), 3,42 (dd, J = 39,1, 9,9 Hz, 3H), 3,27 - 3,16 (m, 2H), 2,92 (q, J = 9,8 Hz, 2H), 2,78 (d, J = 11,8 Hz, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,87 - 1,47 (m, 15H), 1,39 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	0,07
23	702,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,44 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,58 - 8,52 (m, 1H), 8,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,56 - 7,47 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,34 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,30 (dq, J = 43,8, 8,2 Hz, 2H), 4,04 (p, J = 5,7 Hz, 2H), 3,83 (dt, J = 10,8, 5,0 Hz, 2H), 3,52 - 3,30 (m, 3H), 3,00 - 2,84 (m, 2H), 2,78 (td, J = 13,9, 12,7, 8,7 Hz, 5H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (td, J = 8,3, 4,1 Hz, 2H), 1,93 (dq, J = 11,8, 9,4 Hz, 2H), 1,87 - 1,48 (m, 15H), 1,41 (t, J = 12,3 Hz, 1H).	0,2
24	648,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,52 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,23 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 1,8 Hz, 2H), 7,49 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,34 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,23 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 3,48 (h, J = 8,4 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,15 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 2,95 - 2,70 (m, 7H), 2,31 (s, 3H), 1,81 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,56 (d, J = 6,5	0,08

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		Hz, 8H), 1,50 - 1,34 (m, 3H), 1,27 (s, 6H), 0,81 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	
25	684,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,52 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,39 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,08 (tt, J = 56,5, 4,5 Hz, 1H), 5,36 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,29 - 4,16 (m, 1H), 3,48 (h, J = 8,1 Hz, 1H), 3,42 - 3,29 (m, 4H), 2,95 - 2,70 (m, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,04 (ttd, J = 18,0, 7,0, 4,5 Hz, 2H), 1,82 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,57 (d, J = 6,5 Hz, 8H), 1,41 (dd, J = 14,7, 10,5 Hz, 1H), 1,27 (s, 6H).	0,07
26	646,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,46 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,29 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,34 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,35 - 4,22 (m, 1H), 3,52 (h, J = 8,3 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,99 - 2,75 (m, 7H), 2,31 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 1,57 (d, J = 6,5 Hz, 9H), 1,43 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 1,30 (s, 6H), 0,65 (td, J = 7,0, 4,7 Hz, 2H), 0,51 - 0,42 (m, 2H).	0,1
27	696,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,51 (s, 1H), 8,90 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,49 (m, 3H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,09 (t, J = 57,3 Hz, 1H), 5,36 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,35 - 4,22 (m, 1H), 3,58 - 3,32 (m, 4H), 3,02 - 2,74 (m, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 1,77 - 1,52 (m, 7H), 1,49 - 1,35 (m, 1H), 1,30 (s, 7H), 1,11 - 1,04 (m, 2H), 0,88 (hept, J = 2,5 Hz, 2H).	0,07
28	684,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,40 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,67 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 3H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz,	0,1

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		1H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,32 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,25 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 3,67 (td, J = 13,9, 6,3 Hz, 2H), 3,56 - 3,32 (m, 3H), 3,00 - 2,72 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 1,76 - 1,49 (m, 12H), 1,41 (q, J = 12,7, 11,4 Hz, 1H), 1,29 (s, 6H).	
29	666,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,47 (s, 1H), 8,85 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 20,7, 9,2 Hz, 3H), 7,39 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,44 - 5,28 (m, 1H), 4,41 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,27 (dt, J = 12,9, 5,8 Hz, 3H), 3,58 - 3,31 (m, 3H), 2,99 - 2,71 (m, 7H), 2,32 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 1,77 - 1,53 (m, 8H), 1,48 - 1,34 (m, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 3H).	0,1
30	666,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,55 (s, 1H), 9,01 - 8,92 (m, 1H), 8,66 - 8,61 (m, 1H), 8,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (ddd, J = 17,7, 7,1, 1,8 Hz, 3H), 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,38 (p, J = 6,3, 5,9 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 5,6, 1,9 Hz, 1H), 4,35 - 4,22 (m, 3H), 3,58 - 3,32 (m, 3H), 3,01 - 2,71 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,59 (d, J = 6,6 Hz, 8H), 1,42 (ddt, J = 16,1, 12,5, 6,3 Hz, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,11 (d, J = 6,7 Hz, 3H).	0,1
31	684,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,49 (s, 1H), 8,87 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 9,4 Hz, 3H), 7,39 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,60 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 4,48 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 4,26 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 3,49 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,98 - 2,73 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,77 - 1,49 (m, 8H), 1,49 - 1,36 (m, 1H), 1,29 (s, 6H).	0,08
32	738,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,48 (s, 1H), 8,84 (d, J = 12,2 Hz, 2H),	0,08

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		8,58 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,64 - 7,48 (m, 4H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,09 (t, J = 57,3 Hz, 1H), 5,35 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 4,35 - 4,21 (m, 1H), 4,12 - 4,02 (m, 2H), 3,85 (dt, J = 10,9, 5,0 Hz, 2H), 3,56 - 3,34 (m, 3H), 2,96 (qd, J = 9,2, 2,6 Hz, 2H), 2,87 - 2,73 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,89 - 1,52 (m, 15H), 1,41 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,10 - 1,04 (m, 2H), 0,89 (hept, J = 3,5, 2,7 Hz, 2H).	
33	605,3	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,77 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,58 (dt, J = 2,5, 0,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,41 (dt, J = 8,4, 0,6 Hz, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 4,31 - 4,20 (m, 1H), 4,00 - 3,91 (m, 1H), 3,72 - 3,63 (m, 1H), 3,53 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 3,02 (qd, J = 9,0, 2,7 Hz, 2H), 2,88 (tdd, J = 12,4, 6,5, 3,3 Hz, 3H), 2,56 - 2,52 (m, 3H), 2,01 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 1,88 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,83 - 1,66 (m, 1H), 1,56 (qt, J = 12,8, 3,8 Hz, 1H), 1,38 - 1,23 (m, 11H).	0,2
34	619,4	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,75 - 8,72 (m, 1H), 7,90 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 4,32 - 4,20 (m, 1H), 3,92 (dq, J = 10,8, 3,6 Hz, 1H), 3,68 (p, J = 8,0 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,03 (qd, J = 9,0, 2,7 Hz, 2H), 2,94 - 2,84 (m, 7H), 2,49 (s, 3H), 2,01 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 1,88 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 1,75 (q, J = 13,8, 13,3 Hz, 2H), 1,56 (qt, J = 13,4, 4,1 Hz, 1H), 1,37 - 1,23 (m, 11H).	0,6
35	680,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,51 (s, 1H), 8,90 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,21 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 14,3, 8,0 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,33 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,16 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 4,05 (dt, J = 11,5, 5,7 Hz, 2H), 3,84 (dt, J = 10,9, 5,1 Hz, 2H), 3,52 (h, J = 8,4 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,93	0,1

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		(qd, J = 9,3, 2,7 Hz, 2H), 2,87 - 2,70 (m, 6H), 2,39 (s, 3H), 1,90 - 1,54 (m, 15H), 1,43 (ddt, J = 12,2, 7,4, 3,9 Hz, 1H).	
36	620,4	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,84 (s, 1H), 8,41 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,73 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,47 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 27,5 Hz, 2H), 3,83 (s, 0H), 3,71 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,02 (ddt, J = 52,7, 41,1, 10,9 Hz, 6H), 2,49 (s, 3H), 2,01 - 1,67 (m, 3H), 1,53 - 1,36 (m, 10H).	0,1
37	620,4	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,60 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,72 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,59 - 3,38 (m, 1H), 3,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,06 (d, J = 13,1 Hz, 4H), 2,91 (d, J = 11,4 Hz, 0H), 2,49 (s, 3H), 2,01 - 1,65 (m, 3H), 1,42 (s, 12H).	0,1
38	646	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,31 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,84 - 7,55 (m, 4H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 1H), 4,04 - 3,95 (m, 1H), 3,65 - 335 (m, 3H), 3,20 - 2,50 (m, 13H), 2,39 (s, 3H), 1,92 - 176 (s, 2H), 1,53 - 1,30 (m, 10H), 1,07 (s, 6H).	0,07
39	622,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,12 - 9,97 (m), 8,70, 8,46, 8,15 (d, J = 4,6 Hz), 7,88, 7,78 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,63 - 7,47 (m), 7,39 (d, J = 7,7 Hz), 7,20 (d, J = 8,3 Hz), 5,30 (p, J = 6,5 Hz), 4,42 - 4,21 (m), 4,02 (d, J = 13,3 Hz), 3,75 - 3,53 (m), 3,40 (d, J = 12,2 Hz), 3,17 - 2,62 (m), 2,32, 1,56 (d, J = 6,5 Hz), 1,30 (s, 6H).	0,1
40	638,5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,35 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,54 - 8,30 (m, 3H), 8,02 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,95 - 7,72	0,1

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		(m, 3H), 7,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 21,6, 8,3 Hz, 2H), 4,40 - 4,23 (m, 1H), 4,12 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 3,56 - 3,26 (m, 3H), 3,07 - 2,58 (m, 8H), 1,99 - 1,50 (m, 6H), 1,45 - 1,15 (m, 11H).	
41	773,7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,37 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,39 (q, J = 3,6, 3,0 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,40 - 4,28 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 4,04 - 3,81 (m, 2H), 3,41 (d, J = 11,8 Hz, 3H), 3,06 - 2,79 (m, 5H), 2,77 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,13 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,90 - 1,53 (m, 12H), 1,41 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,24 (d, J = 7,5 Hz, 5H).	0,07
42	755,5	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) delta 7,95 (s, 1H), 7,93 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,87 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,00 (dt, J = 17,5, 6,4 Hz, 2H), 4,85 (dt, J = 9,5, 4,9 Hz, 2H), 4,39 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,18 - 4,01 (m, 1H), 3,86 (dd, J = 13,5, 8,9 Hz, 2H), 3,74 (s, 1H), 3,28 (d, J = 28,3 Hz, 2H), 3,00 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 3H), 2,67 (dd, J = 17,8, 9,7 Hz, 5H), 2,45 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 2,41 - 2,29 (m, 2H), 1,84 (d, J = 11,3 Hz, 3H), 1,65 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 1,42 (d, J = 7,6 Hz, 5H), 1,31 - 1,23 (m, 4H).	0,06
43	765,6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,82 (s, 0H), 9,35 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,18 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 0H), 7,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,19 - 4,06 (m, 1H), 4,02 - 3,70 (m, 6H), 3,68 - 3,55 (m, 1H), 3,23 (s, 1H), 2,98 - 2,78 (m, 5H), 2,74 (dd, J = 4,7, 0,6 Hz, 3H), 2,69 - 2,64 (m, 0H), 2,36 - 2,25 (m, 3H), 2,11 (d, J = 10,9 Hz, 7H), 1,93 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 1,82 - 1,56 (m, 8H), 1,36 (s, 1H), 1,25 (d, J = 8,0 Hz, 4H).	0,08

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
44	713,5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 8,30 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 8,23 - 8,15 (m, 2H), 8,12 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,60 - 4,47 (m, 1H), 4,17 - 4,09 (m, 1H), 3,97 - 3,81 (m, 2H), 3,73 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 3,06 - 2,93 (m, 1H), 2,77 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,72 - 2,57 (m, 4H), 2,31 (s, 4H), 2,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,09 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,88 - 1,72 (m, 2H), 1,73 - 1,55 (m, 5H), 1,55 - 1,29 (m, 3H), 1,30 - 1,23 (m, 4H), 1,22 - 1,17 (m, 2H).	0,2
45	648,5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,39 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,14 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,99 - 7,75 (m, 2H), 7,67 - 7,42 (m, 3H), 7,23 (dd, J = 37,4, 8,1 Hz, 2H), 5,28 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,56 - 3,25 (m, 3H), 3,04 - 2,62 (m, 9H), 2,30 (s, 3H), 1,95 - 1,20 (m, 16H), 0,50 (t, J = 7,3 Hz, 6H).	0,1
46	703,5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,38 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,14 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,62 - 7,43 (m, 4H), 7,17 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,28 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,63 - 3,23 (m, 7H), 3,08 - 2,62 (m, 10H), 2,30 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,91 - 1,28 (m, 16H).	0,1
47	721,6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,44 (s, 1H), 8,56 - 8,24 (m, 3H), 8,05 - 7,71 (m, 4H), 7,66 - 7,33 (m, 3H), 4,70 - 3,24 (m, 12H), 3,10 - 2,59 (m, 6H), 2,07 (s, 3H), 1,94 - 1,12 (m, 14H).	0,2
48	717,6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,35 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,14 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,65 - 7,33 (m, 4H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,08 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,55 - 3,27 (m, 7H), 3,12 - 2,63 (m, 10H), 2,29 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,96 - 1,50 (m, 14H), 1,41 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 0,76 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	0,1

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
49	689,5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,34 (s, 1H), 8,44 (d, J = 29,5 Hz, 2H), 8,14 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,92 - 7,73 (m, 2H), 7,69 - 7,42 (m, 4H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,62 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,26 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 4,12 - 3,25 (m, 8H), 3,07 - 2,63 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,93 - 1,50 (m, 10H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	0,1
50	717,6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,44 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,29 - 8,11 (m, 2H), 7,95 - 7,73 (m, 4H), 7,67 - 7,45 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,05 - 4,00 (m, 6H), 3,91 - 3,27 (m, 11H), 3,04 - 2,66 (m, 7H), 2,30 (s, 3H), 2,03 - 1,09 (m, 11H).	0,1
51	727,6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,38 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,32 - 8,04 (m, 2H), 7,98 - 7,73 (m, 4H), 7,74 - 7,51 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,47 - 3,25 (m, 8H), 3,07 - 2,65 (m, 9H), 2,30 (s, 3H), 2,12 - 1,14 (m, 16H), 0,87 - 0,58 (m, 4H).	0,1
52	729,6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,32 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 2H), 7,95 - 7,76 (m, 4H), 7,71 - 7,48 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 33,9 Hz, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,00 - 2,65 (m, 9H), 2,29 (s, 3H), 1,91 - 1,53 (m, 9H), 1,43 - 1,14 (m, 5H), 1,04 (dd, J = 11,3, 6,6 Hz, 7H).	0,09
53	763,5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,38 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,49 - 8,34 (m, 1H), 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,66 - 7,42 (m, 4H), 7,17 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,38 - 5,14 (m, 1H), 4,33 - 3,93 (m, 2H), 3,89 - 3,60 (m, 2H), 3,57 - 3,21 (m, 3H), 3,03 - 2,65 (m, 7H), 2,41 - 2,18 (m, 5H), 1,90 - 1,47 (m, 16H), 1,38 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,14 - 0,90 (m, 9H).	0,08
54	735,5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,42 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 - 7,62 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,5	0,4

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		Hz, 2H), 7,18 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,63 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,29 - 3,28 (m, 9H), 3,07 - 2,62 (m, 5H), 2,35 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,95 - 1,23 (m, 14H), 1,07 (d, J = 6,5 Hz, 6H).	
55	793,5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,35 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 - 7,42 (m, 4H), 7,17 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,27 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 4,45 - 3,68 (m, 8H), 3,55 - 3,22 (m, 3H), 3,05 - 2,59 (m, 7H), 2,34 (s, 3H), 1,91 - 1,44 (m, 15H), 1,35 (s, 5H), 1,07 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	0,2
56	735,5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,40 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,26 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 - 7,60 (m, 2H), 7,54 - 7,41 (m, 2H), 7,18 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,62 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,18 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 3,96 - 3,61 (m, 4H), 3,55 - 3,08 (m, 5H), 3,04 - 2,65 (m, 6H), 2,43 - 2,31 (m, 5H), 1,89 - 1,23 (m, 13H), 1,03 (dt, J = 9,5, 7,3 Hz, 6H).	0,3
57	606,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,67 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,62 - 8,40 (m, 1H), 8,15 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59 - 7,47 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,18 (dt, J = 8,0, 0,7 Hz, 1H), 7,09 - 6,94 (m, 2H), 5,59 - 5,15 (m, 1H), 3,88 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,51 - 3,29 (m, 3H), 3,12 (s, 2H), 2,84 - 2,68 (m, 5H), 2,57 - 2,44 (m, 3H), 2,40 - 2,25 (m, 5H), 1,83 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 1,56 (d, J = 6,5 Hz, 8H), 1,46 - 1,34 (m, 1H), 1,24 (s, 6H).	0,2
58a	701,61	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,40 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,17 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 2H), 7,64 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,32 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 4,20 - 4,12 (m, 1H), 3,89 (dd, J = 31,5, 7,9 Hz, 2H), 3,73 (dd, J = 11,9, 5,5 Hz, 2H), 3,52 (q, J = 7,9 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,07 - 2,72 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 2,12 - 2,06 (m, 4H), 1,89 -	0,1

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		1,54 (m, 8H), 1,32 - 1,23 (m, 3H).	
58	604,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,68 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,31 - 7,98 (m, 2H), 7,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,29 - 6,97 (m, 3H), 4,17 (p, J = 5,3 Hz, 1H), 3,93 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,58 - 3,27 (m, 3H), 3,13 (s, 2H), 2,75 (d, J = 4,6 Hz, 5H), 2,61 - 2,51 (m, 2H), 2,41 - 2,21 (m, 4H), 1,93 - 1,00 (m, 17H).	0,6
59	763,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,36 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 1H), 7,57 - 7,44 (m, 3H), 7,17 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,36 - 5,20 (m, 1H), 4,20 (p, J = 8,5 Hz, 1H), 3,91 - 3,80 (m, 2H), 3,79 - 3,63 (m, 2H), 3,52 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,02 - 2,84 (m, 2H), 2,85 - 2,72 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,90 - 1,62 (m, 8H), 1,62 - 1,54 (m, 7H), 1,47 - 1,35 (m, 1H), 1,33 (s, 9H).	0,3
60	749,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,31 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,27 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 2H), 7,19 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,33 - 5,21 (m, 1H), 4,19 (p, J = 8,1 Hz, 1H), 3,93 - 3,65 (m, 4H), 3,51 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,22 (p, J = 7,1 Hz, 2H), 3,04 - 2,71 (m, 5H), 2,44 - 2,34 (m, 6H), 1,84 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,80 - 1,53 (m, 13H), 1,48 - 1,34 (m, 1H), 1,08 - 1,01 (m, 6H).	0,2
61	743,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,50 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,20 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,19 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 6,73 - 6,40 (m, 1H), 5,28 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 4,20 (p, J = 8,4 Hz, 1H), 3,95 - 3,25 (m, 8H), 2,97 - 2,87 (m, 2H), 2,87 - 2,71 (m, 8H), 2,38 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 1,76 - 1,55 (m, 10H), 1,48 - 1,36 (m, 1H).	0,2

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
62	753,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,66 - 9,53 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 - 7,44 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 53,7 Hz, 2H), 5,32 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,28 (p, J = 8,4 Hz, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,54 - 3,30 (m, 5H), 2,98 - 2,88 (m, 2H), 2,88 - 2,73 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,26 - 1,89 (m, 4H), 1,84 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,76 - 1,59 (m, 3H), 1,57 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,48 - 1,35 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	0,1
63	642,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,34 (s, 1H), 8,68 - 8,54 (m, 1H), 8,40 - 8,30 (m, 1H), 8,00 - 7,88 (m, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 3H), 7,48 - 7,31 (m, 2H), 6,16 - 5,69 (m, 1H), 5,27 - 5,22 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,99 - 2,63 (m, 6H), 2,47 - 2,30 (m, 4H), 1,98 - 1,14 (m, 16H).	0,1
64	745,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,86 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,74 - 8,61 (m, 3H), 8,00 (s, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 1H), 7,50 - 7,30 (m, 1H), 6,06 (t, J = 56,9 Hz, 1H), 5,34 - 5,22 (m, 1H), 4,30 - 4,10 (m, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,66 - 3,55 (m, 1H), 3,40 - 3,35 (m, 1H), 3,30 - 3,21 (m, 1H), 2,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 2,65 (d, J = 19,5 Hz, 1H), 2,29 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 2,01 - 1,88 (m, 1H), 1,74 (t, J = 12,2 Hz, 4H), 1,67 - 1,55 (m, 7H), 1,53 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 1,39 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 1,30 (s, 6H), 1,16 - 1,04 (m, 2H), 0,95 - 0,90 (m, 2H).	0,1
65	714,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,42 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,46 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,2 Hz, 1H), 5,30 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,20 (p, J = 8,4 Hz, 1H), 3,51 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,00 - 2,70 (m, 7H), 2,36 (s, 3H), 1,91 - 1,33 (m, 11H), 1,28 (s, 6H), 1,10 - 1,03	0,1

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		(m, 2H), 0,88 (s, 2H).	
66	726,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,37 (s, 1H), 8,85 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 – 7,54 (m, 2H), 7,47 – 7,31 (m, 2H), 7,22 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,1 Hz, 1H), 5,29 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,22 – 4,04 (m, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,78 – 3,55 (m, 1H), 3,44 – 3,19 (m, 1H), 3,02 – 2,60 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 1,98 (t, J = 13,8 Hz, 1H), 1,84 – 1,50 (m, 11H), 1,28 (s, 6H), 1,07 (q, J = 5,0, 4,6 Hz, 2H), 0,89 (s, 3H).	0,09
67	715,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,37 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,74 - 8,65 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,09 (t, J = 57,2 Hz, 1H), 5,35 - 5,24 (m, 1H), 4,32 - 4,19 (m, 1H), 3,58 - 3,45 (m, 1H), 3,40 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 2,97 - 2,75 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 1,85 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 1,76 - 1,61 (m, 3H), 1,59 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,42 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,06 (t, J = 3,6 Hz, 2H), 0,92 (d, J = 6,0 Hz, 2H).	0,3
68	735,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 11,20 - 10,66 (m, 1H), 9,82 - 9,48 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,20 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,02 - 7,12 (m, 6H), 5,29 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,97 - 4,42 (m, 5H), 4,25 - 4,08 (m, 1H), 3,64 - 3,13 (m, 7H), 3,00 - 2,86 (m, 2H), 2,86 - 2,71 (m, 7H), 2,45 - 1,77 (m, 9H), 1,78 - 1,51 (m, 9H), 1,51 - 1,34 (m, 1H).	0,2
69	749,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,90 - 10,64 (m, 1H), 9,60 - 9,40 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,42 - 8,35 (m, 1H), 8,28 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,99 - 7,11 (m,	0,1

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		5H), 5,27 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 4,95 - 4,65 (m, 5H), 4,55 - 4,13 (m, 3H), 3,61 - 3,33 (m, 4H), 3,22 (p, J = 7,0 Hz, 3H), 2,98 - 2,87 (m, 2H), 2,86 - 2,74 (m, 4H), 2,40 - 1,96 (m, 7H), 1,88 - 1,76 (m, 3H), 1,76 - 1,53 (m, 9H), 1,48 - 1,35 (m, 1H), 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	
70	769,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 8,68 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,21 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,01 - 7,36 (m, 5H), 7,20 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 5,29 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 4,96 - 4,69 (m, 5H), 4,18 (p, J = 8,6, 8,1 Hz, 1H), 3,94 - 3,03 (m, 9H), 3,03 - 2,82 (m, 3H), 2,80 - 2,65 (m, 4H), 2,60 - 2,44 (m, 1H, overlapped with dung môi), 2,38 (s, 3H), 2,43 - 1,69 (m, 5H), 1,59 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	0,7
71	739,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 11,18 - 10,61 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,02 - 7,10 (m, 6H), 5,64 - 5,39 (m, 1H), 5,28 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 4,95 - 4,44 (m, 5H), 4,23 (s, 1H), 3,99 - 3,14 (m, 9H), 3,03 - 2,85 (m, 2H), 2,83 - 2,71 (m, 5H), 2,45 - 1,72 (m, 9H), 1,59 (d, J = 6,5 Hz, 6H).	0,1
72	739,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 11,21 - 10,64 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,21 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,01 - 7,07 (m, 6H), 5,51 (d, J = 53,0, 1H), 5,29 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 4,86 - 4,46 (m, 5H), 4,31 - 4,16 (m, 1H), 3,97 - 3,15 (m, 9H), 2,95 (p, J = 9,6 Hz, 1H), 2,86 - 2,69 (m, 4H), 2,43 - 1,72 (m, 9H), 1,59 (d, J = 6,5 Hz, 6H).	0,2
73	745,5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 11,23 - 10,72 (m, 1H), 9,83 - 9,53 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,9 Hz), 8,03 - 7,21 (m, 6H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,32 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,95 - 4,40 (m, 5H), 4,28 (p, J = 8,4 Hz, 1H), 4,05 (hex, J = 6,8 Hz, 1H), 3,70 - 3,13 (m, 7H), 2,93 (q, J = 9,3 Hz, 2H), 2,87 - 2,74 (m, 4H), 2,40 - 1,50 (m, 19H), 1,50 - 1,32 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	0,1
74	735,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta	0,2

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		9,37 (s, 1H), 8,76 - 8,70 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,27 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 2H), 7,20 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,36 - 5,20 (m, 1H), 4,17 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 3,93 - 3,79 (m, 2H), 3,77 - 3,66 (m, 2H), 3,51 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,22 (p, J = 7,1 Hz, 2H), 3,03 - 2,71 (m, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,89 - 1,62 (m, 8H), 1,62 - 1,54 (m, 7H), 1,48 - 1,34 (m, 1H), 1,06 (t, J = 7,2, 3H).	
75	763,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,34 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,27 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 2H), 7,18 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,34 - 5,21 (m, 1H), 4,16 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,93 - 3,76 (m, 2H), 3,76 - 3,63 (m, 2H), 3,49 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,97 - 2,81 (m, 2H), 2,81 - 2,71 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,86 - 1,51 (m, 17H), 1,45 - 1,32 (m, 1H), 0,82 (d, J = 6,7 Hz, 6H).	0,2
76	761,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,37 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,53 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,20 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,30 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,37 (hex, J = 8,1 Hz, 1H), 4,18 (p, J = 8,6 Hz, 1H), 3,93 - 3,78 (m, 2H), 3,77 - 3,66 (m, 2H), 3,51 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,02 - 2,72 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,23 - 2,12 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,94 (p, J = 9,6 Hz, 2H), 1,88 - 1,53 (m, 16H), 1,47 - 1,34 (m, 1H).	0,2
77	777,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,92 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 - 7,61 (m, 2H), 7,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,18 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 5,28 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 4,17 - 3,98 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,93 - 3,80 (m, 4H), 3,79 - 3,66 (m, 4H), 3,59 - 3,46 (m,	0,06

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		1H), 3,07 - 2,81 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,21 - 2,05 (m, 7H), 1,87 - 1,73 (m, 2H), 1,69 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,58 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,09 (d, J = 6,5 Hz, 6H).	
78	777,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,38 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,19 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,29 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,14 (p, J = 8,4 Hz, 1H), 4,04 (hex, J = 6,7 Hz, 1H), 3,93 - 3,79 (m, 2H), 3,79 - 3,57 (m, 3H), 3,38 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,15 - 2,86 (m, 4H), 2,81 - 2,70 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,05 - 1,92 (m, 4H), 1,87 - 1,72 (m, 2H), 1,68 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,59 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,10 (d, J = 6,5 Hz, 6H).	0,2
79	618,51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,36 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,32 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,53 (q, J = 8,2 Hz, 2H), 3,40 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,04 - 2,70 (m, 8H), 2,31 (s, 3H), 1,83 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 1,65 (dt, J = 40,1, 13,0 Hz, 4H), 1,29 (d, J = 19,6 Hz, 10H).	0,2
80	670,3	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 9,25 (s, 1H), 7,79 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,39 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 4,39 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,88 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,95 (t, J = 7,9 Hz, 4H), 2,91 - 2,85 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,18 (d, J = 12,3 Hz, 4H), 2,07 - 1,84 (m, 2H), 1,80 - 1,66 (m, 8H), 1,37 (s, 6H).	0,1

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
81	642,3	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 9,20 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,38 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,41 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 3,83 (dt, J = 11,2, 5,6 Hz, 1H), 3,75 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 3,17 - 2,95 (m, 4H), 2,95 - 2,83 (m, 7H), 2,44 (s, 3H), 1,72 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,38 (s, 6H).	0,3
82	626,3	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 9,07 (s, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,35 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 4,46 (p, J = 8,0 Hz, 1H), 3,81 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 3,26 (s, 1H), 3,09 - 2,91 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,71 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,39 (s, 6H).	0,08
83	731,5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,40 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 3H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,31 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,27 (q, J = 8,3 Hz, 1H), 4,05 (dq, J = 13,8, 6,9 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 12,2 Hz, 3H), 3,02 - 2,73 (m, 5H), 2,31 (s, 3H), 2,08 (d, J = 3,7 Hz, 4H), 1,83 (t, J = 10,5 Hz, 4H), 1,69 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,59 - 1,54 (m, 7H), 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	0,1
84	743,6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,33 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29 - 8,13 (m, 2H), 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 - 7,79 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,80 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,06 - 2,71 (m, 5H), 2,32 (d, J = 5,5 Hz, 4H), 1,84 (d, J = 13,8 Hz, 9H), 1,76 - 1,54 (m, 7H), 1,45 (d, J = 19,3 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 10,3 Hz, 5H), 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 4H).	0,2
85	757,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,42 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,19 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,88	0,1

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		(d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86 - 7,79 (m, 3H), 7,66 - 7,61 (m, 2H), 4,88 (dd, J = 22,8, 5,8 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,32 (q, J = 7,2, 6,0 Hz, 3H), 4,20 - 4,13 (m, 1H), 3,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,61 - 3,47 (m, 2H), 3,40 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,18 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,08 - 2,78 (m, 4H), 2,76 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,90 - 1,56 (m, 13H), 1,41 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,27 (dq, J = 4,8, 2,4 Hz, 4H).	
86	765,5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,39 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,30 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,18 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,36 - 5,19 (m, 1H), 4,16 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,94 - 3,76 (m, 1H), 3,71 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,49 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,37 (tt, J = 10,1, 4,9 Hz, 7H), 3,18 (s, 3H), 3,05 - 2,68 (m, 9H), 2,36 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,92 - 1,50 (m, 12H), 1,41 (t, J = 12,7 Hz, 1H).	0,2
87	763,5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,49 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 22,0, 8,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,32 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,19 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,86 (dq, J = 13,7, 7,2 Hz, 3H), 3,73 (dt, J = 17,1, 7,9 Hz, 2H), 3,53 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,02 - 2,73 (m, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,89 - 1,55 (m, 15H), 1,43 (p, J = 7,5 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	0,3
88	763,5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,36 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 20,4, 8,3 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 4,6, 3,3 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,30 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,86 (p, J = 7,6 Hz, 3H), 3,79 - 3,64 (m, 1H), 3,52 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,03 - 2,74 (m, 7H), 2,37 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,91 - 1,53 (m, 15H), 1,43 (p, J = 7,1 Hz, 3H), 1,07	0,2

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		(t, J = 5,8 Hz, 3H), 0,82 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	
89	769,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,46 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 10,6, 9,6 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,29 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,02 (dt, J = 7,5, 6,4 Hz, 1H), 3,94 - 3,81 (m, 1H), 3,73 (dq, J = 12,8, 6,2 Hz, 2H), 3,54 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,95 (dq, J = 28,2, 9,8 Hz, 2H), 2,78 (dd, J = 13,2, 7,9 Hz, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,92 - 1,52 (m, 14H), 1,41 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	0,2
90	791,5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,44 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 3H), 7,18 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,39 - 5,24 (m, 1H), 4,19 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,95 - 3,80 (m, 1H), 3,80 - 3,64 (m, 2H), 3,51 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,39 (d, J = 11,7 Hz, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,93 (dd, J = 25,6, 10,2 Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 12,0, 7,1 Hz, 5H), 2,35 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,92 - 1,64 (m, 5H), 1,62 - 1,53 (m, 7H), 1,48 - 1,26 (m, 1H), 0,76 - 0,66 (m, 4H).	0,3
91	747,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,47 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,37 - 5,26 (m, 1H), 4,24 - 4,14 (m, 1H), 3,95 - 3,79 (m, 2H), 3,74 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 3,53 (dt, J = 17,1, 7,6 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,00 - 2,86 (m, 2H), 2,86 - 2,73 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,89 - 1,62 (m, 8H), 1,60 (dd, J = 6,6, 1,3 Hz, 7H), 1,48 - 1,29 (m, 1H), 0,66 (td, J = 7,1, 4,8 Hz, 2H), 0,50 - 0,42 (m, 2H).	0,1
92	721,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta	0,08

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		9,42 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,45 - 8,37 (m, 1H), 8,20 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 2H), 7,20 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 5,29 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,23 - 4,11 (m, 2H), 3,95 - 3,79 (m, 1H), 3,77 - 3,66 (m, 2H), 3,51 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 2,91 (dt, J = 26,9, 10,2 Hz, 2H), 2,84 - 2,75 (m, 6H), 2,73 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,42 - 2,35 (m, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,90 - 1,63 (m, 8H), 1,59 (d, J = 6,5 Hz, 6H).	
93	739,6	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,31 (s, 1H), 8,70 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,34 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,15 - 4,03 (m, 1H), 4,02 - 3,79 (m, 1H), 3,79 - 3,65 (m, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,98 (dd, J = 26,5, 10,2 Hz, 2H), 2,83 (dd, J = 18,6, 9,4 Hz, 4H), 2,77 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,91 - 1,77 (m, 3H), 1,76 - 1,55 (m, 5H), 1,40 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 1,24 (d, J = 5,8 Hz, 3H).	0,2
94	729,5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,31 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,29 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,34 - 5,20 (m, 0H), 4,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,99 - 3,61 (m, 4H), 3,50 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,06 - 2,76 (m, 9H), 2,34 - 2,27 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,92 - 1,59 (m, 10H), 1,60 - 1,51 (m, 6H), 0,65 (td, J = 7,1, 4,8 Hz, 2H), 0,52 - 0,40 (m, 2H).	0,06
95	719,5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,35 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,23 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,36 - 4,24	0,3

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		(m, 1H), 4,09 (dt, J = 7,1, 3,3 Hz, 1H), 3,97 - 3,63 (m, 5H), 3,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,06 - 2,78 (m, 4H), 2,76 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,94 - 1,53 (m, 10H), 1,40 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,36 - 1,21 (m, 4H).	
96	715,6	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,30 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,19 - 8,13 (m, 2H), 7,88 - 7,83 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 4,4, 1,8 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,19 - 4,07 (m, 1H), 3,99 - 3,79 (m, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,40 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 2,95 - 2,79 (m, 4H), 2,75 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,94 - 1,77 (m, 3H), 1,66 (d, J = 47,7 Hz, 6H), 1,40 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,32 - 1,21 (m, 4H).	0,2
97	705,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,35 (s, 1H), 8,98 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,88 - 7,78 (m, 2H), 7,64 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J = 8,5, 4,6, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 11,0, 8,5 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 1H), 3,98 - 3,68 (m, 2H), 3,37 (d, J = 12,4 Hz, 4H), 2,94 (dd, J = 30,4, 10,0 Hz, 2H), 2,82 (d, J = 4,5 Hz, 4H), 2,09 (s, 4H), 1,92 - 1,53 (m, 11H), 1,48 - 1,21 (m, 5H).	0,4
98	743,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,41 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,89 - 7,81 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,14 (dt, J = 6,6, 4,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 5H), 3,52 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,04 - 2,94 (m, 2H), 2,92 - 2,79 (m, 2H), 2,76 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,91 - 1,53 (m, 10H), 1,42 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 1,26 (s, 13H).	0,09
99	763,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,78 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,46 (s, 1H),	0,2

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,60 (d, J = 85,2 Hz, 3H), 7,17 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,37 - 5,23 (m, 1H), 4,78 (dt, J = 23,7, 7,5 Hz, 4H), 4,24 - 3,93 (m, 2H), 3,43 (dd, J = 57,4, 9,9 Hz, 6H), 2,84 (dd, J = 47,9, 10,0 Hz, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,32 - 1,92 (m, 3H), 1,86 - 1,51 (m, 10H), 1,40 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 1,09 (d, J = 6,5 Hz, 5H).	
100	777,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,96 (d, J = 129,8 Hz, 2H), 8,89 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,97 - 7,38 (m, 5H), 7,19 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,39 - 5,27 (m, 1H), 4,78 (dt, J = 28,8, 7,4 Hz, 4H), 4,22 - 3,93 (m, 2H), 3,80 - 3,13 (m, 7H), 2,97 - 2,62 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,05 - 1,69 (m, 2H), 1,59 (d, J = 6,5 Hz, 5H), 1,16 (s, 3H), 1,13 - 0,99 (m, 8H).	0,3
101	624,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,36 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,21 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,62 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,17 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 3,51 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,91 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 2,80 (m, 4H), 2,72 (d, J = 4,5 Hz, 3), 2,37 (s, 3H), 1,83 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,27 (s, 6H).	0,2
102	605,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,33 (s, 1H), 8,43 (m, 2H), 8,17 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,86(s, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 1H)), 7,69 - 7,50 (m, 3H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,63 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,27 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,51 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 3,45 - 3,33 (m, 2H), 3,00 - 2,88 (m, 1H), 2,88 - 2,76 (m, 3H), 2,74 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,66 (dd, J = 41,6, 13,1 Hz, 2H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,30 (s, 6H).	0,09
103	606,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,13 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,21 - 8,12 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,65 - 7,47 (m,	0,1

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		4H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,38 - 5,27 (m, 1H), 4,38 - 4,25 (m, 1H), 3,73 - 3,60 (m, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 1H), 3,07 - 2,88 (m, 2H), 2,85 - 2,71 (m, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,07 - 2,02 (m, 2H), 1,94 - 1,86 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,30 (s, 6H).	
104	656,5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,41 (d, J = 45,7 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,16 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 14,2, 1,9 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,30 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 3,77 - 3,72 (m, 2H), 3,63 - 3,58 (m, 2H), 3,20 - 2,93 (m, 4H), 2,83 - 2,71 (m, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,14 - 2,07 (m, 1H), 1,90 - 1,85 (m, 1H), 1,56 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,30 (s, 6H).	0,2
104A (đỉnh rửa giải thứ nhất)	656,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,50 (d, J = 48,1 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,21 - 8,12 (m, 1H), 7,87 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,43 - 5,97 (m, 1H), 5,41 - 5,29 (m, 1H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,36 - 3,31 (m, 1H), 3,19 - 2,89 (m, 4H), 2,83 - 2,77 (m, 3H), 2,77 - 2,71 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,17 - 2,05 (m, 1H), 1,91 - 1,86 (m, 1H), 1,58 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,30 (s, 6H).	0,2
104B (đỉnh rửa giải thứ hai)	656,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,50 (d, J = 47,4 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,16 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,47 (m, 3H), 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,44 - 5,97 (m, 1H), 5,35 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,20 - 2,89 (m, 4H), 2,83 - 2,77 (m, 2H), 2,75 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,14 - 2,07 (m, 1H), 1,91 - 1,86 (m, 1H), 1,58 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,30 (s, 6H).	0,2
105	670,5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,80 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,51 (s, 1H),	0,2

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		8,19 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 2H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,28 - 5,96 (m, 1H), 5,40 - 5,28 (m, 1H), 4,38 - 4,24 (m, 1H), 3,64 - 3,57 (m, 1H), 3,52 - 3,44 (m, 2H), 3,08 - 2,94 (m, 2H), 2,93 - 2,85 (m, 4H), 2,77 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,93 - 1,85 (m, 1H), 1,74 - 1,66 (m, 1H), 1,60 (dd, J = 6,6, 1,5 Hz, 6H), 1,50 - 1,36 (m, 1H), 1,32 (s, 6H).	
105A (đỉnh rửa giải thứ nhất)	670,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,91 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,16 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 3H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,09 (td, J = 55,6, 3,2 Hz, 1H), 5,42 - 5,30 (m, 1H), 4,33 - 4,20 (m, 1H), 3,60 - 3,55 (m, 0H), 3,44 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 3,04 - 2,88 (m, 2H), 2,90 - 2,78 (m, 5H), 2,74 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,41 - 2,36 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,96 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,75 - 1,63 (m, 1H), 1,58 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,48 - 1,30 (m, 1H), 1,29 (s, 6H).	0,2
105B (đỉnh rửa giải thứ hai)	670,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,70 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,15 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 2H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,25 - 5,91 (m, 1H), 5,36 - 5,24 (m, 1H), 4,33 - 4,22 (m, 1H), 3,61 - 3,54 (m, 1H), 3,49 - 3,41 (m, 2H), 3,05 - 2,89 (m, 2H), 2,89 - 2,78 (m, 5H), 2,74 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,96 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,75 - 1,63 (m, 1H), 1,56 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,47 - 1,33 (m, 1H), 1,30 (s, 6H).	0,09
106	638,5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,86 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,16 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 3H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,39 - 5,27 (m, 1H), 5,15 (d,	0,07

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		J = 45,4 Hz, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 1H), 3,70 - 3,47 (m, 1H), 3,41 - 3,10 (m, 2H), 3,04 - 2,90 (m, 2H), 2,83 (d, J = 15,9 Hz, 3H), 2,73 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,91 - 1,76 (m, 2H), 1,74 - 1,66 (m, 1H), 1,57 (dd, J = 6,5, 1,8 Hz, 6H), 1,29 (s, 6H).	
107	656,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,84 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,20 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,30 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 45,0 Hz, 1H), 4,22 - 4,13 (m, 1H), 3,68 - 3,54 (m, 2H), 3,43 - 3,13 (m, 2H), 3,03 - 2,90 (m, 3H), 2,85 - 2,70 (m, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,93 - 1,76 (m, 2H), 1,60 (dd, J = 6,5, 2,0 Hz, 6H), 1,28 (s, 6H).	0,1
108	642,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,70 - 10,44 (m, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,20 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 12,9, 8,1 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 1H), 5,64 - 5,41 (m, 2H), 5,30 - 5,22 (m, 1H), 4,28 - 4,23 (m, 1H), 3,91 - 3,53 (m, 4H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 2,98 - 2,93 (m, 3H), 2,76 - 2,70 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,28 (s, 6H).	0,1
109	656,5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,68 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,21 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 20,7, 8,0 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 5,61 - 5,56 (m, 1H), 5,48 - 5,43 (m, 1H), 5,13 - 5,06 (m, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 1H), 3,94 - 3,54 (m, 4H), 3,41 - 3,15 (m, 2H), 3,01 - 2,88 (m, 2H), 2,73 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,30 - 2,05 (m, 1H), 2,00 - 1,84 (m, 2H), 1,60 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,28 (s, 6H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	0,3
110	684,5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,83 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64	0,2

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		(dd, J = 13,7, 7,9 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,31 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 5,25 - 5,08 (m, 1H), 4,22 - 4,15 (m, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 1H), 3,68 - 3,54 (m, 1H), 3,39 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,34 - 3,26 (m, 1H), 3,24 - 3,13 (m, 1H), 2,98 (q, J = 10,1 Hz, 3H), 2,80 (d, J = 16,7 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,85 - 1,80 (m, 1H), 1,71 - 1,66 (m, 1H), 1,60 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,28 (s, 6H), 1,10 (d, J = 6,5 Hz, 6H).	
111	639,5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,46 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,24 - 8,16 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 5,37 - 5,26 (m, 1H), 4,29 - 4,17 (m, 1H), 3,59 - 3,48 (m, 1H), 3,39 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 2,96 - 2,78 (m, 7H), 2,74 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,85 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 1,76 - 1,61 (m, 2H), 1,60 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,48 - 1,38 (m, 1H), 1,29 (s, 6H).	0,3
112	604,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,29 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86 - 7,68 (m, 4H), 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,19 - 4,11 (m, 1H), 3,40 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,01 - 2,74 (m, 7H), 2,36 (s, 3H), 1,83 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 1,71 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,60 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,30 - 1,22 (m, 4H).	0,09
113	670,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,86 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,22 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,24 - 5,08 (m, 2H), 4,22 - 4,13 (m, 1H), 3,71 - 3,54 (m, 2H), 3,42 - 3,13 (m, 3H), 3,03 - 2,88 (m, 3H), 2,88 - 2,76 (m, 1H), 2,74 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,41 - 2,36 (m, 3H), 2,09 - 1,80 (m, 4H), 1,71 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,28 (s, 6H), 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	0,1

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
114	654,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,37 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,36 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,57 (ddd, J = 8,4, 4,6, 2,1 Hz, 3H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 5,08 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,36 - 4,21 (m, 1H), 3,51 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,03 - 2,88 (m, 2H), 2,88 - 2,78 (m, 2H), 2,75 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,86 (ddd, J = 14,4, 10,6, 4,5 Hz, 5H), 1,77 - 1,52 (m, 6H), 1,50 - 1,35 (m, 1H), 1,30 (s, 6H), 0,77 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	0,05
115	668,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,33 (s, 1H), 8,68 (d, J = 19,1 Hz, 2H), 8,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 2H), 7,55 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 14,7, 8,1 Hz, 2H), 5,36 - 5,22 (m, 1H), 4,28 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,09 - 3,93 (m, 1H), 3,45 (dd, J = 38,2, 10,0 Hz, 3H), 3,02 - 2,86 (m, 2H), 2,88 - 2,72 (m, 4H), 1,84 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,78 - 1,47 (m, 8H), 1,40 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	0,1
116	682,5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,50 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,31 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,38 - 5,23 (m, 1H), 4,15 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,50 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,44 - 3,30 (m, 6H), 3,18 (s, 3H), 2,97 - 2,69 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 1,89 - 1,52 (m, 11H), 1,39 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,26 (s, 6H).	0,2
117	686,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,35 (s, 1H), 8,64 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 8,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,1, 5,9 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,34 - 5,16 (m, 1H), 4,18 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,00 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 3,60 - 3,47 (m, 1H), 3,39 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 2,92 (q, J = 9,8, 9,2 Hz, 2H), 2,78 (d, J = 10,8 Hz, 3H), 1,83 (d, J	0,2

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		= 14,1 Hz, 2H), 1,57 (d, J = 6,6 Hz, 10H), 1,39 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,26 (s, 6H), 1,09 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	
118	658,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,31 (s, 1H), 8,60 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 8,40 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 7,60 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,30 - 5,14 (m, 1H), 4,18 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,53 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,92 (q, J = 9,8 Hz, 2H), 2,84 - 2,70 (m, 7H), 1,83 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 1,56 (d, J = 6,6 Hz, 8H), 1,40 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,27 (s, 5H).	0,09
119	640,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,39 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 8,38 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 7,43 (dd, J = 17,8, 8,1 Hz, 3H), 5,34 - 5,21 (m, 1H), 4,29 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 3,52 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,93 (dt, J = 11,5, 8,9 Hz, 2H), 2,88 - 2,77 (m, 4H), 2,75 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,85 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,62 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 1,56 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,43 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,30 (s, 6H).	0,07
120	638,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,33 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,22 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 2H), 7,47 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,36 - 5,22 (m, 1H), 4,34 - 4,19 (m, 1H), 3,86 (dt, J = 10,3, 5,3 Hz, 5H), 2,95 - 2,80 (m, 2H), 2,74 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,67 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,60 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,43 - 1,23 (m, 12H).	0,2
121	646,5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,41 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,32 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 16,0, 1,9 Hz, 2H), 7,46 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,41 - 5,25 (m, 1H), 4,40 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 3,95 -	0,1

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		3,68 (m, 7H), 2,99 - 2,80 (m, 3H), 2,77 - 2,65 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,57 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,44 - 1,20 (m, 18H), 0,66 (td, J = 7,0, 4,7 Hz, 2H), 0,52 - 0,42 (m, 2H).	
122	620,5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,43 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,18 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,41 - 5,26 (m, 1H), 4,37 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 6,0 Hz, 5H), 2,97 - 2,83 (m, 2H), 2,79 - 2,61 (m, 5H), 2,33 (s, 3H), 1,57 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,40 - 1,21 (m, 12H).	0,1
123	662,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,45 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,16 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,51 (q, J = 2,1 Hz, 2H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 5,31 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,24 (p, J = 8,4 Hz, 1H), 4,04 (dt, J = 11,3, 5,7 Hz, 2H), 3,83 (dt, J = 10,8, 5,0 Hz, 2H), 3,47 (p, J = 8,4 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,92 (q, J = 9,8 Hz, 2H), 2,85 - 2,69 (m, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,86 - 1,49 (m, 16H), 1,41 (t, J = 12,3 Hz, 1H).	0,1
124	717,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,44 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,26 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 4,02 (tt, J = 9,2, 6,3 Hz, 3H), 3,83 (dt, J = 10,9, 5,1 Hz, 2H), 3,52 - 3,31 (m, 3H), 2,92 (q, J = 10,0, 9,6 Hz, 2H), 2,78 (q, J = 10,6, 8,8 Hz, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,90 - 1,47 (m, 15H), 1,41 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 1,08 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	0,2
125	708,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,50 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,32 (p, J = 6,7 Hz,	0,2

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		1H), 4,16 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 4,03 (ddd, J = 13,5, 6,4, 4,6 Hz, 3H), 3,81 (dt, J = 10,9, 5,1 Hz, 2H), 3,50 (h, J = 8,5 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,98 - 2,85 (m, 2H), 2,85 - 2,70 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,89 - 1,52 (m, 15H), 1,39 (q, J = 13,0, 12,6 Hz, 1H), 1,08 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	
126	646,4	1H NMR (400 MHz, CDCl3) delta 8,16 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,40 (p, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,92 (m, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,04 (d, 2H), 2,72 (m, 6H), 2,47 (m, 3H), 1,84 (m, 10H), 1,52 (m, 3H), 1,32 (m, 5H).	0,07
127	660,5	1H NMR (400 MHz, DMSO) delta 9,41 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19 (q, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,61 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 4,31 (p, 1H), 4,08 (m, 3H), 3,84 (m, 3H), 3,44 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 2,83 (m, 4H), 2,75 (d, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,71 (m, 12H), 1,40 (t, 1H), 1,26 (m, 5H).	0,1
128	634,5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,40 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,14 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,27 (m, 4H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,10 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,24 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 3,42 (dt, J = 47,2, 9,5 Hz, 4H), 3,03 - 2,63 (m, 10H), 2,30 (s, 3H), 2,04 - 1,11 (m, 15H), 0,77 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	0,1
129	749,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,47 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,18 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,38 - 5,25 (m, 1H), 4,16 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,02 (dq, J = 13,6, 6,7 Hz, 1H), 3,93 - 3,76 (m, 1H), 3,70 (p, J = 7,7, 7,1 Hz, 2H), 3,49 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,00 - 2,71 (m, 7H), 2,35 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,86 - 1,53 (m, 13H), 1,40 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 1,08 (d, J = 6,6	0,2

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		Hz, 6H).	
130	717,62	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,53 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,25 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,34 (dq, J = 13,0, 6,8, 5,3 Hz, 1H), 4,26 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 3,49 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,23 (p, J = 7,0 Hz, 2H), 3,02 - 2,72 (m, 7H), 2,32 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,90 - 1,76 (m, 4H), 1,76 - 1,63 (m, 3H), 1,57 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,50 - 1,35 (m, 1H), 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	0,1
131	747,54	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,39 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,27 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 3H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,37 - 5,26 (m, 1H), 4,27 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,39 (dt, J = 14,1, 5,3 Hz, 6H), 3,19 (s, 3H), 2,93 (dd, J = 25,7, 10,2 Hz, 1H), 2,81 (t, J = 9,7 Hz, 5H), 2,32 (s, 3H), 2,09 (s, 4H), 1,88 - 1,76 (m, 3H), 1,75 - 1,61 (m, 3H), 1,57 (dd, J = 6,5, 1,5 Hz, 7H).	0,2
132	733,52	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,43 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,18 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,57 - 7,45 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,32 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,32 - 4,21 (m, 1H), 3,47 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,38 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,29 (q, J = 6,2 Hz, 2H), 2,93 (dd, J = 25,1, 10,3 Hz, 2H), 2,81 (td, J = 10,4, 9,4, 5,5 Hz, 4H), 2,54 (s, 0H), 2,33 (s, 3H), 2,08 (d, J = 3,7 Hz, 4H), 1,82 (tt, J = 9,9, 4,8 Hz, 4H), 1,70 (q, J = 8,2, 6,2 Hz, 3H), 1,57 (d, J = 6,5 Hz, 8H), 1,43 (dd, J = 14,7, 10,4 Hz, 1H).	0,1
133	608,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 8,78 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 3H), 7,64 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H),	0,9

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		4,69 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,13 (dt, J = 22,5, 7,9 Hz, 2H), 2,77 - 2,61 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,28 (s, 6H), 1,15 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 1,10 (d, J = 0,6 Hz, 9H).;1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,09 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 7,3, 2,3 Hz, 1H), 7,66 (dt, J = 8,5, 2,5 Hz, 2H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 2H), 7,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 4,33 - 4,21 (m, 1H), 4,13 - 3,96 (m, 3H), 2,72 (dt, J = 9,6, 4,8 Hz, 4H), 2,27 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 1,35 (d, J = 2,4 Hz, 6H), 1,10 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 1,03 (d, J = 2,5 Hz, 8H), 0,97 (td, J = 7,2, 2,3 Hz, 3H).	
134	697,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,42 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,75 - 8,66 (m, 3H), 8,46 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,37 - 5,25 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,31 - 4,18 (m, 1H), 3,58 - 3,45 (m, 1H), 3,40 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 2,97 - 2,74 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 1,85 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 1,76 - 1,62 (m, 2H), 1,60 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,48 - 1,37 (m, 1H), 1,29 (s, 6H), 0,92 - 0,78 (m, 4H).	0,3
135	622,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,04 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 3H), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,37 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,18 - 4,02 (m, 2H), 2,75 - 2,56 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,26 (s, 6H), 1,08 (s, 9H).	0,6
136	648,4	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 9,26 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,40 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,43 - 4,31 (m, 1H), 4,16 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,63 (p, J = 8,1 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,05 (dt, J = 11,6, 8,9 Hz, 2H), 2,98 - 2,80 (m, 4H), 2,43 (s, 3H),	0,1

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		2,00 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 1,88 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 6,5 Hz, 8H), 1,57 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 1,38 (s, 6H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	
137	664,4	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 9,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,37 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,36 (p, J = 8,0 Hz, 1H), 3,64 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,51 (p, J = 3,9, 3,2 Hz, 6H), 3,25 (s, 3H), 3,03 (dt, J = 11,8, 9,2 Hz, 2H), 2,97 - 2,79 (m, 4H), 2,44 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 2,00 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 1,87 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,71 (dd, J = 7,0, 2,5 Hz, 8H), 1,57 (t, J = 13,0 Hz, 1H), 1,37 (s, 6H).	0,1
138	634,4	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 9,25 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,39 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,43 - 4,29 (m, 1H), 3,68 - 3,56 (m, 1H), 3,52 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 3,37 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,05 (qd, J = 9,1, 2,8 Hz, 2H), 2,97 - 2,79 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,00 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 1,90 (s, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,73 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,56 (q, J = 12,7 Hz, 1H), 1,38 (s, 6H), 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	0,1
139	662,4	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 9,30 (s, 1H), 7,81 - 7,78 (m, 2H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,42 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,34 (p, J = 8,1 Hz, 1H), 3,62 (p, J = 8,1 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,16 (dd, J = 6,7, 4,8 Hz, 2H), 3,03 (qd, J = 9,2, 2,7 Hz, 2H), 2,97 - 2,79 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,04 - 1,67 (m, 12H), 1,57 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 1,38 (s, 6H), 0,88 (d, J = 6,7 Hz, 6H).	0,06
140	690,3	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,83 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H),	0,3

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		7,64 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 5,38 - 5,25 (m, 1H), 4,46 - 4,34 (m, 1H), 3,67 - 3,48 (m, 3H), 3,15 - 3,02 (m, 2H), 2,98 - 2,71 (m, 7H), 2,05 - 1,70 (m, 5H), 1,67 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,60 - 1,51 (m, 1H), 1,37 (s, 6H).	
141	674	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,51 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83 - 7,69 (m, 2H), 7,64 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 5,28 - 5,12 (m, 1H), 4,31 - 4,22 (m, 1H), 3,74 - 3,48 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,75 - 2,55 (m, 4H), 2,50 - 2,30 (m, 4H), 1,71 - 1,42 (m, 12H), 1,35 (s, 6H).	0,07
142	646	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,44 (s, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 3H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,37 - 7,28 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,25 - 5,11 (m, 1H), 4,38 - 4,24 (m, 1H), 3,05 - 2,84 (m, 4H), 2,82 - 2,43 (m, 8H), 2,27 - 2,10 (m, 1H), 1,71 - 1,49 (m, 12H), 1,35 (s, 6H), 0,99 - 0,85 (m, 2H), 0,78 - 0,61 (m, 2H).	0,2
143	634	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 9,15 (s, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 2H), 7,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,42 - 5,33 (m, 1H), 4,44 - 4,34 (m, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 1H), 3,58 - 3,48 (m, 2H), 3,18 - 3,02 (m, 2H), 3,00 - 2,78 (m, 9H), 2,06 - 1,52 (m, 12H), 1,40 (s, 6H), 1,27 (t, J = 7,6 Hz, 3H).	0,06
144	732,4	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,98 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (td, J = 7,6, 1,6 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,93 (t, J = 57,1 Hz, 1H), 5,36 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,37 (p, J = 8,4 Hz, 1H), 3,67 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,18 – 3,06 (m, 2H), 3,00 – 2,82 (m, 4H), 2,40 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 2,03 (d, J = 17,2 Hz, 2H), 1,91 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,84 – 1,67 (m, 8H), 1,59 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 1,40 (s, 6H), 1,21 – 1,12 (m, 2H), 1,00 – 0,89 (m, 2H).	0,07

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
145	744,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,91 - 9,31 (m, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,70 - 8,56 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,45 - 7,32 (m, 3H), 6,04 (t, J = 56,9 Hz, 1H), 5,27 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,24 - 4,07 (m, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,75 - 3,52 (m, 1H), 3,42 - 3,20 (m, 1H), 3,07 - 2,72 (m, 5H), 2,71 - 2,60 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,02 - 1,87 (m, 1H), 1,84 - 1,48 (m, 10H), 1,46 - 1,34 (m, 1H), 1,28 (s, 6H), 1,15 - 1,01 (m, 2H), 0,93 - 0,85 (s, 2H).	0,07
146	747,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,36 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,16 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 3H), 7,23 - 7,15 (m, 1H), 5,36 - 5,20 (m, 1H), 4,28 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 3,57 - 3,45 (m, 1H), 3,39 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,94 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 9,8 Hz, 3H), 2,73 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,89 - 1,67 (m, 9H), 1,62 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 1,56 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,47 (s, 1H), 1,42 (s, 1H), 1,37 (s, 6H), 1,30 (s, 1H).	0,1
147	733,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,38 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,16 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 2H), 7,52 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,29 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 4,50 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,88 (s, 5H), 3,58 - 3,44 (m, 1H), 3,39 (d, J = 12,0 Hz, 3H), 2,94 (dd, J = 20,1, 10,0 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 9,7 Hz, 3H), 2,74 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,91 - 1,67 (m, 8H), 1,62 (d, J = 7,0 Hz, 0H), 1,56 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,49 - 1,35 (m, 1H), 1,31 (s, 1H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H).	0,2
148	771,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,46 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,17 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,41 - 5,26 (m, 1H), 4,27 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,99 - 3,69 (m, 4H),	0,2

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		3,50 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,03 - 2,77 (m, 7H), 2,74 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 1,84 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 1,70 (dd, J = 15,1, 9,6 Hz, 6H), 1,57 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,42 (d, J = 12,7 Hz, 1H).	
149	755,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,40 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (td, J = 8,3, 1,9 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 3,59 - 3,46 (m, 2H), 3,40 (d, J = 12,0 Hz, 4H), 2,84 (dd, J = 25,7, 10,5 Hz, 4H), 2,76 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,02 - 1,90 (m, 1H), 1,89 - 1,53 (m, 13H), 1,41 (s, 5H), 1,27 (dq, J = 7,1, 2,2 Hz, 5H).	0,1
150	741,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,56 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,20 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,91 - 7,78 (m, 4H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,32 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 4,24 - 4,16 (m, 1H), 3,93 (s, 4H), 3,58 - 3,48 (m, 1H), 3,39 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,06 - 2,92 (m, 2H), 2,93 - 2,79 (m, 2H), 2,76 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,71 (dq, J = 60,8, 13,8 Hz, 11H), 1,43 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 3,9 Hz, 6H), 0,88 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 0,62 - 0,51 (m, 2H).	0,1
151	731,55	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 8,43 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 10,9, 2,3 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 13,7, 5,0 Hz, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (d, J = 35,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,51 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 4,33 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 4,14 (td, J = 6,6, 3,2 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 21,1 Hz, 2H), 3,04 - 2,78 (m, 5H), 2,76 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,5 Hz, 3H), 1,78 - 1,67 (m, 2H), 1,62 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 1,48 - 1,35 (m, 1H), 1,30 - 1,21 (m, 8H).	0,05
152	743,5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta	0,2

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		9,45 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,17 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,41 - 5,27 (m, 1H), 4,27 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 4H), 3,51 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,94 (q, J = 9,7 Hz, 2H), 2,80 (d, J = 11,1 Hz, 4H), 2,74 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,88 - 1,61 (m, 9H), 1,58 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,42 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,28 (s, 3H), 0,93 - 0,83 (m, 2H), 0,61 - 0,54 (m, 2H).	
153	743,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,50 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 3H), 7,64 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,84 - 4,68 (m, 4H), 4,32 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,25 - 4,12 (m, 2H), 4,07 - 3,92 (m, 1H), 3,86 - 3,71 (m, 1H), 3,71 - 3,59 (m, 1H), 3,52 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 11,9 Hz, 4H), 3,07 - 2,79 (m, 2H), 2,76 (d, J = 4,6 Hz, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,90 - 1,53 (m, 11H), 1,41 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,27 (tt, J = 4,1, 2,1 Hz, 4H).	0,1
154	771	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,36 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (ddd, J = 7,6, 5,6, 2,0 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,19 - 4,09 (m, 1H), 3,97 - 3,74 (m, 5H), 3,52 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,86 (dt, J = 26,8, 12,9 Hz, 5H), 2,76 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,45 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 2,32 (s, 3H), 1,89 - 1,55 (m, 9H), 1,41 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 8,6 Hz, 4H).	0,06
155	741,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,34 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85 - 7,80 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,9	0,06

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		Hz, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 4,33 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,19 - 4,08 (m, 1H), 3,83 (d, J = 44,5 Hz, 5H), 3,66 - 3,46 (m, 2H), 3,42 (dd, J = 17,4, 9,2 Hz, 3H), 3,09 - 2,79 (m, 5H), 2,76 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,29 - 2,05 (m, 3H), 1,99 - 1,54 (m, 10H), 1,41 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 8,9 Hz, 5H).	
156	753,6	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,34 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,86 - 7,80 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,32 (q, J = 8,3 Hz, 1H), 4,17 - 4,10 (m, 1H), 4,05 - 3,71 (m, 6H), 3,52 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,08 - 2,79 (m, 5H), 2,76 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,90 - 1,55 (m, 9H), 1,41 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 8,9 Hz, 4H).	0,06
157	735	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,98 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,17 - 5,09 (m, 2H), 4,44 - 4,36 (m, 1H), 4,12 - 3,99 (m, 3H), 3,91 - 3,52 (m, 4H), 3,18 - 2,93 (m, 6H), 2,87 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,09 - 1,83 (m, 10H), 1,71 - 1,67 (m, 3H), 0,97 - 0,92 (m, 3H).	0,2
158	765	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,45 (s, 1H), 7,83 - 7,68 (m, 3H), 7,50 - 7,34 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,03 - 4,93 (m, 1H), 4,38 - 4,26 (m, 1H), 4,09 - 3,77 (m, 4H), 3,09 - 2,95 (m, 1H), 2,93 - 2,54 (m, 11H), 2,38 (s, 3H), 2,24 - 2,11 (m, 4H), 2,04 - 1,76 (m, 7H), 1,62 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,44 - 1,26 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	0,2
159	715	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,61 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,45 - 4,43 (m, 1H), 4,13 - 4,02 (m,	0,1

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		3H), 3,94 - 3,81 (m, 3H), 3,75 -3,67 (m, 1H), 3,50 - 3,35 (m, 2H), 3,17 - 3,08 (m, 2H), 3,00 - 2,92 (m, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,98 - 1,83 (m, 6H), 1,45 - 1,35 (m, 4H), 1,30 - 1,18 (m, 6H).	
160	757	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,72 (s, 1H), 8,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,67 - 4,59 (m, 1H), 4,22 - 4,14 (m, 1H), 4,12 - 4,06 (m, 1H), 4,02 - 3,96 (m, 1H), 3,94 - 3,68 (m, 4H), 3,38 - 3,34 (m, 1H), 3,24 - 3,17 (m, 2H), 3,08 - 3,00 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,65 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,06 - 1,87 (m, 5H), 1,65 - 1,58 (m, 1H), 1,47 - 1,39 (m, 4H), 1,32 (d, J = 3,1 Hz, 6H), 1,07 (s, 6H).	0,08
161	729	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,24 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 - 7,73 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,47 - 4,37 (m, 2H), 4,21 - 3,70 (m, 7H), 2,95 - 2,65 (m, 9H), 2,39 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,95 - 1,84 (m, 2H), 1,86 - 1,79 (m, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 2H), 1,42 - 1,25 (m, 6H), 1,00 - 0,85 (s, 6H).	0,06
162	721	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,47 (s, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,25 - 5,13 (m, 2H), 4,43 - 4,34 (m, 1H), 4,11 - 3,52 (m, 8H), 3,08 - 2,78 (m, 7H), 2,39 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,10 - 1,78 (m, 8H), 1,63 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	0,1
163	764	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,22 (s, 1H), 7,93 - 7,81 (m, 3H), 7,76 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,42 - 4,29 (m, 1H) 4,09 - 3,78 (m, 5H), 2,89 (s, 3H), 2,82 - 2,57 (m, 5H), 2,55 - 2,41 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,36 - 2,29 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,93 -1,86 (m, 2H), 1,85 - 1,78 (m, 2H), 1,74 - 1,46 (m,	0,1

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		4H), 1,40 - 1,26 (m, 4H), 1,17 - 1,04 (m, 2H).	
164	751	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,82 (s, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,69 - 7,60 (m, 2H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 5,33 - 5,26 (m, 1H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 4,14 - 3,98 (m, 3H), 3,95 - 3,82 (m, 3H), 3,76 - 3,44 (ms, 3H), 3,25 - 3,10 (m, 3H), 2,95 - 2,85 (m, 5H), 2,41 (s,34H), 2,19 (s, 3H), 1,96 - 1,88 (m, 2H), 1,87 - 1,80 (m, 2H), 1,76 - 1,63 (m, 8H).	0,2
165	716	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 9,23 (s, 1H), 7,83 - 7,72 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 11,5, 1,9 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,43 - 5,31 (m, 1H), 4,43 - 4,31 (m, 1H), 4,15 - 3,96 (m, 2H), 3,90 - 3,65 (m, 4H), 3,46 - 3,32 (m, 3H), 3,17 - 3,02 (m, 2H), 3,00 - 2,80 (m, 5H), 2,43 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,09 - 1,77 (m, 6H), 1,71 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,24 (d, J = 20,9 Hz, 6H).	0,1
166	727	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,25 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,74 - 7,59 (m, 3H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,45 - 4,35 (m, 1H), 4,11 - 3,79 (m, 6H), 3,10 - 2,70 (m, 11H), 2,39 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,94 - 1,80 (m, 6H), 1,39 - 1,30 (m, 4H), 0,60 - 0,48 (m, 4H).	0,1
167	763,57	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,45 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,33 (s, 0H), 4,16 (q, J = 5,4 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 12,6 Hz, 5H), 2,98 (q, J = 9,9, 9,4 Hz, 2H), 2,92 - 2,79 (m, 2H), 2,77 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 4,82 - 0,48 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,00 - 1,80 (m, 8H), 1,75 - 1,54 (m, 5H), 1,49 - 1,33 (m, 2H), 1,31 - 1,25 (m, 4H), 1,09 - 0,96 (m, 4H).	0,1
168	737,54	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,41 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,20 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,91 (d,	0,1

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		J = 2,3 Hz, 1H), 7,86 - 7,83 (m, 1H), 7,83 - 7,81 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,19 - 4,10 (m, 1H), 3,60 - 3,34 (m, 6H), 3,00 (s, 3H), 2,92 - 2,78 (m, 2H), 2,77 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,00 - 1,79 (m, 5H), 1,67 (dd, J = 36,8, 13,3 Hz, 3H), 1,41 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,27 (dq, J = 5,6, 2,4 Hz, 5H).	
169	733,4	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 9,37 (d, J = 31,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 3H), 7,51 (dd, J = 8,0, 3,9 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,34 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 5H), 3,75 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 3,68 - 3,45 (m, 4H), 3,07 (dq, J = 18,1, 9,8, 9,3 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 5,9 Hz, 8H), 2,45 - 2,41 (m, 4H), 2,15 - 1,64 (m, 17H), 1,55 (q, J = 13,2 Hz, 2H), 0,98 (d, J = 9,2 Hz, 3H).	0,1
170	753	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,44 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 5,26 - 5,18 (m, 1H), 4,79 - 4,64 (m, 5H), 4,60 - 4,50 (m, 1H), 4,28 - 4,18 (m, 1H), 3,76 - 3,68 (m, 2H), 2,88 - 2,56 (m, 12H), 2,52 - 2,36 (m, 5H), 1,97 - 1,77 (m, 6H), 1,72 - 1,50 (m, 8H).	0,8
171	767	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 9,16 (s, 1H), 8,01 - 7,71 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,51 - 7,34 (m, 1H), 7,16 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 5,43 - 5,33 (m, 1H), 5,10 (d, J = 44,5 Hz, 1H), 5,00 - 4,88 (m, 4H), 4,66 - 4,52 m, 1H), 4,38 - 4,25 (m, 1H), 3,81 - 3,33 (m, 10H), 3,19 - 2,85 (m, 5H), 2,46 (s, 3H), 2,41 - 1,85 (m, 8H), 1,81 - 1,66 (m, 6H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H).	0,2
172	781	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,90 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,14 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,31 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 44,8 Hz, 1H), 4,99 - 4,86 (m, 4H), 4,66 - 4,52 (m, 1H), 4,40 -	0,3

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		4,30 (m, 1H), 4,13 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 3,82 - 3,66 (m, 4H), 3,58 - 3,42 (m, 3H), 3,18 - 3,05 (m, 3H), 3,00 - 2,86 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,39 - 1,84 (m, 8H), 1,72 (d, J = 6,7, 6H), 1,16 (d, J = 6,7, 6H).	
173	715,5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,74 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,26 - 7,46 (m, 7H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,78 (q, J = 7,6, 6,3 Hz, 4H), 4,59 - 3,99 (m, 3H), 3,43 (d, J = 9,1 Hz, 7H), 3,04 - 2,63 (m, 9H), 2,40 - 1,07 (m, 17H).	0,08
174	678,5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,42 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,40 - 5,28 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 1H), 3,55 - 3,42 (m, 1H), 3,39 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,99 - 2,73 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 1,76 - 1,61 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,48 - 1,33 (m, 2H), 1,30 (s, 6H), 0,90 - 0,84 (m, 2H), 0,83 - 0,77 (m, 2H).	0,09
175	638,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,36 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,19 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,14 (m, 1H), 5,28 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,15 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 3,49 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,90 (dt, J = 11,7, 8,9 Hz, 2H), 2,84 - 2,73 (m, 3H), 2,71 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,36 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 1,82 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,76 - 1,60 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,47 - 1,33 (m, 1H), 1,26 (s, 6H).	0,1
176	666,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,38 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,29 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,17 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 4,08 - 3,92 (m,	0,2

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		1H), 3,51 (h, J = 8,3 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 2,99 - 2,85 (m, 2H), 2,85 - 2,70 (m, 5H), 2,35 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 1,82 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 9H), 1,38 (q, J = 12,3 Hz, 1H), 1,26 (s, 6H), 1,07 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	
177	693,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,38 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,20 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,27 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 4,36 - 4,26 (m, 2H), 4,14 (q, J = 8,1 Hz, 2H), 4,08 - 3,95 (m, 2H), 3,50 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,05 - 2,85 (m, 2H), 2,83 - 2,69 (m, 6H), 2,39 - 2,31 (m, 3H), 1,84 (m, 5H), 1,70 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,58 (m, 7H), 1,40 (d, J = 13,0 Hz, 1H).	0,4
178	707,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,33 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,28 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,16 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 4,07 - 3,96 (m, 2H), 3,50 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,27 - 3,14 (m, 2H), 2,94 (dt, J = 27,9, 10,3 Hz, 2H), 2,85 - 2,68 (m, 4H), 2,36 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 1,85 (s, 5H), 1,57 (m, 8H), 1,41 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	0,3
179	721,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,32 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 5,39 - 5,12 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,17 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 4,09 - 3,95 (m, 3H), 3,50 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,06 - 2,86 (m, 2H), 2,78 (dd, J = 13,9, 8,4 Hz, 3H), 2,39 - 2,33 (m, 3H), 1,85 (s, 5H), 1,57 (d, J = 6,5 Hz, 8H), 1,39	1,1

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		(d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,08 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	
180	753	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,46 (s, 1H), 8,08 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 5,26 - 5,20 (m, 1H), 4,21 - 4,13 (m, 2H), 4,07 - 3,97 (m, 2H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 1H), 2,79 - 2,36 (m, 9H), 2,18 (s, 3H), 1,92 - 1,41 (m, 15H), 1,23 (d, J = 6,8, 6H).	0,2
181	718	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 9,18 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 4H), 7,34 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 5,42 - 5,30 (m, 1H), 4,33 - 4,217 (m, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 2H), 3,94 - 3,79 (m, 3H), 3,76 - 3,69 (m, 1H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 3,14 - 2,96 (m, 3H), 2,93 - 2,80 (m, 5H), 2,50 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,05 - 1,75 (m, 12H), 1,25 (d, J = 24,0 Hz, 6H).	0,2
182	642	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,52 (s, 1H), 8,23 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,12 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 5,73 - 5,63 (m, 1H), 4,64 - 4,46 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,48 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,79 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 1,47 (d, J = 20,6 Hz, 6H), 1,35 - 1,11 (m, 8H), 0,92 - 0,83 (m, 2H).;1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 8,50 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,93 - 7,76 (m, 3H), 7,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 1H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,27 - 5,17 (m, 1H), 4,37 - 7,27 (m, 1H), 3,28 - 3,25 (m, 1H) 2,77 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 2,56 - 2,50 (m, 2H), 2,43 - 2,36 (m, 2H), 2,32 - 2,19 (m, 4H), 1,60 - 1,50 (m, 10H), 1,45 - 1,36 (m, 2H), 1,22 (s, 6H).	0,2

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
183	618,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,06 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,89 - 7,82 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,46 - 4,37 (m, 1H), 3,29 - 3,17 (m, 2H), 3,02 - 2,94 (m, 2H), 2,94 - 2,86 (m, 2H), 2,77 - 2,70 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,87 - 1,79 (m, 3H), 1,74 - 1,63 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,32 (s, 7H), 1,30 - 1,22 (m, 5H).	0,05
184	612,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,29 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,07 - 8,00 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77 (q, J = 2,8, 2,3 Hz, 3H), 7,68 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,43 - 4,30 (m, 1H), 4,21 - 4,11 (m, 1H), 3,40 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 8,1 Hz, 4H), 2,87 - 2,73 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,88 - 1,51 (m, 6H), 1,41 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 1,31 - 1,23 (m, 4H).	0,9
185	747,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,13 (bs, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,76 - 8,58 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,38 - 5,15 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,93 (m, 4H), 2,70 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,76 - 1,38 (m, 13H), 1,31 (s, 6H), 1,15 - 1,05 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,1
186	729,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,09 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,73 - 8,60 (m, 3H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,37 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,32 - 5,17 (m, 1H), 4,49 (d, J = 52 Hz, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,94 (m, 4H), 2,76 - 2,59 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (m, 13H), 1,31 (m, 6H), 0,86 (m, 4H).	,07
187	791,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,54 (bs, 1H), 8,97 (s, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,42 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,06 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,72 - 2,05 (m, 8H), 1,62 - 1,52 (m, 9H), 1,30 (s, 6H), 1,08 (m, 2H),	0,2

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		0,92 - 0,60 (m, 7H).	
188	777,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,19 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,42 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,1 Hz, 1H), 5,38 - 5,20 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,28 (m, 3H), 3,04 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,63 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,60 (m, 8H), 1,45 - 1,19 (m, 12H), 1,07 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,4
189	775,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,09 (m, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,85 - 3,67 (m, 4H), 3,58 - 3,43 (m, 3H), 3,33 - 3,10 (m, 3H), 3,02 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,70 - 1,61 (m, 4H), 1,60 (m, 6H), 1,31 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,2
190	775,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,54 (bs, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,47 - 4,28 (m, 4H), 3,85 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,79 - 2,59 (m, 2H), 2,34 - 2,23 (m, 4H), 2,03 (m, 1H), 1,89 - 1,68 (m, 3H), 1,62 (m, 9H), 1,31 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,07
191	775,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,54 (bs, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,47 - 4,28 (m, 4H), 3,85 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,79 - 2,59 (m, 2H), 2,34 - 2,23 (m, 4H), 2,03 (m, 1H), 1,89 - 1,68 (m, 3H), 1,62 (m, 9H), 1,31 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,09
192	775,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,54 (bs, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,47 - 4,28 (m, 4H), 3,85 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,10	0,1

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		(m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,79 - 2,59 (m, 2H), 2,34 - 2,23 (m, 4H), 2,03 (m, 1H), 1,89 - 1,68 (m, 3H), 1,62 (m, 9H), 1,31 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	
193	775,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,78 (m, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,42 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,06 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,27 - 3,12 (m, 2H), 3,01 - 2,89 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,65 - 1,50 (m, 9H), 1,31 (s, 6H), 1,11 - 1,04 (m, 2H), 0,96 - 0,86 (m, 3H), 0,84 - 0,70 (m, 3H).	0,2
194	773,5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,03 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,69 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,06 (t, J = 56,8 Hz, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,31 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,90 (m, 3H), 1,65 - 1,47 (m, 7H), 1,31 (m, 7H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 3H), 0,63 (m, 1H), 0,55 - 0,40 (m, 3H).	0,06
195	765,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,14 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,02 (t, J = 56,9 Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,91 (s, 4H), 2,59 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,83 - 1,36 (m, 15H), 1,31 (s, 6H), 1,07 (m, 2H), 0,89 (m, 2H).	0,07
196	765,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,46 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,70 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,34 - 5,26 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,59 - 3,43 (m, 1H), 3,43 - 3,18 (m, 2H), 3,15 - 2,86 (m, 3H), 2,76 - 2,60 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,05 (m, 14H), 1,31 (s, 6H), 1,12 - 1,02 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,1
197	765	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,54 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,81 - 8,49 (m, 3H),	0,1

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		8,04 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,39 - 5,14 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,40 - 2,98 (m, 7H), 2,71 (m, 2H), 2,38 - 1,84 (m, 7H), 1,65 - 1,43 (m, 9H), 1,30 (s, 6H), 1,00 (m, 4H).	
198	783,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,61 (bs, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,80 - 8,62 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,5, 2,2 Hz, 1H), 6,04 (t, J = 56,7 Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,93 - 3,76 (m, 3H), 3,39 - 3,19 (m, 4H), 2,99 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,71 - 1,49 (m, 10H), 1,31 (s, 6H), 1,21 - 1,03 (m, 2H), 1,03 - 0,88 (m, 2H).	0,01
199	769,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,93 (bs, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,72 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 6,05 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,18 – 3,00 (m, 4H), 2,64 (m, 2H), 1,62 – 1,54 (m, 9H), 1,31 (s, 6H), 1,12 – 1,08 (m, 2H), 0,96 – 0,91 (m, 2H).	0,1
200	771,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,18 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,69 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,54 (dd, J = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 6,05 (t, J = 56,7 Hz, 1H), 5,52 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,97 - 3,68 (m, 2H), 3,67 - 3,38 (m, 2H), 3,28 - 3,15 (m, 2H), 2,47 - 2,34 (m, 3H), 2,34 - 1,95 (m, 1H), 1,66 (m, 3H), 1,59 (s, 6H), 1,31 (s, 6H), 1,12 - 1,07 (m, 2H), 0,96 - 0,90 (m, 2H).	0,1
201	785,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,49 (m, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,73 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 6,05 (t, J = 56,8 Hz, 1H), 5,32 - 5,11 (m, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,57 - 3,17 (m, 3H), 3,15 - 2,94 (m, 3H), 2,74 - 2,57 (m, 2H), 2,05 - 1,64 (m, 4H), 1,59 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,54 (s, 3H), 1,32 (s, 6H), 1,12 - 1,08 (m, 2H), 0,96 - 0,91	0,2

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		(m, 2H).	
202	749,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,05 (m, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,63 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,36 - 5,16 (m, 1H), 4,44 - 4,17 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,94 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,67 - 1,24 (m, 19H), 1,08 (m, 2H), 0,92 (m, 2H).	0,1
203	793,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,14 (m, 2H), 8,95 (s, 1H), 8,76 - 8,62 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,69 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 6,04 (t, J = 56,7 Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,41 - 3,23 (m, 2H), 3,14 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,84 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,00 - 1,77 (m, 3H), 1,59 - 1,52 (m, 10H), 1,31 (s, 6H), 1,17 - 1,03 (m, 2H), 0,95 (m, 3H), 0,65 - 0,57 (m, 1H), 0,49 (m, 3H).	0,07
204	785,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,40 (s, 1H), 9,20 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,78 - 8,44 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,01 - 2,74 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 1,97 - 1,20 (m, 23H), 1,14 (m, 2H).	0,2
205	779,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,15 (m, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 1H), 6,05 (t, J = 56,3 Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,63 - 4,52 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,33 (m, 4H), 3,07 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,88 - 1,24 (m, 18H), 1,10 (m, 2H), 0,94 (m, 2H).	0,1
206	771,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,17 (bs, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,19 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,09 (t, J = 57,2 Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,98 - 3,88 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,02 - 2,84 (m, 4H), 2,70 - 2,61 (m, 2H), 2,35 (m, 3H), 1,85 - 1,35 (m, 21H), 1,07 (m, 2H),	0,07

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		0,92 (m, 2H).	
207	767,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,14 (m, 2H), 8,89 (s, 1H), 8,63(m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 5,98 (t, J = 56,8 Hz, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,96 - 2,77 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 1,78 – 1,45 (m, 15H), 1,24 (s, 6H), 1,04 (m, 2H), 0,87 (m, 2H).	0,08
208	763,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,61 (bs, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,69 - 8,63 (m, 3H), 8,03 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 56,4 Hz, 1H), 5,35 - 5,21 (m, 1H), 4,40 - 4,22 (m, 1H), 3,30 (m, 8H), 2,99 (m, 2H), 2,74 (m, 5H), 2,31 (m, 3H), 2,16 - 1,94 (m, 2H), 1,66 - 1,50 (m, 8H), 1,31 (m, 4H), 1,08 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,09
209	759,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,25 (bs, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,74 - 8,64 (m, 3H), 8,05 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,44 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,1 Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,77 - 3,49 (m, 2H), 3,32 (m, 4H), 3,21 - 2,93 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,29 (m, 5H), 1,95 (m, 11H), 1,30 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,08
210	809,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,14 (m, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,77 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 6,04 (t, J = 56,8 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,08 - 2,84 (m, 4H), 2,71 - 2,59 (m, 2H), 1,84 - 1,43 (m, 20H), 1,18 - 1,03 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,08
211	749	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,15 (bs, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,73 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,47 (d, J = 49,0 Hz, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,81 - 1,38 (m, 13H), 1,31 (s, 6H), 0,95 - 0,75 (m, 4H).	0,1
212	757,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,79	0,3

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		(bs, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,10 (t, J = 57,3 Hz, 1H), 5,38 - 5,26 (m, 1H), 4,70 - 4,57 (m, 1H), 4,49 - 4,43 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,52 - 3,37 (m, 1H), 2,46 - 2,33 (m, 5H), 2,15 (m, 2H), 2,10 - 1,99 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,61 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,31 (s, 6H), 1,09 - 1,04 (m, 2H), 0,95 - 0,90 (m, 2H).	
213	743,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,98 (m, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 6,10 (t, J = 57,3 Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,96 (m, 3H), 2,87 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,91 - 1,80 (m, 4H), 1,69 (m, 3H), 1,59 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,50 - 1,39 (m, 1H), 1,31 (s, 6H), 1,16 (m, 3H), 1,07 (m, 2H), 0,92 (m, 2H).	0,3
214	733,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,23 (bs, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,08 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,34 - 3,13 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,37 - 2,27 (m, 5H), 1,88 (m, 2H), 1,80 - 1,65 (m, 3H), 1,58 - 1,50 (m, 9H), 1,48 - 1,39 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,28 (m, 1H), 1,07 (m, 2H), 0,92 (m, 2H).	0,1
215	731,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,12 (bs, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,00 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 6,10 (t, J = 57,4 Hz, 1H), 5,39 - 5,27 (m, 1H), 4,44 - 4,31 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,28 - 3,23 (m, 1H), 3,16 - 3,00 (m, 5H), 2,69 - 2,59 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,64 - 1,54 (m, 9H), 1,30 (s, 6H), 1,10 - 1,05 (m, 2H), 0,95 - 0,90 (m, 2H).	0,1
216	729,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,12 (bs, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,00 (d,	0,1

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		J = 2,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 1H), 7,19 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 6,09 (t, J = 57,8 Hz, 1H), 5,34 - 5,25 (m, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,00 - 2,87 (m, 4H), 2,73 - 2,62 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,75 - 1,63 (m, 3H), 1,62 - 1,04 (m, 16H), 1,09 - 1,04 (m, 2H), 0,94 - 0,89 (m, 2H).	
217	721,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,13 (m, 1H), 8,80 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,76 - 8,64 (m, 3H), 8,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,39 - 5,29 (m, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,93 (m, 4H), 2,69 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,59 (m, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,44 (m, 1H), 1,30 (m, 5H).	0,06
218	715,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,16 - 9,11 (m, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,11 - 8,01 (m, 2H), 7,77 - 7,63 (m, 3H), 7,49 (m, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 6,10 (t, J = 57,5 Hz, 1H), 5,37 - 5,26 (m, 1H), 4,32 - 4,21 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,96 - 2,84 (m, 4H), 2,58 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,73 - 1,62 (m, 3H), 1,60 (m, 6H), 1,50 (s, 3H), 1,45 - 1,37 (m, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,12 - 1,07 (m, 2H), 0,95 - 0,90 (m, 2H).	0,06
219	715,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,22 (bs, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,67 - 7,53 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,17 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 6,11 (t, J = 57,3 Hz, 1H), 5,32 - 5,22 (m, 1H), 4,10 - 4,03 (m, 1H), 3,34 - 3,14 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,37 - 2,27 (m, 5H), 1,88 (m, 2H), 1,80 - 1,65 (m, 3H), 1,58 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,50 (s, 3H), 1,48 - 1,39 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,28 (m, 1H), 1,07 (m, 2H), 0,92 (m, 2H).	0,2

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
220	699,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,16 - 9,03 (m, 1H), 8,76 - 8,56 (m, 3H), 8,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,35 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,93 (m, 5H), 2,83 - 2,65 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,85 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,64 - 1,30 (m, 15H), 1,12 (m, 6H).	0,09
221	697,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,12 (s, 1H), 8,75 - 8,59 (m, 2H), 8,44 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,34 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,39 - 5,15 (m, 1H), 4,46 - 4,20 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,93 (m, 4H), 2,82 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,62 - 1,40 (m, 9H), 1,31 (m, 5H), 0,67 (m, 2H), 0,58 - 0,43 (m, 2H).	0,07
222	685,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,21 (s, 1H), 8,71 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 8,40 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,30 (m, 1H), 3,31 - 3,10 (m, 4H), 2,93 (m, 4H), 2,69 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,70 (m, 3H), 1,64 - 1,58 (m, 5H), 1,52 (m, 2H), 1,42 (m, 1H), 1,30 (m, 5H), 1,08 (m, 3H).	0,06
223	653,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,30 (m, 1H), 8,78 (dd, J = 12,6, 2,4 Hz, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,52 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,11 - 8,01 (m, 2H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 5,40 - 5,28 (m, 1H), 4,32 - 4,19 (m, 1H), 3,35 - 3,22 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,96 - 2,83 (m, 4H), 2,60 - 2,51 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,71 - 1,42 (m, 14H), 1,29 (s, 6H), 1,11 (m, 3H).	0,2
224	775,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,23 (bs, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,67 (m, 3H), 8,04 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,39 – 4,26 (m, 1H), 4,04 (m, 4H), 3,80 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,54 – 3,40 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,17 – 1,24 (m, 18H), 1,08 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,06
225	779,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,17 -	0,08

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		9,11 (m, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,04 (t, J = 56,6 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,65 (m, 3H), 2,25 (s, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,64 - 1,51 (m, 6H), 1,44 - 1,10 (m, 11H), 0,93 (m, 2H), 0,78 (m, 1H), 0,62 (m, 1H).	
226	781,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,98 (s, 1H), 8,78 - 8,59 (m, 3H), 8,50 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,23 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,79 - 1,55 (m, 14H), 1,52 - 1,40 (m, 1H), 1,32 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,1
227	761,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,13 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,48 (d, J = 52 Hz, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,10 - 2,95 (m, 2H), 2,95 - 2,79 (m, 2H), 2,73 - 2,57 (m, 2H), 2,35 - 2,16 (m, 1H), 2,04 - 1,90 (m, 1H), 1,66 - 1,50 (m, 6H), 1,44 (s, 3H), 1,34 - 1,29 (m, 6H), 1,22 (m, 1H), 1,15 - 1,04 (m, 1H), 0,91 (m, 2H), 0,88 - 0,70 (m, 3H), 0,63 (m, 1H).	0,1
228	775,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,09 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,69 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 56,9 Hz, 1H), 5,38 - 5,15 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,49 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,27 - 3,10 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,02 (m, 4H), 1,62 (m, 11H), 1,32 (s, 6H), 1,07 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,3
229	761,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,11 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,36 - 5,13 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,95 (m. 2H), 2,81 - 2,70	0,08

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		(m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,61 - 1,55 (m, 6H), 1,53 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,92 (m, 2H).	
230	773,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,98 (s, 1H), 8,78 - 8,59 (m, 3H), 8,50 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,23 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,79 (s, 4H), 1,70 (m, 1H), 1,65 - 1,55 (m, 9H), 1,52 - 1,40 (m, 1H), 1,32 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,1
231	759,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,24 - 9,08 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,03 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,36 - 5,22 (m, 1H), 4,37 - 4,18 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,67 (m, 3H), 2,29 (s, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,59 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,44 (s, 3H), 1,31 – 1,24 (m, 7H), 1,09 (m, 3H), 0,93 (m, 3H), 0,78 (m, 1H), 0,61 (m, 1H).	0,1
232	759,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,24 – 9,08 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,03 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,36 – 5,22 (m, 1H), 4,37 – 4,18 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,67 (m, 3H), 2,29 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,59 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,44 (s, 3H), 1,31 – 1,24 (m, 7H), 1,09 (m, 3H), 0,93 (m, 2H), 0,78 (m, 1H), 0,61 (m, 1H).	0,09
233	759,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,24 – 9,08 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,03 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,36 – 5,22 (m, 1H), 4,37 – 4,18 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,67 (m, 3H), 2,29 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,59 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,44 (s, 3H), 1,31 – 1,24 (m, 7H), 1,09 (m, 3H), 0,93 (m, 2H), 0,78 (m, 1H), 0,61 (m, 1H).	0,08
234	765,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,58 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,69 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,11 (s, 1H),	0,3

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		7,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 6,05 (t, J = 56,8 Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 2,43 - 2,35 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,59 (m, 7H), 1,31 (s, 6H), 1,13 - 1,05 (m, 2H), 0,97 - 0,87 (m, 2H), 0,76 (m, 1H), 0,65 (m, 1H).	
235	728,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,17 (m, 1H), 8,84 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 7,9, 2,3 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 12,1, 2,3 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,38 - 4,19 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,94 (m, 4H), 2,64 (m, 2H), 2,34 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,78 - 1,64 (m, 3H), 1,59 (m, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,29 (s, 6H), 1,07 (m, 2H), 0,87 (m, 2H).	0,1
236	746,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,13 (s, 1H), 8,95 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,67 (s, 2H), 7,93 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,46 - 7,34 (m, 4H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,22 (d, J = 11,8 Hz, 3H), 2,93 (m, 5H), 2,68 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,84 (d, J = 13,3 Hz, 3H), 1,78 - 1,36 (m, 14H), 1,29 (m, 7H), 1,07 (m, 3H), 0,89 (m, 3H).	0,07
237	732,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,15 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,66 (d, J = 26,4 Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,39 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 6,06 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,37 - 5,19 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,23 - 3,06 (m, 4H), 3,00 - 2,79 (m, 3H), 2,27 (d, J = 9,2 Hz, 6H), 1,94 - 1,35 (m, 17H), 1,26 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,89 (m, 3H).	0,3
238	714,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,04 (bs, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,64 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,08 (t, J = 57,3 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,17 (m, 3H), 2,89 (m, 5H), 1,85 (m, 3H), 1,80 - 1,63 (m, 2H), 1,63 - 1,55 (m, 6H), 1,47 (m, 4H),	0,02

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		1,28 (s, 6H), 1,10 (m, 2H), 0,91 (m, 2H).	
239	684,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,06 (m, 1H), 8,61 (s, 2H), 8,37 (m, 1H), 7,92 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,33 (m, 3H), 5,26 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,30 - 3,15 (m, 4H), 3,05 - 2,84 (m, 4H), 2,68 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,69 - 1,42 (m, 13H), 1,29 (s, 6H), 1,06 (m, 3H).	0,04
240	652,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,12 (bs, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (m, 3H), 5,31 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,28 (m, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,97 - 2,80 (m, 5H), 1,84 (m, 2H), 1,78 - 1,63 (m, 2H), 1,62 - 1,54 (m, 5H), 1,47 (m, 4H), 1,28 (s, 6H), 1,10 (m, 4H).	0,09
241	766,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,12 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 3), 6,02 (t, J = 56,8 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 - 1,51 (m, 13H), 1,30 (s, 6H), 1,10 (m, J = 6,3 Hz, 2H), 0,90 (m, 2H).	0,1
242	733,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,20 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,73 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,08 (t, J = 57,1 Hz, 1H), 5,31 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,93 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 2,53 – 2,44 (m, 2H), 1,85 - 1,19 (m, 18H), 1,11 (m, 2H), 0,94 (m, 2H).	0,07
243	732,4	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,22 – 9,06 (m, 2H), 8,06 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77 - 7,46 (m, 3H), 7,40 (dd, J = 7,8, 2,4 Hz, 1H), 5,96 (t, J = 57,3 Hz, 1H), 5,41 (m, 1H), 4,49 - 4,35 (m, 1H), 3,38 (m, 3H), 3,04 (m, 5H), 2,74 (m, 2H), 2,06 (m, 3H), 1,94 - 1,69 (m, 10H), 1,66 - 1,49 (m, 4H), 1,49 - 1,35 (m, 9H), 1,18 (m, 2H), 0,98 (m, 3H).	0,05

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
244	752,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,46 - 9,26 (m, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,95 - 8,86 (m, 1H), 8,73 - 8,61 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,02 (t, J = 56,7 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,54 - 3,34 (m, 3H), 3,04 - 2,92 (m, 2H), 2,89 – 2,72 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,78 – 1,53 (m, 9H), 1,49 - 1,36 (m, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,13 – 1,06 (m, 2H), 0,95 – 0,86 (m, 2H).	0,05
245	753,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,37 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,72 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 6,04 (t, J = 56,7 Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,32 – 4,15 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,00 - 2,89 (m, 2H), 2,89 - 2,76 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,76 - 1,54 (m, 9H), 1,50 – 1,36 (m, 1H), 1,30 (s, 6H), 1,14 – 1,06 (m, 2H), 0,97 – 0,87 (m, 2H).	0,1
246	733,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,43 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,40 – 4,05 (m, 1H), 3,45 (m, 3H), 2,88 (m, 6H), 2,30 (m, 3H), 2,00 – 1,52 (m, 12H), 1,30 (m, 7H), 1,12 – 0,85 (m, 4H).	0,04
247	719,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,87 (s, 1H), 8,61 (m, 2H), 8,56 (m, 1H), 8,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,45 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 1,58 (m, 14H), 1,28 (s, 6H), 1,18 (s, 3H), 1,09 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	0,05
248	755,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,01 (m, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,66 – 8,55 (m, 2H), 8,14 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 6,13 (tt, J = 55,6, 3,8 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,45 (m, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,58 (m, 14H), 1,28 (s, 6H), 1,18 (s, 3H).	0,05
249	763,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,08 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,73 (d,	0,04

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		J = 1,7 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,47 (d, J = 49,0 Hz, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,77 – 2,68 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,54 (s, 3H), 1,31 (s, 6H), 0,91 (m, 2H), 0,85 (m, 2H).	
250	741,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,19 (s, 1H), 9,02 (m, 2H), 8,85 - 8,58 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 6,39 - 5,91 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,03 - 2,80 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 1,65 - 1,49 (m, 8H), 1,49 - 1,36 (m, 3H), 1,31 (m, 5H).	0,1
251	717,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,87 (s, 1H), 8,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,29 – 3,17 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 2,12 – 2,01 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,58 (m, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,16 – 0,93 (m, 8H), 0,45 (m, 1H), 0,26 (m, 1H).	0,04
252	717,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,87 (s, 1H), 8,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,29 – 3,17 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 2,12 – 2,01 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,58 (m, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,16 – 0,93 (m, 8H), 0,45 (m, 1H), 0,26 (m, 1H).	0,05
253	717,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,87 (s, 1H), 8,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,29 – 3,17 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 2,12 – 2,01 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,58 (m, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,16 – 0,93 (m, 8H), 0,45 (m, 1H), 0,26 (m, 1H).	0,05

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
254	731,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,87 (s, 1H), 8,63 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,10 – 3,93 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,22 – 2,12 (m, 2H), 2,07 (m, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,58 (m, 6H), 1,33 – 1,19 (m, 6H), 1,17 – 0,93 (m, 11H), 0,44 (m, 1H), 0,26 (m, 1H).	0,05
255	715,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,17 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,04 - 2,82 (m, 4H), 2,79 (m, 2H), 2,72 - 2,49 (m, 3H), 2,27 (m, 3H), 2,25 - 2,18 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,59 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,40 (s, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,25 - 1,18 (m, 1H), 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,81 - 0,73 (m, 1H), 0,66 - 0,54 (m, 1H).	0,1
256	753,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 8,98 (s, 1H), 8,78 - 8,59 (m, 3H), 8,50 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,28 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,23 (t, J = 11,5 Hz, 4H), 3,10 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,79 (s, 4H), 1,70 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,65 - 1,55 (m, 9H), 1,52 - 1,40 (m, 1H), 1,32 (s, 6H), 1,08 (s, 2H), 0,93 (s, 2H).	0,05
257	761,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,24 – 9,08 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,03 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,07 – 5,22 (m, 2H), 4,37 – 4,18 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,67 (m, 3H), 2,29 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,59 (m, 7H), 1,44 (m, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,24 (m, 2H), 1,09 (m, 3H), 0,93 - 0,78 (m, 4H), 0,61 (m, 1H).	0,1
258	761,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,24 – 9,08 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,03 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41	0,09

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		(d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,07 – 5,22 (m, 2H), 4,37 – 4,18 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,67 (m, 3H), 2,29 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,59 (m, 7H), 1,44 (m, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,24 (m, 2H), 1,09 (m, 3H), 0,93 - 0,78 (m, 4H), 0,61 (m, 1H).	
259	761,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,24 – 9,08 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,03 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,07 – 5,22 (m, 2H), 4,37 – 4,18 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,67 (m, 3H), 2,29 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,59 (m, 7H), 1,44 (m, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,24 (m, 2H), 1,09 (m, 3H), 0,93 - 0,78 (m, 4H), 0,61 (m, 1H).	0,09
260	779,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,17 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,04 (t, J = 56,6 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,65 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,64 – 1,51 (m, 6H), 1,44 (m, 2H), 1,31 (m, 5H), 1,24 (m, 1H), 1,10 (m, 3H), 0,93 (m, 2H), 0,78 (m, 1H), 0,62 (m, 1H).	0,08
261	779,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,17 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,04 (t, J = 56,6 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,65 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,64 – 1,51 (m, 6H), 1,44 (m, 2H), 1,31 (m, 5H), 1,24 (m, 1H), 1,10 (m, 3H), 0,93 (m, 2H), 0,78 (m, 1H), 0,62 (m, 1H).	0,09
262	779,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,17 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,04 (t, J = 56,6 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,65 (m, 3H), 2,25	0,1

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		(m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,64 – 1,51 (m, 6H), 1,44 (m, 2H), 1,31 (m, 5H), 1,24 (m, 1H), 1,10 (m, 3H), 0,93 (m, 2H), 0,78 (m, 1H), 0,62 (m, 1H).	
263	779,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,07 (bs, 1H), 9,18 (m, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,75 - 8,62 (m, 2H), 8,15 - 8,04 (m, 2H), 7,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 6,05 (t, J = 56,9 Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,27 - 3,07 (m, 4H), 2,72 (m, 1H), 1,92 - 1,68 (m, 5H), 1,69 - 1,53 (m, 9H), 1,43 (m, 1H), 1,32 (d, J = 5,8 Hz, 6H), 1,10 (m, 2H), 0,94 (m, 3H).	0,05
264	763,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,21 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,74 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,08 (t, J = 57,1 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,98 - 2,85 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 2,34 (m, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,75 - 1,62 (m, 3H), 1,59 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,49 - 1,39 (m, 1H), 1,31 (s, 6H), 1,10 - 1,05 (m, 2H), 0,95 - 0,89 (m, 2H).	0,2
265	717,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,07 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,73 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,22 (s, 1H), 3,03 - 2,86 (m, 4H), 2,81 (m, 1H), 2,73 - 2,60 (m, 1H), 1,86 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,58 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,52 (s, 3H), 1,43 (m, 1H), 1,31 (s, 6H), 0,69 (m, 2H), 0,55 - 0,41 (m, 2H).	0,06
266	702,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,03 (s, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,42 - 8,38 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 2H), 7,45 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 6,09 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,65 - 3,54 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,92 (m, 4H), 2,71 - 2,58 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,29 (s, 6H).	0,06
267	719,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,16	0,1

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		(s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,74 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,11 - 3,88 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,94 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,70 (m, 3H), 1,59 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,52 (s, 3H), 1,43 (m, 1H), 1,31 (s, 6H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	
268	720,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,10 (s, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,67 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 3H), 6,11 (m, 1H), 5,34 - 5,23 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,72 - 3,55 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,93 (m, 4H), 2,66 (m, 2H), 2,30 (m, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,74 - 1,36 (m, 13H), 1,29 (s, 6H).	0,03
269	739,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,04 (s, 1H), 8,82 - 8,70 (m, 2H), 8,64 (s, 1H), 7,77 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,36 - 5,82 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,81 - 3,55 (m, 1H), 3,24 - 3,10 (m, 2H), 2,90 (m, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,38 - 2,19 (m, 3H), 1,93 - 1,81 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,48 (s, 3H), 1,41 (m, 1H), 1,31 (s, 6H).	0,07
270	749,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,53 (m, 1H), 7,84 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 5,33 - 5,22 (m, 1H), 4,31 - 4,18 (m, 1H), 3,40 - 3,17 (m, 4H), 3,11 (m, 1H), 3,04 - 2,90 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,58 - 2,51 (m, 1H), 2,49 - 2,44 (m, 1H), 1,99 - 1,78 (m, 3H), 1,62 - 1,54 (m, 8H), 1,50 (s, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,16 - 1,02 (m, 3H), 0,95 (m, 1H), 0,65 - 0,58 (m, 1H), 0,55 - 0,40 (m, 3H).	0,1
271	703,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,06 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 7,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,22 (m, 4H), 2,98 - 2,81 (m, 4H), 2,71 - 2,57 (m, 2H), 2,27 (m, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,68 (s, 3H),	0,06

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,48 (s, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	
272	759,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,07 (s, 1H), 9,04 - 8,91 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 7,84 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 6,10 (tt, J = 55,5, 3,6 Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,91 (m, 4H), 1,84 (m, 2H), 1,66 (m, 4H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,48 (m, 4H), 1,31 (s, 6H).	0,09
273	723,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,19 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,54 (m, 1H), 7,84 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,32 - 3,10 (m, 4H), 3,10 - 2,83 (m, 4H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,58 (m, 7H), 1,49 (m, 4H), 1,31 (s, 6H), 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	0,07
274	725,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,28 (m, 1H), 8,90 (m, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 6,15 (tt, J = 55,7, 3,8 Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,99 - 2,83 (m, 4H), 2,64 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,75 - 1,65 (m, 3H), 1,60 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,50 (s, 3H), 1,45 - 1,36 (m, 1H), 1,30 (s, 6H).	0,04
275	738,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,05 – 8,92 (m, 3H), 8,66 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 2H), 7,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,11 (tt, J = 55,6, 3,7 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,05 – 2,82 (m, 5H), 2,75 – 2,61 (m, 2H), 1,84 (m, 3H), 1,77 – 1,35 (m, 14H).	0,06
276	666,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,03 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 7,47 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,92 (m, 4H), 2,70 - 2,59 (m, 4H), 2,35 (m, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,69 (t, J = 14,5	0,06

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		Hz, 3H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,29 (s, 6H), 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	
277	765,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,05 (s, 1H), 8,81 - 8,73 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 7,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 6,10 (tt, J = 55,8, 3,7 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,39 - 3,21 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,53 (m, 5H), 2,28 (m, 3H), 1,87 (m, 3H), 1,58 (m, 6H), 1,48 (s, 3H), 1,31 (d, J = 1,2 Hz, 6H), 0,95 (m, 1H), 0,61 (m, 1H), 0,54 - 0,36 (m, 3H).	0,07
278	689,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,24 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,35 - 4,28 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 1,60 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,50 (s, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	0,2
279	729,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,08 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 7,76 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,38 - 3,14 (m, 3H), 3,13 - 3,04 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,28 (m, 3H), 1,99 - 1,77 (m, 4H), 1,59 - 1,56 (m, 6H), 1,49 (s, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,65 - 0,58 (m, 1H), 0,52 - 0,38 (m, 3H).	0,1
280	751,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,20 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 6,05 (t, J = 56,7 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,77 - 1,64 (m, 4H), 1,60 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,50 (s, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,11 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).	0,05
281	691,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,04 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,74 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,50 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,40 - 4,22 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,95	0,07

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		(m, 4H), 2,75 (m, 3H), 2,72 - 2,59 (m, 1H), 2,41 - 2,28 (m, 1H), 1,94 - 1,76 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,52 (m, 4H), 1,31 (s, 6H).	
282	767,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,13 (m, 1H), 9,02 (m, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,73 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 6,13 (tt, J = 55,6, 3,7 Hz, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,39 - 3,24 (m, 2H), 3,19 - 3,10 (m, 1H), 3,03 - 2,92 (m, 1H), 2,87 - 2,79 (m, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 2H), 2,53 - 2,45 (m, 1H), 1,98 - 1,77 (m, 3H), 1,59 (m, 6H), 1,52 (s, 3H), 1,31 (s, 6H), 0,96 (m, 1H), 0,66 - 0,59 (m, 1H), 0,54 - 0,40 (m, 3H).	0,1
283	731,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,10 (m, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,74 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,39 - 3,20 (m, 4H), 3,19 - 3,10 (m, 1H), 3,04 - 2,92 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 1,98 - 1,80 (m, 3H), 1,58 (m, 6H), 1,52 (s, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,09 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,99 - 0,91 (m, 1H), 0,66 - 0,59 (m, 1H), 0,54 - 0,41 (m, 3H).	0,09
284	747,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,00 (s, 1H), 8,80 (m, 1H), 8,76 - 8,67 (m, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,69 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,33 - 5,94 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,40 - 4,16 (m, 1H), 3,76 - 3,57 (m, 1H), 3,22 - 3,07 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,72 - 2,59 (m, 2H), 2,32 (m, 3H), 1,90 (m, 4H), 1,70 - 1,40 (m, 10H), 1,31 (s, 6H), 0,96 (m, 1H), 0,62 (m, 2H), 0,58 - 0,40 (m, 2H).	0,1
285	711,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,27 – 9,06 (m, 1H), 8,86 – 8,64 (m, 3H), 8,39 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,43 – 3,19 (m, 4H), 3,15 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,30 (m, 3H), 1,99 – 1,79	0,1

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		(m, 3H), 1,67 – 1,41 (m, 9H), 1,31 (s, 6H), 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,96 (m, 1H), 0,62 (m, 1H), 0,54 – 0,33 (m, 2H).	
286	705,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,12 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,74 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,10 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,34 - 3,14 (m, 4H), 2,95 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (t, J = 13,8 Hz, 3H), 1,64 - 1,38 (m, 9H), 1,30 (m, 5H), 1,09 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	0,1
287	740,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,13 (s, 1H), 9,00 (m, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,43 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,11 (tt, J = 55,6, 3,7 Hz, 1H), 5,31 - 5,20 (m, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,06 - 2,82 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 1,85 (m, 3H), 1,69 (m, 3H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,29 (s, 6H).	0,08
288	704,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,12 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,44 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,23 (m, 4H), 3,06 - 2,83 (m, 5H), 2,64 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,52 (s, 3H), 1,29 (s, 6H), 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	0,08
289	722,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,13 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 8,90 (m, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,56 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,09 (tt, J = 55,8, 3,8 Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,03 - 2,83 (m, 5H), 2,62 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,52 (s, 3H), 1,29 (s, 6H).	0,07
290	686,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,15 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,46 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,53 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,5 Hz, 1H),	0,07

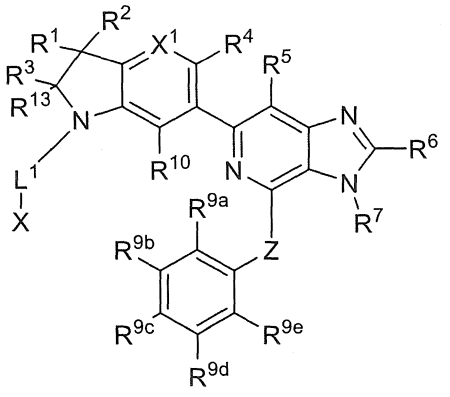
Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,29 - 3,17 (m, 4H), 2,93 (m, 5H), 2,63 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,68 (m, 3H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,53 (s, 3H), 1,29 (s, 6H), 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	
291	785,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,15 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,00 (t, J = 56,7 Hz, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,92 (m, 4H), 2,60 - 2,53 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,75 - 1,63 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,48 (s, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,09 (m, 2H), 0,91 (m, 2H).	0,08
292	748,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,06 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,44 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 3,23 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,94 (m, 5H), 2,65 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,57 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,30 (s, 6H), 0,97 - 0,74 (m, 4H).	0,07
293	730,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,11 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,70 - 8,59 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,52 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,47 (d, J = 49,1 Hz, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,93 (m, 5H), 2,63 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,53 (s, 3H), 1,43 (m, 1H), 1,29 (s, 6H), 0,89 (m, 2H), 0,80 (m, 2H).	0,05
294	748,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,07 (m, 2H), 8,69 - 8,58 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,54 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,04 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,32 - 5,19 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,22 (m, 3H), 2,93 (m, 5H), 2,64 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,53 (s, 3H), 1,29 (s, 6H), 1,12 - 1,05 (m, 2H), 0,89 (m, 2H).	0,08
295	728,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,02	0,1

Ví dụ #	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	HPK1 IC_{50} (nM)
		(m, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 6,09 (t, J = 57,2 Hz, 1H), 5,31 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,80 – 2,56 (m, 6H), 2,39 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,60 (m, 6H), 1,56 – 1,48 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,37 (m, 1H), 1,32 – 1,16 (m, 8H), 1,12 – 1,05 (m, 2H), 0,90 (m, 2H).	
296	766,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,17 (s, 1H), 8,99 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,45 – 7,34 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,03 (t, J = 56,7 Hz, 1H), 5,23 (m, 1H), 3,35 (m, 3H), 2,74 (m, 4H), 2,68 – 2,58 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,58 (m, 6H), 1,53 - 1,45 (m, 5H), 1,28 (s, 6H), 1,24 (m, 1H), 1,15 – 1,07 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,1
297	767,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,19 (s, 1H), 9,10 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 1H), 6,05 (t, J = 56,7 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,84 – 2,60 (m, 7H), 1,83 (m, 2H), 1,71 - 1,59 (m, 7H), 1,54 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,40 (m, 1H), 1,30 (s, 6H), 1,16 – 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).	0,2

Toàn bộ tham chiếu, bao gồm các công bố, patent, và tài liệu patent được kết hợp bằng cách tham chiếu ở đây, như thể được kết hợp riêng lẻ bằng cách tham chiếu. Sáng chế đề cập đến việc tham chiếu đến các phương án và kỹ thuật khác nhau. Tuy nhiên, nên được hiểu rằng nhiều biến thể và cải biến có thể được tạo ra trong khi vẫn còn trong tinh thần và phạm vi theo sáng chế. Phần mô tả được tạo ra bằng cách hiểu rằng được coi là đối tượng được yêu cầu bảo hộ, và không được dự định là giới hạn yêu cầu bảo hộ đính kèm đối với các phương án cụ thể được minh họa.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I,



Công thức I

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó:

một nhóm trong số R^1 và R^2 là H, -CN, -OH, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl, và nhóm còn lại trong số R^1 và R^2 là H, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH và halogen, hoặc

R^1 và R^2 cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành C_{3-7} xycloalkyl một vòng hoặc heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó mỗi C_{3-7} xycloalkyl một vòng và heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng một R^{11} và tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, hoặc

R^1 và R^2 cùng nhau tạo thành =O;

R^{11} là

i) heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

ii) $-S(O)_2C_{1-6}$ alkyl,

iii) $-S(O)_2C_{3-7}$ xycloalkyl một vòng,

iv) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7} xycloalkyl một vòng, hoặc

v) $-C(O)R^{21}$;

R^{21} là

i) H,

ii) C_{3-7} một vòng hoặc xycloalkyl hai vòng được tạo cầu tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ –OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy,

iii) heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iv) heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh có 1-5 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

v) $-NH_2$,

vi) $-NH(C_{1-6}$ alkyl), trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy,

vii) $-N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl có thể là tương tự hoặc khác nhau và trong đó mỗi C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy,

viii) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{3-7} xycloalkyl một vòng, hoặc

ix) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ

a) -CN,

b) -OH,

c) halogen,

d) C_{1-3} alkoxy,

e) C_{3-7} xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

f) heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên

tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, và

g) -OC(O)C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một -OH;

mỗi R^3 và R^{13} là H, hoặc

R^3 và R^{13} cùng nhau tạo thành =O;

L^1 là xyclobutylen tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy;

X là -$NR^{15}R^{16}$, trong đó R^{15} và R^{16} độc lập là

i) H,

ii) C_{3-7} xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iii) heteroxyclyl một vòng có 4-7 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iv) -C(O)C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy, hoặc

v) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ

a) -CN,

b) -OH,

c) halogen,

d) C_{1-3} alkoxy,

e) C_{3-7} xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, và

f) heteroxyclyl một vòng có 5-6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 5-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy; hoặc

X là heteroxyclyl một vòng có 4-10 cạnh, hai vòng ngưng tụ, hai vòng tạo cầu, hoặc vòng spiro có 1-3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4-10 cạnh, hai vòng ngưng tụ, hai vòng tạo cầu, hoặc vòng spiro tùy ý được thế bằng 1-5 R^{18};

mỗi R^{18} độc lập là

i) -CN,

ii) halogen,

iii) -OH,

iv) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7} xycloalkyl một vòng,

v) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7} xycloalkyl một vòng,

vi) -COOH, hoặc

vii) $-C(O)N(R^{22})_2$, trong đó mỗi R^{22} độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl;

X^1 là N hoặc CR^{17};

mỗi R^4, R^5, R^6, R^{10} và R^{17} độc lập là H, halogen, C_{1-3} alkyl, hoặc C_{1-3} alkoxy;

R^7 là

i) H,

ii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7} xycloalkyl một vòng, hoặc

iii) C_{3-7} xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy;

Z là -O-, $-C(R^8)_2-$, hoặc $-NR^8-$;

mỗi R^8 độc lập là H hoặc C_{1-3} alkyl;

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} độc lập là

i) H,

ii) halogen,

iii) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{3-7} xycloalkyl một vòng,

iv) $-NH_2$,

v) $-NH(C_{1-6}$ alkyl), trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy,

vi) $-N(C_{1-6}\ alkyl)_2$, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl có thể là tương tự hoặc khác nhau, và trong đó mỗi C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy,

vii) $-P(O)(C_{1-6}\ alkyl)_2$, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl có thể là tương tự hoặc khác nhau, và trong đó mỗi C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy,

viii) $-S(O)_2C_{1-6}$ alkyl,

ix) $-S(O)_2N(R^{23})_2$, trong đó mỗi R^{23} độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl,

x) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ

a) -OH,

b) halogen,

c) C_{1-3} alkoxy,

d) C_{3-7} xycloalkyl một vòng,

e) heteroxyclyl một vòng có 5-6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 5-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ oxo và C_{1-3} alkyl, và

f) $-NR^{20}C(O)OC_{1-3}$ alkyl, trong đó R^{20} là H hoặc C_{1-3} alkyl,

xi) C_{3-7} xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

xii) heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh có 1-5 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

xiii) heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh có 1-3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

xiv) -COOH,

xv) $-C(O)N(R^{19})_2$, hoặc

xvi) $-C_{1-3}$ alkyl$C(O)N(R^{19})_2$,

trong đó một hoặc nhiều nhóm trong số R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là -

$C(O)N(R^{19})_2$ hoặc -C_{1-3} alkyl$C(O)N(R^{19})_2$; và

mỗi R^{19} độc lập là

i) H,

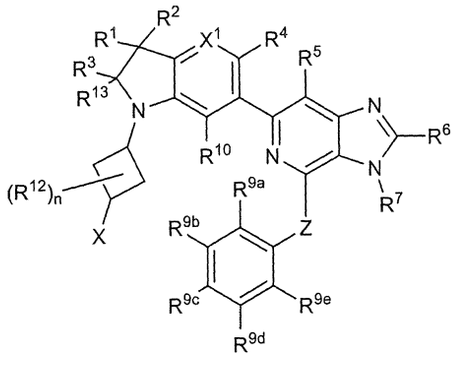
ii) -$S(O)_2C_{1-6}$ alkyl,

iii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7} xycloalkyl một vòng,

iv) C_{3-7} xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy, hoặc

v) heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh có 1-3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức II:



Công thức II

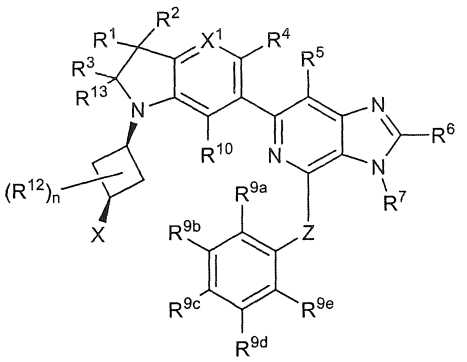
hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó

mỗi R^{12} độc lập là -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, hoặc C_{1-3} alkoxy; và

n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4.

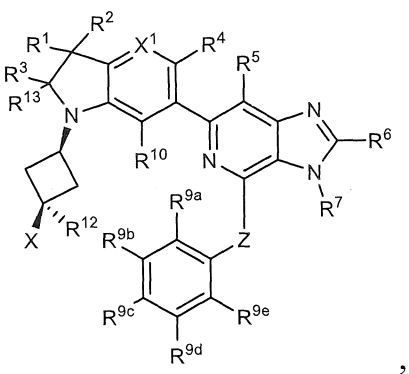
3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó hợp chất có công thức IIa:



Công thức IIa

hoặc muối dược dụng của nó.

4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó hợp chất có công thức IIb:



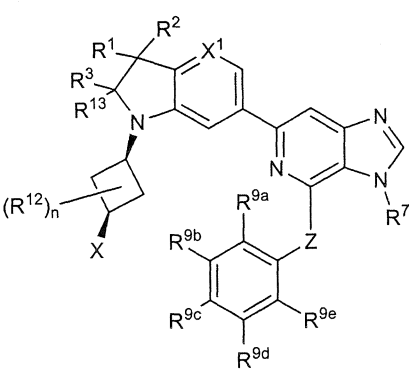
Công thức IIb

hoặc muối dược dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^4, R^5, R^6, và R^{10} là H.

6. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó n là 0, 1, hoặc 2.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức III:



Công thức III

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó:

một nhóm trong số R^1 và R^2 là -OH, halogen, hoặc C_{1-3} alkyl, và nhóm còn lại trong số R^1 và R^2 là halogen hoặc C_{1-3} alkyl, hoặc

R^1 và R^2 cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng một R^{11} và tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy;

R^{11} là

i) heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

ii) $-S(O)_2C_{1-3}$ alkyl,

iii) $-S(O)_2C_{3-5}$ xycloalkyl một vòng,

iv) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7} xycloalkyl một vòng, hoặc

v) $-C(O)R^{21}$;

R^{21} là

i) C_{3-7} một vòng hoặc xycloalkyl hai vòng được tạo cầu tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy,

ii) heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iii) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{3-7} xycloalkyl một vòng, hoặc

iv) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ

a) -CN,

b) -OH,

c) halogen, và

d) C_{1-3} alkoxy,

mỗi R^3 và R^{13} là H, hoặc

R^3 và R^{13} cùng nhau tạo thành =O;

n là 0 hoặc 1;

R^{12} là C_{1-3} alkyl;

X là $-NR^{15}R^{16}$, trong đó R^{15} và R^{16} độc lập là

i) H,

ii) C_{3-7} xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iii) heteroxyclyl một vòng có 4-7 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4-7 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iv) $-C(O)C_{1-6}$ alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy, hoặc

v) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ

a) -OH,

b) halogen, và

c) C_{1-3} alkoxy; hoặc

X là heteroxyclyl một vòng có 4-10 cạnh, hai vòng ngưng tụ, hai vòng tạo cầu, hoặc vòng spiro có 1-3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4-10 cạnh, hai vòng ngưng tụ, hai vòng tạo cầu, hoặc vòng spiro tùy ý được thế bằng 1-5 R^{18};

mỗi R^{18} độc lập là

i) halogen,

ii) -OH, hoặc

iii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7} xycloalkyl một vòng;

X^1 là N hoặc CH;

R^7 là

i) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7} xycloalkyl một vòng, hoặc

ii) C_{3-7} xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy;

Z là -O- hoặc NH;

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} độc lập là

i) H,

ii) halogen,

iii) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{3-7} xycloalkyl một vòng,

iv) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7} xycloalkyl một vòng,

v) C_{3-7} xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, hoặc

vi) $-C(O)N(R^{19})_2$,

trong đó một hoặc nhiều nhóm trong số R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là $-C(O)N(R^{19})_2$;

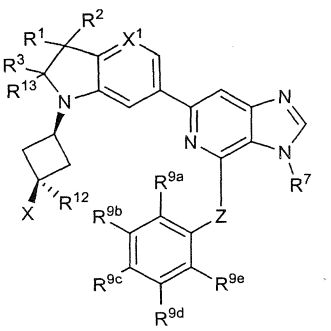
mỗi R^{19} độc lập là

i) H,

ii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7} xycloalkyl một vòng, hoặc

iii) C_{3-7} xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy.

8. Hợp chất theo điểm 2, trong đó hợp chất có công thức IIIa:



Công thức IIIa

hoặc muối dược dụng của nó.

9. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^3 và R^{13} cùng nhau tạo thành =O.

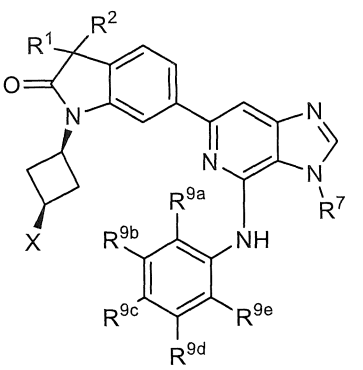
10. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^1 là CH.

11. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^1 là N.

12. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{12} là C_{1-3} alkyl.

13. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Z là NH.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức IV:



Công thức IV

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó:

một nhóm trong số R^1 và R^2 là -OH, halogen, hoặc C_{1-3} alkyl, và nhóm còn lại trong số R^1 và R^2 là halogen hoặc C_{1-3} alkyl, hoặc

R^1 và R^2 cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng một R^{11} và tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy;

R^{11} là

i) heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng

có 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

ii) $-S(O)_2C_{1-3}$ alkyl,

iii) $-S(O)_2C_{3-4}$ xycloalkyl một vòng,

iv) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7} xycloalkyl một vòng hoặc

v) $-C(O)R^{21}$;

R^{21} là

i) C_{3-7} một vòng hoặc xycloalkyl hai vòng được tạo cầu tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy,

ii) heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iii) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{3-7} xycloalkyl một vòng, hoặc

iv) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ

a) -CN,

b) -OH,

c) halogen, và

d) C_{1-3} alkoxy,

X là $-NR^{15}R^{16}$, trong đó R^{15} và R^{16} độc lập là

i) H,

ii) C_{3-7} xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iii) heteroxyclyl một vòng có 4-7 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4-7 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iv) $-C(O)C_{1-6}$ alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc

lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy, hoặc

v) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ

a) -OH,

b) halogen, và

c) C_{1-3} alkoxy; hoặc

X là heteroxyclyl một vòng có 4-10 cạnh, hai vòng ngưng tụ, hai vòng tạo cầu, hoặc vòng spiro có 1-3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4-10 cạnh, hai vòng ngưng tụ, hai vòng tạo cầu, hoặc vòng spiro tùy ý được thế bằng 1-5 R^{18};

mỗi R^{18} độc lập là

i) halogen,

ii) -OH, hoặc

iii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7} xycloalkyl một vòng;

R^7 là

i) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7} xycloalkyl một vòng, hoặc

ii) C_{3-7} xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy;

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} độc lập là

i) H,

ii) halogen,

iii) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{3-7} xycloalkyl một vòng,

iv) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7} xycloalkyl một vòng,

v) C_{3-7} xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, hoặc

vi) $-C(O)N(R^{19})_2$,

trong đó một hoặc nhiều nhóm trong số R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là $-C(O)N(R^{19})_2$;

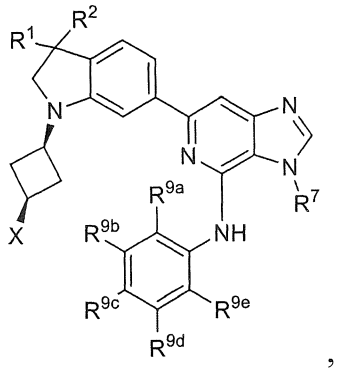
mỗi R^{19} độc lập là

i) H,

ii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7} xycloalkyl một vòng, hoặc

iii) C_{3-7} xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy.

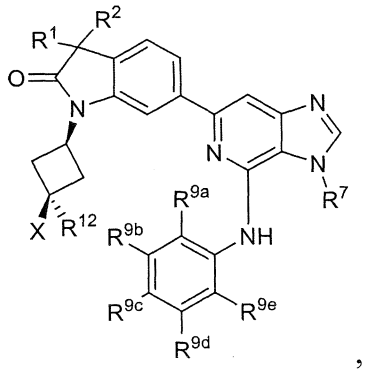
15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức IVa:



Công thức IVa

hoặc muối dược dụng của nó.

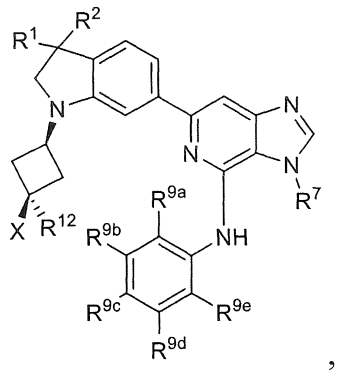
16. Hợp chất theo điểm 2, trong đó hợp chất có công thức IVb:



Công thức IVb

hoặc muối dược dụng của nó.

17. Hợp chất theo điểm 2, trong đó hợp chất có công thức IVc:



Công thức IVc

hoặc muối dược dụng của nó.

18. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó một nhóm trong số R^1 và R^2 là -OH, flo, metyl, hoặc etyl và nhóm còn lại trong số R^1 và R^2 là flo, metyl, hoặc etyl.

19. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1 và R^2 đều là flo, metyl, hoặc etyl.

20. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó một hoặc nhiều nhóm trong số R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} độc lập là:

i) H,

ii) halogen,

iii) C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH và halogen,

iv) $-OCH_3$ tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm halogen,

v) xyclopropyl, hoặc

vi) $-C(O)N(R^{19})_2$,

và trong đó một hoặc nhiều nhóm trong số R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là $-C(O)N(R^{19})_2$.

21. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó một hoặc nhiều nhóm trong số R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} độc lập là H, flo, clo, metyl, etyl, hoặc $-C(O)N(R^{19})_2$, và trong đó một hoặc nhiều nhóm trong số R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là $-C(O)N(R^{19})_2$.

22. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, và R^{9e} độc lập là H, flo, clo, metyl, hoặc etyl và R^{9d} là $-C(O)N(R^{19})_2$; trong đó mỗi R^{19} độc lập

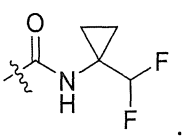
là H hoặc xyclopropyl, trong đó xyclopropyl tùy ý được thế bằng metyl, và trong đó metyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ flo và -OCH_3.

23. Hợp chất theo điểm 22, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, và R^{9e} độc lập là H, flo, clo, metyl, hoặc etyl và R^{9d} là -$C(O)N(R^{19})_2$; trong đó mỗi R^{19} độc lập là H hoặc xyclopropyl, trong đó xyclopropyl tùy ý được thế bằng metyl, và trong đó metyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm flo.

24. Hợp chất theo điểm 23, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, và R^{9e} độc lập là H, flo, clo, metyl, hoặc etyl và R^{9d} là -$C(O)NH(R^{19})$; trong đó R^{19} là xyclopropyl tùy ý được thế bằng metyl, và trong đó metyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm flo.

25. Hợp chất theo điểm 24, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, và R^{9e} độc lập là H, flo, hoặc clo và R^{9d} là -$C(O)NH(R^{19})$; trong đó R^{19} là xyclopropyl tùy ý được thế bằng metyl, và trong đó metyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm flo.

26. Hợp chất theo điểm 25, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{9a}, R^{9b}, và R^{9c} độc lập là flo hoặc clo, R^{9e} là H, và R^{9d} là -$C(O)NH(R^{19})$; trong đó R^{19} là xyclopropyl tùy ý được thế bằng metyl, trong đó metyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm flo.

27. Hợp chất theo điểm 26, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{9d} là  .

28. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{9a} là H hoặc flo.

29. Hợp chất theo điểm 28, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{9b} là H hoặc metyl.

30. Hợp chất theo điểm 29, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{9c} là H, flo, clo, metyl, etyl, -CF_3, -OCF_3, hoặc xyclopropyl.

31. Hợp chất theo điểm 30, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{9c} là metyl.

32. Hợp chất theo điểm 31, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{9e} là H.

33. Hợp chất theo điểm 32, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{9d} là -$C(O)N(R^{19})_2$.

34. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi R^{19} độc lập là:

i) H,

ii) metyl,

iii) etyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ -OH, flo, và $-OCH_3$,

iv) n-propyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ flo và $-OCH_3$,

v) isopropyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm flo,

vi) n-butyl,

vii) isobutyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm flo,

viii) sec-butyl,

ix) tert-butyl,

x) xyclopropyl tùy ý được thế bằng metyl, trong đó metyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ flo và $-OCH_3$, hoặc

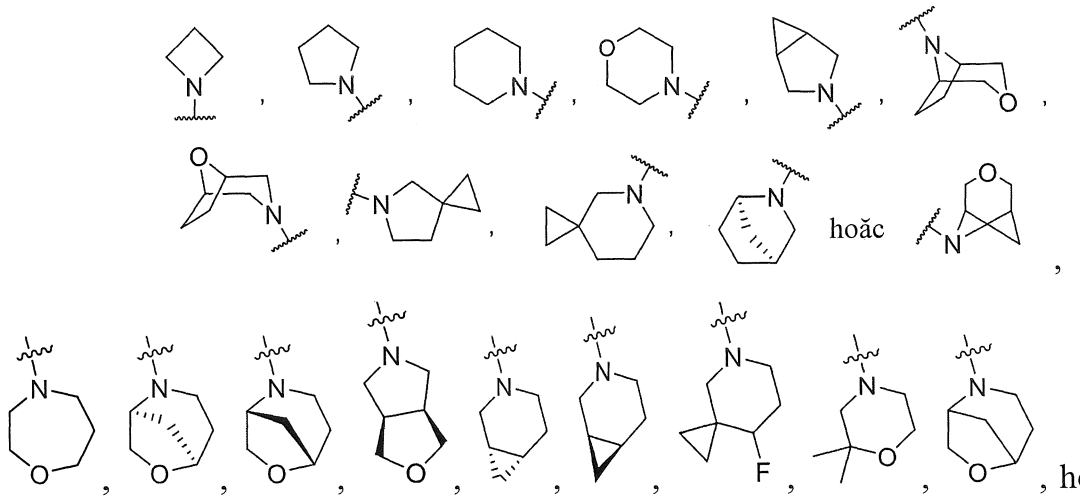
xi) xyclobutyl.

35. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^7 là metyl, etyl, isopropyl, sec-butyl, hoặc xyclopropyl, trong đó xyclopropyl tùy ý được thế bằng một metyl.

36. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X là heteroxyclyl một vòng có 4-8 cạnh, hai vòng ngưng tụ, hai vòng tạo cầu, hoặc vòng spiro có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N và O, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4-8 cạnh, hai vòng ngưng tụ, hai vòng tạo cầu, hoặc vòng spiro tùy ý được thế bằng 1-5 R^{18}.

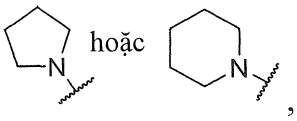
37. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X là azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, hoặc morpholinyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1-5 R^{18}.

38. Hợp chất theo điểm 36, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X là:



mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1-5 R^{18}.

39. Hợp chất theo điểm 38, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X là:



mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1-4 R^{18}.

40. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi R^{18} độc lập là:

i) -OH,

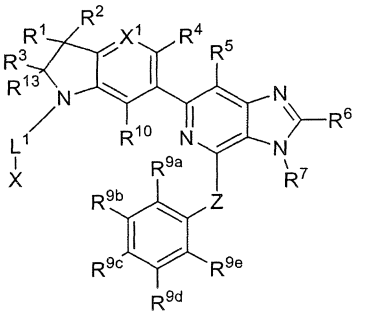
ii) flo, hoặc

iii) C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH và halogen.

41. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 40, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang hoặc tá dược dược dụng.

42. Dược phẩm theo điểm 41, cũng chứa một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung, hoặc muối dược dụng của nó.

43. Hợp chất có công thức I,



Công thức I

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó:

một nhóm trong số R^1 và R^2 là H, -CN, -OH, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl, và nhóm còn lại trong số R^1 và R^2 là H, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH và halogen, hoặc

R^1 và R^2 cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành C_{3-7} xycloalkyl một vòng hoặc heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loai độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó mỗi C_{3-7} xycloalkyl một vòng và heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh được thế tùy ý bằng một R^{11} và được thế tùy ý bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, hoặc

R^1 và R^2 cùng nhau tạo thành =O;

R^{11} là

i) heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

ii) $-S(O)_2C_{1-6}$ alkyl,

iii) $-S(O)_2C_{3-7}$ xycloalkyl một vòng,

iv) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7} xycloalkyl một vòng, hoặc

v) $-C(O)R^{21}$;

R^{21} là

i) H,

ii) C_{3-7} một vòng hoặc xycloalkyl hai vòng được tạo cầu tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ –OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy,

iii) heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng

có 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iv) heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh có 1-4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

v) $-NH_2$,

vi) $-NH(C_{1-6}$ alkyl), trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy,

vii) $-N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl có thể là tương tự hoặc khác nhau và trong đó mỗi C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy,

viii) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{3-7} xycloalkyl một vòng, hoặc

ix) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ

a) -CN,

b) -OH,

c) halogen,

d) C_{1-3} alkoxy,

e) C_{3-7} xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

f) heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, và

g) $-OC(O)C_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng một -OH;

mỗi R^3 và R^{13} là H, hoặc

R^3 và R^{13} cùng nhau tạo thành =O;

L^1 là xyclobutylen tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy;

X là $-NR^{15}R^{16}$, trong đó R^{15} và R^{16} độc lập là

i) H,

ii) C_{3-7} xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iii) heteroxyclyl một vòng có 4-7 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

iv) $-C(O)C_{1-6}$ alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy, hoặc

v) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ

a) -CN,

b) -OH,

c) halogen,

d) C_{1-3} alkoxy,

e) C_{3-7} xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, và

f) heteroxyclyl một vòng có 5-6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 5-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy; hoặc

X là heteroxyclyl một vòng có 4-10 cạnh, hai vòng ngưng tụ, hai vòng tạo cầu, hoặc vòng spiro có 1-3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4-10 cạnh, hai vòng ngưng tụ, hai vòng tạo cầu, hoặc vòng spiro tùy ý được thế bằng 1-5 R^{18};

mỗi R^{18} độc lập là

i) -CN,

ii) halogen,

iii) -OH,

iv) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH,

halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7} xycloalkyl một vòng,

v) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7} xycloalkyl một vòng,

vi) -COOH, hoặc

vii) $-C(O)N(R^{22})_2$, trong đó mỗi R^{22} độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl;

X^1 là N hoặc CR^{17};

mỗi R^4, R^5, R^6, R^{10} và R^{17} độc lập là H, halogen, C_{1-3} alkyl, hoặc C_{1-3} alkoxy;

R^7 là

i) H,

ii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7} xycloalkyl một vòng, hoặc

iii) C_{3-7} xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy;

Z là -O-, $-C(R^8)_2-$, hoặc $-NR^8-$;

mỗi R^8 độc lập là H hoặc C_{1-3} alkyl;

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} độc lập là

i) H,

ii) halogen,

iii) C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{3-7} xycloalkyl một vòng,

iv) $-NH_2$,

v) $-NH(C_{1-6}$ alkyl), trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy,

vi) $-N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl có thể là tương tự hoặc khác nhau, và trong đó mỗi C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy,

vii) $-P(O)(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl có thể là tương tự hoặc khác nhau, và trong đó mỗi C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy,

viii) $-S(O)_2C_{1-6}$ alkyl,

ix) $-S(O)_2N(R^{23})_2$, trong đó mỗi R^{23} độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl,

x) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ

a) -OH,

b) halogen,

c) C_{1-3} alkoxy,

d) C_{3-7} xycloalkyl một vòng,

e) heteroxyclyl một vòng có 5-6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 5-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ oxo và C_{1-3} alkyl, và

f) $-NR^{20}C(O)OC_{1-3}$ alkyl, trong đó R^{20} là H hoặc C_{1-3} alkyl,

xi) C_{3-7} xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

xii) heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh có 1-4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

xiii) heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh có 1-3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy,

xiv) -COOH,

xv) $-C(O)N(R^{19})_2$, hoặc

xvi) $-C_{1-3}$ alkyl$C(O)N(R^{19})_2$,

trong đó một hoặc nhiều nhóm trong số R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, và R^{9e} là $-C(O)N(R^{19})_2$ hoặc $-C_{1-3}$ alkyl$C(O)N(R^{19})_2$; và

mỗi R^{19} độc lập là

i) H,

ii) $-S(O)_2C_{1-6}$ alkyl,

iii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkoxy, và C_{3-7} xycloalkyl một vòng,

iv) C_{3-7} xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ -

CN, -OH, halogen, và C_{1-3} alkoxy, hoặc

v) heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh có 1-3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó heteroxyclyl một vòng có 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-6 nhóm độc lập được chọn từ -CN, -OH, halogen, oxo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy

để sử dụng làm thuốc chống ung thư.

44. Thuốc chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 40, hoặc muối dược dụng của nó.