(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) **1-0052218**

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

(13) **B**

(21) 1-2022-02879
(22) 09/10/2020
(86) PCT/US2020/055033 09/10/2020
(87) WO 2021/072232 15/04/2021
(30) 62/914,114 11/10/2019 US
(45) 27/10/2025 451
(43) 25/10/2022 415A
(73) INCYTE CORPORATION (US)
1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, United States of America
(72) HUMMEL, Joshua (US); XU, Meizhong (US); YE, Min (US); CHEN, Yingnan (US); FAVATA, Margaret (GB); LO, Yvonne (US); YE, Yingda (CN); LI, Zhenwu (CN); QIAN, Ding-Quan (CN); WINTERTON, Sarah (US); XIAO, Kaijiong (CN); WU, Liangxing (CN); YAO, Wenqing (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT ỨC CHẾ CDK2 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2022-02879

(57) Sáng chế đề cập đến các amin hai vòng mà là các chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin 2 (CDK2), và dược phẩm chứa chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các amin hai vòng ức chế kinaza phụ thuộc xyclin 2 (CDK2) và rất hữu ích để điều trị bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các kinaza phụ thuộc xyclin (CDK) là họ gồm các kinaza serin/threonin. Nhờ được dime hóa khác loại bằng các tiểu đơn vị điều hòa được gọi là xyclin, các CDK trở nên được hoạt hóa đầy đủ và điều hòa các quá trình tế bào quan trọng bao gồm tiến trình chu kỳ tế bào và sự phân chia tế bào (Morgan, D. O., *Annu Rev Cell Dev Biol*, 1997. 13: 261-91). Sự tăng sinh không kiểm soát là dấu hiệu nhận biết các tế bào ung thư. Sự mất điều hòa hoạt tính CDK có liên quan đến sự điều hòa bất thường của chu kỳ tế bào, và được phát hiện ở hầu hết các dạng ung thư ở người (Sherr, C. J., *Science*, 1996. 274(5293): 1672-7).

CDK2 được quan tâm đặc biệt do sự mất điều hòa hoạt tính của CDK2 diễn ra thường xuyên ở nhiều loại ung thư khác nhau ở người. CDK2 đóng vai trò quan trọng trong việc thúc đẩy quá trình chuyển tiếp G1/S và tiến trình pha S. Trong phức hợp với xyclin E (CCNE), CDK2 phosphoryl hóa các thành viên thuộc họ protein túi nguyên bào võng mạc (p107, p130, pRb), dẫn đến việc khử ức chế các yếu tố phiên mã E2F, sự biểu hiện các gen liên quan đến sự chuyển tiếp G1/S và sự chuyển tiếp từ pha G1 sang pha S (Henley, S.A. and F.A. Dick, *Cell Div,* 2012, 7(1): p. 10). Điều này lại cho phép hoạt hóa CDK2/xyclin A, chất này phosphoryl hóa các cơ chất nội sinh cho phép tổng hợp ADN, sao chép và nhân đôi centrosome (Ekholm, S.V. and S.I. Reed, *Curr Opin Cell Biol*, 2000. 12(6): 676-84). Đã có báo cáo rằng con đường CDK2 ảnh hưởng đến sự hình thành khối u chủ yếu thông qua sự khuếch đại và/hoặc biểu hiện quá mức của CCNE1 và các đột biến làm bất hoạt các chất ức chế nội sinh CDK2 (ví dụ: p27), một cách tương ứng (Xu, X., và đồng tác giả, *Biochemistry*, 1999. 38(27): 8713-22).

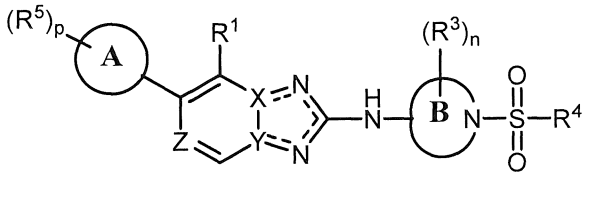
Sự tăng và biểu hiện quá mức số bản sao CCNE1 đã được xác định trong ung thư buồng trứng, dạ dày, nội mạc tử cung, vú và các bệnh ung thư khác và có liên quan đến hiệu quả kém ở những khối u này (Keyomarsi, K., và đồng tác giả, *N Engl J Med*, 2002. 347(20): 1566-75; Nakayama, N., và đồng tác giả, *Cancer*, 2010. 116(11): 2621-34; Au-Yeung, G., và đồng tác giả, *Clin Cancer Res*, 2017. 23(7): 1862-1874; Rosen, D.G., và đồng tác giả, *Cancer*, 2006. 106(9): 1925-32). Sự khuếch đại và/hoặc biểu hiện quá mức

của CCNE1 cũng được báo cáo là góp phần vào việc kháng trastuzumab ở bệnh ung thư vú HER2+ và kháng các chất ức chế CDK4/6 trong ung thư vú dương tính với thụ thể estrogen (Scaltriti, M., và đồng tác giả, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011. 108(9): 3761-6; Herrera-Abreu, M.T., và đồng tác giả, *Cancer Res*, 2016. 76(8): 2301-13). Các phương pháp tiếp cận khác nhau hướng đến CDK2 đã cho thấy là gây ra sự kìm hãm chu kỳ tế bào và ức chế sự phát triển của khối u (Chen, Y.N., và đồng tác giả, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999. 96(8): 4325-9; Mendoza, N., và đồng tác giả, *Cancer Res*, 2003. 63(5): 1020-4). Sự ức chế CDK2 cũng được báo cáo là phục hồi độ nhạy đối với điều trị bằng trastuzumab ở các khối u vú kháng HER2+ trong mô hình tiền lâm sàng (Scaltriti, nêu trên).

Những dữ liệu này cung cấp cơ sở lý luận cho việc coi CDK2 là đích tiềm năng để phát triển thuốc mới trong bệnh ung thư có liên quan đến hoạt tính của CDK2 bị mất điều hòa. Trong thập kỷ gần đây, việc phát triển các chất ức chế chọn lọc CDK ngày càng được quan tâm nhiều hơn. Mặc dù có những nỗ lực đáng kể, cho đến nay vẫn chưa có tác nhân hướng đích CDK2 nào được chấp thuận (Cicenas, J., và đồng tác giả, *Cancers (Basel)*, 2014. 6(4): p. 2224-42). Do đó, vẫn cần phải tìm ra các chất ức chế CDK có profin hoạt tính mới, đặc biệt là những chất hướng đích CDK2. Sáng chế nhằm mục đích hướng đến nhu cầu này và những nhu cầu khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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



(I)

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

Sáng chế còn đề xuất các dược phẩm chứa hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp ức chế CDK2, bao gồm việc cho CDK2 tiếp xúc với hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó.

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp ức chế CDK2 ở bệnh nhân, bao gồm việc cho bệnh nhân này sử dụng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược

dụng của nó.

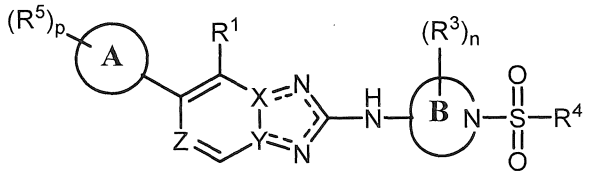
Sáng chế còn đề xuất các phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2 ở bệnh nhân, bao gồm việc cho bệnh nhân này sử dụng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó.

Sáng chế còn đề xuất các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng trong phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này.

Sáng chế còn đề xuất các cách sử dụng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, để bào chế thuốc để sử dụng trong phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế xuất, trong số các đối tượng khác, hợp chất có công thức (I):



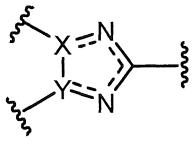
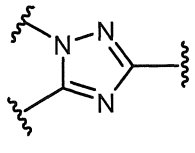
(I)

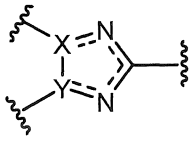
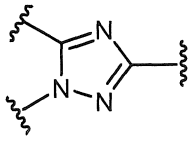
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

n bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4

p bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4;

---- là liên kết đơn hoặc đôi;

X là N, Y là C, và vòng  là  ; hoặc

X là C, Y là N, và vòng  là  ;

Z là CR^2 hoặc N;

gốc vòng A được chọn từ C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có

4-10 cạnh, và heteroaryl có 5-10 cạnh;

gốc vòng B là heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, trong đó gốc vòng B được gắn vào nhóm -NH- của công thức (I) tại thành phần vòng của vòng bão hòa hoặc bão hòa một phần của heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh này;

R^1 độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a1}, SR^{a1}, $NHOR^{a1}$, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)NR^{c1}(OR^{a1})$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $OS(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $OS(O)_2R^{b1}$, $S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, SF_5, $P(O)R^{f1}R^{g1}$, $OP(O)(OR^{h1})(OR^{i1})$, $P(O)(OR^{h1})(OR^{i1})$, và $BR^{j1}R^{k1}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

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

hoặc, nhóm R^{c1} và R^{d1} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1A}

được chọn độc lập;

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

mỗi nhóm R^{e1} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{f1} và R^{g1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{h1} và R^{i1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{j1} và R^{k1} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc nhóm R^{j1} và R^{k1} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử B, cùng với nguyên tử B mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{1A} độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a11}, SR^{a11}, $NHOR^{a11}$, $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)NR^{c11}(OR^{a11})$, $C(O)OR^{a11}$, $OC(O)R^{b11}$, $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(=NR^{e11})R^{b11}$,

$C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(=NR^{e11})R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}S(O)R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)(=NR^{e11})R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)R^{b11}$, $S(O)NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$, $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $OS(O)(=NR^{e11})R^{b11}$, $OS(O)_2R^{b11}$, $S(O)(=NR^{e11})R^{b11}$, SF_5, $P(O)R^{f11}R^{g11}$, $OP(O)(OR^{h11})(OR^{i11})$, $P(O)(OR^{h11})(OR^{i11})$, và $BR^{j11}R^{k11}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a11}, R^{c11}, và R^{d11} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1B} được chọn độc lập;

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

mỗi nhóm R^{b11} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e11} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{f11} và R^{g11} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl,

C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{h11} và R^{i11} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{j11} và R^{k11} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc nhóm R^{j11} và R^{k11} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử B, cùng với nguyên tử B mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{1B} độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a12}, SR^{a12}, $NHOR^{a12}$, $C(O)R^{b12}$, $C(O)NR^{c12}R^{d12}$, $C(O)NR^{c12}(OR^{a12})$, $C(O)OR^{a12}$, $OC(O)R^{b12}$, $OC(O)NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}C(O)R^{b12}$, $NR^{c12}C(O)OR^{a12}$, $NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$, $C(=NR^{e12})R^{b12}$, $C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}C(=NR^{e12})R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}S(O)R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)(=NR^{e12})R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$, $S(O)R^{b12}$, $S(O)NR^{c12}R^{d12}$, $S(O)_2R^{b12}$, $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$, $OS(O)(=NR^{e12})R^{b12}$, $OS(O)_2R^{b12}$, $S(O)(=NR^{e12})R^{b12}$, SF_5, $P(O)R^{f12}R^{g12}$, $OP(O)(OR^{h12})(OR^{i12})$, $P(O)(OR^{h12})(OR^{i12})$, và $BR^{j12}R^{k12}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^G được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a12}, R^{c12}, và R^{d12} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh,

heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^G được chọn độc lập;

hoặc, nhóm R^{c12} và R^{d12} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^G được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b12} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^G được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e12} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{f12} và R^{g12} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{h12} và R^{i12} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{j12} và R^{k12} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc nhóm R^{j12} và R^{k12} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử B, cùng với nguyên tử B mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

R^2 độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, OH, NO_2, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino, di(C_{1-4}

alkyl)amino, xyano-C_{1-4} alkyl, HO-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkyl, C_{3-4} xycloalkyl, thio, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-4} alkylcarbamyl, di(C_{1-4} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-4} alkylcarbonyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{1-4} alkylcarbonyloxy, C_{1-4} alkylcarbonylamino, C_{1-4} alkoxycarbonylamino, C_{1-4} alkylaminocarbonyloxy, C_{1-4} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-4} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-4} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-4} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-4} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-4} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-4}alkyl)aminocarbonylamino;

mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, OH, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, di(C_{1-3} alkyl)amino, xyano-C_{1-4} alkyl, HO-C_{1-4} alkyl, C_{1-3} alkoxy-C_{1-4} alkyl, và C_{3-4} xycloalkyl;

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

mỗi nhóm R^{4A} độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a41}, SR^{a41}, $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)NR^{c41}(OR^{a41})$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(=NR^{e41})R^{b41}$, $C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(=NR^{e41})R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)(=NR^{e41})R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)R^{b41}$, $S(O)NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $OS(O)(=NR^{e41})R^{b41}$, $OS(O)_2R^{b41}$, $S(O)(=NR^{e41})R^{b41}$, SF_5, $P(O)R^{f41}R^{g41}$, $OP(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$, $P(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$, và $BR^{j41}R^{k41}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có

6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a41}, R^{c41}, và R^{d41} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

hoặc, nhóm R^{c41} và R^{d41} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b41} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e41} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{f41} và R^{g41} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{h41} và R^{i41} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6}

alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{j41} và R^{k41} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc nhóm R^{j41} và R^{k41} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử B, cùng với nguyên tử B mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{4B} độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a42}, SR^{a42}, $NHOR^{a42}$, $C(O)R^{b42}$, $C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $C(O)NR^{c42}(OR^{a42})$, $C(O)OR^{a42}$, $OC(O)R^{b42}$, $OC(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(O)R^{b42}$, $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$, $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $C(=NR^{e42})R^{b42}$, $C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(=NR^{e42})R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}S(O)R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)(=NR^{e42})R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, $S(O)R^{b42}$, $S(O)NR^{c42}R^{d42}$, $S(O)_2R^{b42}$, $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, $OS(O)(=NR^{e42})R^{b42}$, $OS(O)_2R^{b42}$, $S(O)(=NR^{e42})R^{b42}$, SF_5, $P(O)R^{f42}R^{g42}$, $OP(O)(OR^{h42})(OR^{i42})$, $P(O)(OR^{h42})(OR^{i42})$, và $BR^{j42}R^{k42}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{4C} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a42}, R^{c42}, và R^{d42} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{4C} được chọn độc lập;

hoặc, nhóm R^{c42} và R^{d42} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với

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

mỗi nhóm R^{b42} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{4C} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e42} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{f42} và R^{g42} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{h42} và R^{i42} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{j42} và R^{k42} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc nhóm R^{j42} và R^{k42} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử B, cùng với nguyên tử B mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{4C} độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a43}, SR^{a43}, $NHOR^{a43}$, $C(O)R^{b43}$, $C(O)NR^{c43}R^{d43}$, $C(O)NR^{c43}(OR^{a43})$, $C(O)OR^{a43}$, $OC(O)R^{b43}$, $OC(O)NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}C(O)R^{b43}$, $NR^{c43}C(O)OR^{a43}$, $NR^{c43}C(O)NR^{c43}R^{d43}$, $C(=NR^{e43})R^{b43}$,

$C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}C(=NR^{e43})R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}S(O)R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)_2R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)(=NR^{e43})R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$, $S(O)R^{b43}$, $S(O)NR^{c43}R^{d43}$, $S(O)_2R^{b43}$, $S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$, $OS(O)(=NR^{e43})R^{b43}$, $OS(O)_2R^{b43}$, $S(O)(=NR^{e43})R^{b43}$, SF_5, $P(O)R^{f43}R^{g43}$, $OP(O)(OR^{h43})(OR^{i43})$, $P(O)(OR^{h43})(OR^{i43})$, và $BR^{j43}R^{k43}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^G được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a43}, R^{c43}, và R^{d43} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^G được chọn độc lập;

hoặc, nhóm R^{c43} và R^{d43} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^G được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b43} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^G được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e43} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{f43} và R^{g43} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl,

C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{h43} và R^{i43} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{j43} và R^{k43} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc nhóm R^{j43} và R^{k43} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử B, cùng với nguyên tử B mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ H, D, halo, NO_2, CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)NR^{c5}(OR^{a5})$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $OS(O)_2R^{b5}$, $S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, SF_5, $P(O)R^{f5}R^{g5}$, $OP(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$, $P(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$, và $BR^{j5}R^{k5}$; trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a5}, R^{c5}, và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl,

aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập;

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

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

mỗi nhóm R^{e5} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{f5} và R^{g5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{h5} và R^{i5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{j5} và R^{k5} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

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

mỗi nhóm R^{5A} độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a51}, SR^{a51}, $NHOR^{a51}$, $C(O)R^{b51}$, $C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(O)NR^{c51}(OR^{a51})$, $C(O)OR^{a51}$, $OC(O)R^{b51}$, $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(O)R^{b51}$, $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$, $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(=NR^{e51})R^{b51}$, $C(=NR^{e51})NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(=NR^{e51})NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(=NR^{e51})R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}S(O)R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)(=NR^{e51})R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)R^{b51}$, $S(O)NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)_2R^{b51}$, $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $OS(O)(=NR^{e51})R^{b51}$, $OS(O)_2R^{b51}$, $S(O)(=NR^{e51})R^{b51}$, SF_5, $P(O)R^{f51}R^{g51}$, $OP(O)(OR^{h51})(OR^{i51})$, $P(O)(OR^{h51})(OR^{i51})$, và $BR^{j51}R^{k51}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a51}, R^{c51}, và R^{d51} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5B} được chọn độc lập;

hoặc, nhóm R^{c51} và R^{d51} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, mà tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b51} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e51} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{f51} và R^{g51} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{h51} và R^{i51} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{j51} và R^{k51} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc nhóm R^{j51} và R^{k51} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử B, cùng với nguyên tử B mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{5B} độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a52}, SR^{a52}, $NHOR^{a52}$, $C(O)R^{b52}$, $C(O)NR^{c52}R^{d52}$, $C(O)NR^{c52}(OR^{a52})$, $C(O)OR^{a52}$, $OC(O)R^{b52}$, $OC(O)NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}C(O)R^{b52}$, $NR^{c52}C(O)OR^{a52}$, $NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}$, $C(=NR^{e52})R^{b52}$, $C(=NR^{e52})NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}C(=NR^{e52})NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}C(=NR^{e52})R^{b52}$, $NR^{c52}S(O)NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}S(O)R^{b52}$, $NR^{c52}S(O)_2R^{b52}$, $NR^{c52}S(O)(=NR^{e52})R^{b52}$, $NR^{c52}S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$, $S(O)R^{b52}$, $S(O)NR^{c52}R^{d52}$, $S(O)_2R^{b52}$, $S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$, $OS(O)(=NR^{e52})R^{b52}$, $OS(O)_2R^{b52}$, $S(O)(=NR^{e52})R^{b52}$, SF_5, $P(O)R^{f52}R^{g52}$, $OP(O)(OR^{h52})(OR^{i52})$, $P(O)(OR^{h52})(OR^{i52})$, và $BR^{j52}R^{k52}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl,

heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5C} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a52}, R^{c52}, và R^{d52} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5C} được chọn độc lập;

hoặc, nhóm R^{c52} và R^{d52} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, mà tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5C} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b52} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5C} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e52} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{f52} và R^{g52} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{h52} và R^{i52} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{j52} và R^{k52} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc nhóm R^{j52} và R^{k52} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử B, cùng với nguyên tử B mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{5C} độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a53}, SR^{a53}, $NHOR^{a53}$, $C(O)R^{b53}$, $C(O)NR^{c53}R^{d53}$, $C(O)NR^{c53}(OR^{a53})$, $C(O)OR^{a53}$, $OC(O)R^{b53}$, $OC(O)NR^{c53}R^{d53}$, $NR^{c53}R^{d53}$, $NR^{c53}NR^{c53}R^{d53}$, $NR^{c53}C(O)R^{b53}$, $NR^{c53}C(O)OR^{a53}$, $NR^{c53}C(O)NR^{c53}R^{d53}$, $C(=NR^{e53})R^{b53}$, $C(=NR^{e53})NR^{c53}R^{d53}$, $NR^{c53}C(=NR^{e53})NR^{c53}R^{d53}$, $NR^{c53}C(=NR^{e53})R^{b53}$, $NR^{c53}S(O)NR^{c53}R^{d53}$, $NR^{c53}S(O)R^{b53}$, $NR^{c53}S(O)_2R^{b53}$, $NR^{c53}S(O)(=NR^{e53})R^{b53}$, $NR^{c53}S(O)_2NR^{c53}R^{d53}$, $S(O)R^{b53}$, $S(O)NR^{c53}R^{d53}$, $S(O)_2R^{b53}$, $S(O)_2NR^{c53}R^{d53}$, $OS(O)(=NR^{e53})R^{b53}$, $OS(O)_2R^{b53}$, $S(O)(=NR^{e53})R^{b53}$, SF_5, $P(O)R^{f53}R^{g53}$, $OP(O)(OR^{h53})(OR^{i53})$, $P(O)(OR^{h53})(OR^{i53})$, và $BR^{j53}R^{k53}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^G được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a53}, R^{c53}, và R^{d53} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^G được chọn độc lập;

hoặc, nhóm R^{c53} và R^{d53} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, mà tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^G được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b53} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6}

alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^G được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e53} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{f53} và R^{g53} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{h53} và R^{i53} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{j53} và R^{k53} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc nhóm R^{j53} và R^{k53} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử B, cùng với nguyên tử B mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl; và

mỗi nhóm R^G độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-3} alkyl, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-3} haloalkyl, xyano-C_{1-3} alkyl, HO-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, di(C_{1-3} alkyl)amino, thio, C_{1-3} alkylthio, C_{1-3} alkylsulfinyl, C_{1-3} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-3} alkylcarbamyl, di(C_{1-3} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-3} alkylcarbonyl, C_{1-3} alkoxycarbonyl, C_{1-3} alkylcarbonyloxy, C_{1-3} alkylcarbonylamino, C_{1-3} alkoxycarbonylamino, C_{1-3} alkylaminocarbonyloxy, C_{1-3} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-3} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-3} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-3} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-3} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-3} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-3} alkyl)aminocarbonylamino.

Theo một số phương án, R^1 độc lập được chọn từ H, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập.

Theo một số phương án, R^1 độc lập được chọn từ H, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập.

Theo một số phương án, R^1 độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, phenyl-C_{1-3} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-3} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkyl, OR^{a1}, SR^{a1}, và $NR^{c1}R^{d1}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, phenyl-C_{1-3} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-3} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkyl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập.

Theo một số phương án, R^1 độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, phenyl-C_{1-3} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-3} alkyl,

heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkyl, OR^{a1} và $NR^{c1}R^{d1}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, phenyl-C_{1-3} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-3} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkyl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập.

Theo một số phương án, R^1 độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, và OR^{a1}, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập.

Theo một số phương án, R^1 độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, và OR^{a1}, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập.

Theo một số phương án, R^1 độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 5-7 cạnh, OR^{a1}, SR^{a1}, và $NR^{c1}R^{d1}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, phenyl, và heteroxycloalkyl có 5-7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập.

Theo một số phương án, R^1 độc lập được chọn từ H và OR^{a1}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{a1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b1} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{1A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a11}, $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)OR^{a11}$, $OC(O)R^{b11}$, $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$, và $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a11}, R^{c11}, và R^{d11} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b11} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{1B} độc lập được chọn từ H, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a12}, $C(O)R^{b12}$, $C(O)NR^{c12}R^{d12}$, $C(O)OR^{a12}$, $OC(O)R^{b12}$, $NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}C(O)R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$, $S(O)_2R^{b12}$, và $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$;

mỗi nhóm R^{a12}, R^{c12}, và R^{d12} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl; và

mỗi nhóm R^{b12} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{a1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4}

alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b1} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{1A} độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a11}, $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)OR^{a11}$, $OC(O)R^{b11}$, $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$, và $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1B} được chọn độc lập;

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

mỗi nhóm R^{b11} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{1B} độc lập được chọn từ H, D, và OR^{a12}; và

mỗi nhóm R^{a12} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{a1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1A}

được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b1} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{1A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a11}, $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)OR^{a11}$, $OC(O)R^{b11}$, $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$, và $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$;

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

mỗi nhóm R^{b11} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{a1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b1} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập; và

mỗi nhóm R^{1A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, OH, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, di(C_{1-3} alkyl)amino, xyano-C_{1-4} alkyl, HO-C_{1-4} alkyl, C_{1-3} alkoxy-C_{1-4} alkyl, và C_{3-4} xycloalkyl.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{a1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6}

alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh-C_{1-3} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh-C_{1-3} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b1} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-2} alkyl, và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh-C_{1-2} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập; và

mỗi nhóm R^{1A} độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, OR^{a11}, và $C(O)OR^{a11}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{1B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a11} độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{1B} được chọn độc lập; và

mỗi nhóm R^{1B} độc lập được chọn từ H, D, và O-C_{1-4} alkyl.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{a1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh-C_{1-3} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh-C_{1-3} alkyl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b1} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-2} alkyl, và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh-C_{1-2} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập; và

mỗi nhóm R^{1A} độc lập được chọn từ H, halo, OH, C_{1-3} alkoxy, và C_{1-3} haloalkoxy.

Theo một số phương án:

R^1 là H, C_{1-6} alkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 5-7 cạnh, OR^{a1}, SR^{a1}, hoặc $NR^{c1}R^{d1}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, phenyl, và heteroxycloalkyl có 5-7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, và

heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh-C_{1-3} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh-C_{1-3} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{1A} độc lập được chọn từ D, halo, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, OR^{a11}, và $C(O)OR^{a11}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-4} alkyl và C_{1-4} haloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{1B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a11} độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl; và

mỗi nhóm R^{1B} độc lập được chọn từ H, D, và O-C_{1-4} alkyl.

Theo một số phương án:

R^1 là H hoặc OR^{a1};

mỗi nhóm R^{a1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh-C_{1-3} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh-C_{1-3} alkyl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập; và

mỗi nhóm R^{1A} độc lập được chọn từ OH, C_{1-3} alkoxy, và C_{1-3} haloalkoxy.

Theo một số phương án, R^1 độc lập được chọn từ H và OR^{a1}, trong đó R^{a1} là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, phenyl-C_{1-3} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-3} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkyl.

Theo một số phương án, R^1 độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 5-7 cạnh, OR^{a1}, SR^{a1}, và $NR^{c1}R^{d1}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, phenyl, và heteroxycloalkyl có 5-7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

R^{a1} được chọn từ etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, CF_3CH_2-, CHF_2CH_2-. $CF_3CH_2CH_2$-, $CHF_2CF_2CH_2$-, $CH_3OCH_2CH_2$-, CD_3CD_2-, $(CH_3)_2$-CD-, $(CD_3)_2$-CH-, $(CD_3)_2$-CD-, xyclopropyl, xyclobutyl, 3-metylxyclobutyl, 3-diflometylxyclobutyl, 3,3-difloxyclobutyl, xyclopentyl, 3,3-difloxyclopentyl, 4,4-difloxyclohexyl, tetrahydro-1H-pyran-4-yl, tetrahydro-2H-pyran-4-yl, 2-metyltetrahydro-

2H-pyran-4-yl, 3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl, 2-(triflometyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl, tetrahydrofuran-3-yl, MeO-C(O)-piperidin-4-yl, xyclopropyl-CH_2-, xyclobutyl-CH_2-, 1-triflometylxyclobutyl-CH_2-, xyclopentyl-CH_2-, và (tetrahydrofuran-3-yl)-CH_2-;

R^{c1} là H;

R^{d1} là phenyl; và

mỗi nhóm R^{1A} độc lập được chọn từ halo, CN, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} haloalkyl.

Theo một số phương án, R^1 độc lập được chọn từ H và OR^{a1}, trong đó R^{a1} được chọn từ etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, CF_3CH_2-, CHF_2CH_2-. $CF_3CH_2CH_2$-, $CHF_2CF_2CH_2$-, $CH_3OCH_2CH_2$-, CD_3CD_2-, $(CH_3)_2$-CD-, $(CD_3)_2$-CH-, $(CD_3)_2$-CD-, xyclopropyl, xyclobutyl, 3-metylxyclobutyl, 3-diflometylxyclobutyl, 3,3-difloxyclobutyl, xyclopentyl, 3,3-difloxyclopentyl, 4,4-difloxyclohexyl, tetrahydro-1H-pyran-4-yl, tetrahydro-2H-pyran-4-yl, 2-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl, 3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl, 2-(triflometyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl, tetrahydrofuran-3-yl, MeO-C(O)-piperidin-4-yl, xyclopropyl-CH_2-, xyclobutyl-CH_2-, 1-triflometylxyclobutyl-CH_2-, xyclopentyl-CH_2-, và (tetrahydrofuran-3-yl)-CH_2-.

Theo một số phương án, R^1 độc lập được chọn từ H và OR^{a1}, trong đó R^{a1} là etyl, isopropyl, isobutyl, tetrahydro-1H-pyran-4-yl, xyclopropyl-CH_2-, (tetrahydrofuran-3-yl)-CH_2-, $CH_3OCH_2CH_2$-, CF_3CH_2-, và CHF_2CH_2-.

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

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ propyl và isopropyl.

Theo một số phương án, R^1 là phenyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập, trong đó mỗi nhóm R^{1A} độc lập được chọn từ halo, CN, và C_{1-3} haloalkyl.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ phenyl, 4-flophenyl, 3-triflometylphenyl, và 2-flo-3-xyano-phenyl.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ heteroxycloalkyl có 5-7 cạnh tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập, trong đó mỗi nhóm R^{1A} độc lập được chọn từ halo, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} haloalkyl.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ pyrolidin-1-yl, 3,3-diflopyrolidin-1-yl,

piperidin-1-yl, 3-flopiperidin-1-yl, 4-flopiperidin-1-yl, 4-metylpiperidin-1yl, (4-triflometyl)piperidin-1-yl, 3,3-diflopiperidin-1-yl, 3-(diflometyl)pyrolidinyl, 2-metylpyrolidinyl, 2-metylpiperidinyl, 3-(triflometyl)piperidinyl, azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl, azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl, và (2-metoxyetyl)piperazin-1-yl.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ SR^{a1}, trong đó R^{a1} được chọn từ C_{1-3} alkyl.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ SR^{a1}, trong đó R^{a1} được chọn từ etyl, propyl, và isopropyl.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ $NR^{c1}R^{d1}$, trong đó mỗi nhóm trong số R^{c1} và R^{d1} độc lập được chọn từ H và phenyl.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ $NR^{c1}R^{d1}$, trong đó R^{c1} là H và R^{d1} là phenyl.

Theo một số phương án, R^1 là OR^{a1}.

Theo một số phương án, R^1 là OR^{a1} và R^{a1} là C_{1-3} alkyl.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ H, halo, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, OH, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, di(C_{1-3} alkyl)amino, xyano-C_{1-4} alkyl, HO-C_{1-4} alkyl, C_{1-3} alkoxy-C_{1-4} alkyl, và C_{3-4} xycloalkyl.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ H, halo, CN, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} haloalkyl.

Theo một số phương án, R^2 là H hoặc halo.

Theo một số phương án, R^2 là H hoặc F.

Theo một số phương án, R^2 là H.

Theo một số phương án, gốc vòng B là heteroxycloalkyl đơn vòng có 4-7 cạnh.

Theo một số phương án, gốc vòng B là azetidinyl, pyrolidinyl hoặc piperidinyl.

Theo một số phương án, gốc vòng B là piperidinyl.

Theo một số phương án, n bằng 0, 1, hoặc 2.

Theo một số phương án, n bằng 0 hoặc 1.

Theo một số phương án, n bằng 0.

Theo một số phương án, n bằng 1.

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

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ H, F, và metyl.

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

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl; trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{4A} được chọn độc lập.

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

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

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

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{4A} được chọn độc lập.

Theo một số phương án, R^4 là C_{1-6} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ metyl, etyl, propyl, butyl, và xyclopropyl.

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

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ heteroaryl có 5-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{4A} được chọn độc lập.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{4A} được chọn độc lập.

Theo một số phương án:

mỗi nhóm R^{4A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a41}, SR^{a41}, $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, và $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a41}, R^{c41}, và R^{d41} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b41} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{4B} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a42}, $C(O)R^{b42}$, $C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $C(O)OR^{a42}$, $OC(O)R^{b42}$, $OC(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(O)R^{b42}$, $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$, $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, $S(O)_2R^{b42}$, và $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{4C} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a42}, R^{c42}, và R^{d42} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{4C} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b42} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{4C} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{4C} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a43}, $C(O)R^{b43}$, $C(O)NR^{c43}R^{d43}$, $C(O)OR^{a43}$, $OC(O)R^{b43}$, $NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}C(O)R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)_2R^{b43}$, $S(O)_2R^{b43}$, và $S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$;

mỗi nhóm R^{a43}, R^{c43}, và R^{d43} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl; và

mỗi nhóm R^{b43} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án:

mỗi nhóm R^{4A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a41}, SR^{a41}, $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, và $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a41}, R^{c41}, và R^{d41} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b41} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{4B} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a42}, $C(O)R^{b42}$, $C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $C(O)OR^{a42}$, $NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(O)R^{b42}$, $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$, $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, $S(O)_2R^{b42}$, và $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$;

mỗi nhóm R^{a42}, R^{c42}, và R^{d42} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl; và

mỗi nhóm R^{b42} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án:

mỗi nhóm R^{4A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4}

xycloalkyl, OR^{a41}, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, và $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a41}, R^{c41}, và R^{d41} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b41} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{4B} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, OR^{a42}, và $NR^{c42}R^{d42}$;

mỗi nhóm R^{a42}, R^{c42}, và R^{d42} độc lập được chọn từ H, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} haloalkyl; và

mỗi nhóm R^{b42} độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl và C_{1-3} haloalkyl.

Theo một số phương án:

mỗi nhóm R^{4A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a41}, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, và $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$;

mỗi nhóm R^{a41}, R^{c41}, và R^{d41} độc lập được chọn từ H, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} haloalkyl; và

mỗi nhóm R^{b41} độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl và C_{1-3} haloalkyl.

Theo một số phương án:

mỗi nhóm R^{4A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, OR^{a41}, và $NR^{c41}R^{d41}$;

mỗi nhóm R^{a41}, R^{c41}, và R^{d41} độc lập được chọn từ H và C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} haloalkyl; và

mỗi nhóm R^{b41} độc lập là C_{1-3} alkyl.

Theo một số phương án, R^4 là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng R^{4A}, trong đó R^{4A} là $NR^{c41}R^{d41}$ và mỗi nhóm trong số R^{c41} và R^{d41} độc lập được chọn từ H, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} haloalkyl.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ dimetylaminopropyl, dietylaminopropyl, etyl(metyl)aminopropyl, isopropyl(metyl)aminopropyl, 4-dimetylaminobutyl, 4-etyl(metyl)aminobutyl, và 2,2-difloetylaminobutyl.

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

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-metyl-1H-imidazol-4-yl, và 2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{4A} được chọn độc lập, trong đó mỗi nhóm R^{4A} độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl và OH.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ metyl, etyl, propyl, butyl, xyclopropyl, pyrazol-4-yl, imidazol-4-yl, 1,2,3-triazol-4-yl, morpholin-4-yl-C_{1-4} alkyl, piperidnyl-C_{1-4} alkyl, piperazinyl-C_{1-4} alkyl, pyrolidinyl-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{4A} được chọn độc lập.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ (pyrolidin-1-yl)CH_2CH_2,- (pyrolidin-3-ol)CH_2CH_2-, (pyrolidin-1-yl)$CH_2CH_2CH_2$-, (3-diflometylpyrolidin-1-yl)$CH_2CH_2CH_2CH_2$-, (piperidin-1-yl)$CH_2CH_2CH_2$-, (4-metylpiperazin-1-yl)$CH_2CH_2CH_2$-, (4-etylpiperazin-1-yl)$CH_2CH_2CH_2$-, và 4-morpholinobutyl.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ metyl, etyl, propyl, butyl, xyclopropyl, dimetylaminopropyl, dietylaminopropyl, etyl(metyl)aminopropyl, isopropyl(metyl)aminopropyl, 4-dimetylaminobutyl, 4-etyl(metyl)aminobutyl, 2,2-difloetylaminobutyl, 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-metyl-1H-imidazol-4-yl, 2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl, (pyrolidin-1-yl)CH_2CH_2,- (pyrolidin-3-ol)CH_2CH_2-, (pyrolidin-1-yl)$CH_2CH_2CH_2$-, (3-diflometylpyrolidin-1-yl)$CH_2CH_2CH_2CH_2$-, (piperidin-1-yl)$CH_2CH_2CH_2$-, (4-metylpiperazin-1-yl)$CH_2CH_2CH_2$-, (4-etylpiperazin-1-yl)$CH_2CH_2CH_2$-, và 4-morpholinobutyl.

Theo một số phương án, gốc vòng A là heteroaryl có 5-10 cạnh.

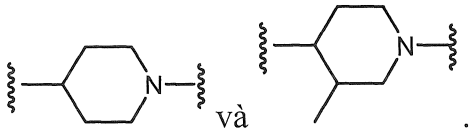
Theo một số phương án, gốc vòng A là heteroaryl có 5-6 cạnh.

Theo một số phương án, gốc vòng A là 1H-pyrolo[2,3-b]pyridinyl, pyridinyl, hoặc pyrazolyl.

Theo một số phương án, gốc vòng A là 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl, pyridin-4-yl, hoặc 1H-pyrazol-4-yl.

Theo một số phương án, gốc vòng A là 1H-pyrazol-4-yl.

Theo một số phương án, gốc vòng A là 1H-pyrazol-4-yl và gốc vòng B được chọn từ:


và

.

Theo một số phương án, gốc vòng A là 1H-pyrazol-4-yl và gốc vòng B là piperidinyl.

Theo một số phương án, p bằng 0, 1, hoặc 2.

Theo một số phương án, p bằng 0 hoặc 1.

Theo một số phương án, p bằng 0.

Theo một số phương án, p bằng 1.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ H, halo, NO_2, CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ H, halo, NO_2, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, OR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2R^{b5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, và heteroaryl có 5-6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a5}, và $NR^{c5}R^{d5}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a5}, và $NR^{c5}R^{d5}$; và mỗi nhóm R^{a5}, R^{c5}, và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl.

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

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ CH_3 hoặc NH_2.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ H và amino.

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

mỗi nhóm R^{a5}, R^{c5}, và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập; và

mỗi nhóm R^{b5} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế

R^{5A} được chọn độc lập.

mỗi nhóm R^{5A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a51}, SR^{a51}, $NHOR^{a51}$, $C(O)R^{b51}$, $C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(O)OR^{a51}$, $OC(O)R^{b51}$, $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(O)R^{b51}$, $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$, $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)_2R^{b51}$, và $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a51}, R^{c51}, và R^{d51} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b51} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{5B} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a52}, SR^{a52}, $NHOR^{a52}$, $C(O)R^{b52}$, $C(O)NR^{c52}R^{d52}$, $C(O)OR^{a52}$, $OC(O)R^{b52}$, $OC(O)NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}C(O)R^{b52}$, $NR^{c52}C(O)OR^{a52}$, $NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}S(O)_2R^{b52}$, $NR^{c52}S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$, $S(O)_2R^{b52}$, và $S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$;

mỗi nhóm R^{a52}, R^{c52}, và R^{d52} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{b52} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án:

mỗi nhóm R^{a5}, R^{c5}, và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7}

xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b5} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{5A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a51}, SR^{a51}, $NHOR^{a51}$, $C(O)R^{b51}$, $C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(O)OR^{a51}$, $OC(O)R^{b51}$, $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(O)R^{b51}$, $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$, $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)_2R^{b51}$, và $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$;

mỗi nhóm R^{a51}, R^{c51}, và R^{d51} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl; và

mỗi nhóm R^{b51} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án:

mỗi nhóm R^{a5}, R^{c5}, và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, và heteroaryl có 5-6 cạnh, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, và heteroaryl có 5-6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập; và

mỗi nhóm R^{b5} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, và heteroaryl có 5-6 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập.

mỗi nhóm R^{5A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a51}, và $NR^{c51}R^{d51}$;

mỗi nhóm R^{a51}, R^{c51}, và R^{d51} độc lập được chọn từ H và C_{1-3} alkyl; và

mỗi nhóm R^{b51} độc lập là C_{1-3} alkyl.

Theo một số phương án:

mỗi nhóm R^{a5}, R^{c5}, và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl; và

mỗi nhóm R^{b5} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl.

Theo một số phương án:

n bằng 0, 1, hoặc 2;

p bằng 0, 1, hoặc 2;

gốc vòng A được chọn từ C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, và heteroaryl có 5-10 cạnh;

gốc vòng B là heteroxycloalkyl đơn vòng có 4-7 cạnh;

R^1 độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a1}, SR^{a1}, và $NR^{c1}R^{d1}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b1} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{1A} độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a11}, $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)OR^{a11}$, $OC(O)R^{b11}$, $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$, và $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1B} được chọn độc lập;

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

mỗi nhóm R^{b11} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{1B} độc lập được chọn từ H, D, và OR^{a12};

mỗi nhóm R^{a12} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

R^2 được chọn từ H, halo, CN, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} haloalkyl;

mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-3} alkyl, và xyclopropyl;

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

mỗi nhóm R^{4A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a41}, SR^{a41}, $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, và $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl,

phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a41}, R^{c41}, và R^{d41} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b41} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{4B} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a42}, $C(O)R^{b42}$, $C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $C(O)OR^{a42}$, $NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(O)R^{b42}$, $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$, $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, $S(O)_2R^{b42}$, và $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$;

mỗi nhóm R^{a42}, R^{c42}, và R^{d42} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{b42} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ H, halo, NO_2, CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a5}, R^{c5}, và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập; và

mỗi nhóm R^{b5} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập.

mỗi nhóm R^{5A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a51}, SR^{a51}, $NHOR^{a51}$, $C(O)R^{b51}$, $C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(O)OR^{a51}$, $OC(O)R^{b51}$, $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(O)R^{b51}$, $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$, $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)_2R^{b51}$, và $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a51}, R^{c51}, và R^{d51} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b51} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl,

phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{5B} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a52}, SR^{a52}, $NHOR^{a52}$, $C(O)R^{b52}$, $C(O)NR^{c52}R^{d52}$, $C(O)OR^{a52}$, $OC(O)R^{b52}$, $OC(O)NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}C(O)R^{b52}$, $NR^{c52}C(O)OR^{a52}$, $NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}S(O)_2R^{b52}$, $NR^{c52}S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$, $S(O)_2R^{b52}$, và $S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$;

mỗi nhóm R^{a52}, R^{c52}, và R^{d52} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl; và

mỗi nhóm R^{b52} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án:

n bằng 0, 1, hoặc 2;

p bằng 0, 1, hoặc 2;

gốc vòng A được chọn từ C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, và heteroaryl có 5-10 cạnh;

gốc vòng B là heteroxycloalkyl đơn vòng có 4-7 cạnh;

R^1 độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a1} và $NR^{c1}R^{d1}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4}

alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b1} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{1A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a11}, $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)OR^{a11}$, $OC(O)R^{b11}$, $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$, và $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$;

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

mỗi nhóm R^{b11} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

R^2 được chọn từ H, halo, CN, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} haloalkyl;

mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-3} alkyl, và xyclopropyl;

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

mỗi nhóm R^{4A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a41}, SR^{a41}, $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, và $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl,

phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a41}, R^{c41}, và R^{d41} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b41} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{4B} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a42}, $C(O)R^{b42}$, $C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $C(O)OR^{a42}$, $NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(O)R^{b42}$, $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$, $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, $S(O)_2R^{b42}$, và $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$;

mỗi nhóm R^{a42}, R^{c42}, và R^{d42} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{b42} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ H, halo, NO_2, CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a5}, R^{c5}, và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6}

alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập; và

mỗi nhóm R^{b5} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập.

mỗi nhóm R^{5A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a51}, SR^{a51}, $NHOR^{a51}$, $C(O)R^{b51}$, $C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(O)OR^{a51}$, $OC(O)R^{b51}$, $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(O)R^{b51}$, $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$, $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)_2R^{b51}$, và $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a51}, R^{c51}, và R^{d51} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b51} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl,

phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{5B} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a52}, SR^{a52}, $NHOR^{a52}$, $C(O)R^{b52}$, $C(O)NR^{c52}R^{d52}$, $C(O)OR^{a52}$, $OC(O)R^{b52}$, $OC(O)NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}C(O)R^{b52}$, $NR^{c52}C(O)OR^{a52}$, $NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}S(O)_2R^{b52}$, $NR^{c52}S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$, $S(O)_2R^{b52}$, và $S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$;

mỗi nhóm R^{a52}, R^{c52}, và R^{d52} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl; và

mỗi nhóm R^{b52} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án:

n bằng 0, 1, hoặc 2;

p bằng 0, 1, hoặc 2;

gốc vòng A được chọn từ C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, và heteroaryl có 5-10 cạnh;

gốc vòng B là azetidinyl, pyrolidinyl hoặc piperidinyl;

R^1 là H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, phenyl-C_{1-3} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-3} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkyl, OR^{a1}, SR^{a1}, và $NR^{c1}R^{d1}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, phenyl-C_{1-3} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-3} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, và C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, và C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{1A} độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4}

xycloalkyl, OR^{a11}, $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)OR^{a11}$, $OC(O)R^{b11}$, $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$, và $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{1B} được chọn độc lập;

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

mỗi nhóm R^{b11} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{1B} độc lập được chọn từ H, D, và OR^{a12};

mỗi nhóm R^{a12} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

R^2 được chọn từ H, halo, CN, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} haloalkyl;

mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-3} alkyl, và xyclopropyl;

R^4 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl; trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{4A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{4A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a41}, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, và $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a41}, R^{c41}, và R^{d41} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b41} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{4B} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, OR^{a42}, và $NR^{c42}R^{d42}$;

mỗi nhóm R^{a42}, R^{c42}, và R^{d42} độc lập được chọn từ H, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{b42} độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl và C_{1-3} haloalkyl.

mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ H, halo, NO_2, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a5}, R^{c5}, và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập; và

mỗi nhóm R^{b5} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập.

mỗi nhóm R^{5A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a51}, SR^{a51}, $NHOR^{a51}$, $C(O)R^{b51}$, $C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(O)OR^{a51}$, $OC(O)R^{b51}$, $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(O)R^{b51}$, $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$, $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)_2R^{b51}$, và $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$;

mỗi nhóm R^{a51}, R^{c51}, và R^{d51} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl; và

mỗi nhóm R^{b51} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án:

n bằng 0, 1, hoặc 2;

p bằng 0, 1, hoặc 2;

gốc vòng A được chọn từ C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, và heteroaryl có 5-10 cạnh;

gốc vòng B là azetidinyl, pyrolidinyl hoặc piperidinyl;

R^1 là H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, phenyl-C_{1-3} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-3} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkyl, OR^{a1} và $NR^{c1}R^{d1}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, phenyl-C_{1-3} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-3} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkyl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{1A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a11}, $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)OR^{a11}$, $OC(O)R^{b11}$, $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$, và $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$;

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

mỗi nhóm R^{b11} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

R^2 được chọn từ H, halo, CN, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} haloalkyl;

mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-3} alkyl, và xyclopropyl;

R^4 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, và heteroaryl có 5-6 cạnh; trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, và heteroaryl có 5-6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{4A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{4A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a41}, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$,

$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, và $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a41}, R^{c41}, và R^{d41} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b41} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{4B} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, OR^{a42}, và $NR^{c42}R^{d42}$;

mỗi nhóm R^{a42}, R^{c42}, và R^{d42} độc lập được chọn từ H, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{b42} độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl và C_{1-3} haloalkyl.

mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ H, halo, NO_2, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a5}, R^{c5}, và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập; và

mỗi nhóm R^{b5} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl,

phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập.

mỗi nhóm R^{5A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a51}, SR^{a51}, $NHOR^{a51}$, $C(O)R^{b51}$, $C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(O)OR^{a51}$, $OC(O)R^{b51}$, $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(O)R^{b51}$, $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$, $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)_2R^{b51}$, và $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$;

mỗi nhóm R^{a51}, R^{c51}, và R^{d51} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl; và

mỗi nhóm R^{b51} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án:

n bằng 0 hoặc 1;

p bằng 0 hoặc 1;

gốc vòng A là heteroaryl có 5-10 cạnh;

gốc vòng B là piperidinyl;

R^1 là H, C_{1-6} alkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 5-7 cạnh, OR^{a1}, SR^{a1}, hoặc $NR^{c1}R^{d1}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, phenyl, và heteroxycloalkyl có 5-7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh-C_{1-3} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh-C_{1-3} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập; và

mỗi nhóm R^{1A} độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, OH, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, di(C_{1-3} alkyl)amino, xyano-C_{1-4} alkyl, HO-C_{1-4} alkyl, C_{1-3} alkoxy-C_{1-4} alkyl, C_{3-4} xycloalkyl, và C(O)O-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, di(C_{1-3} alkyl)amino, C_{1-3} alkoxy-C_{1-4} alkyl, C_{3-4} xycloalkyl, và C(O)O-C_{1-4} alkyl

này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{1B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{1B} độc lập được chọn từ H, D, và O-C_{1-4} alkyl;

R^2 là H hoặc halo;

mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ H, F, hoặc metyl;

R^4 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl; trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{4A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{4A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a41}, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, và $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a41}, R^{c41}, và R^{d41} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b41} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{4B} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, OR^{a42}, và $NR^{c42}R^{d42}$;

mỗi nhóm R^{a42}, R^{c42}, và R^{d42} độc lập được chọn từ H, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{b42} độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl và C_{1-3} haloalkyl;

mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ H, halo, NO_2, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, OR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2R^{b5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, và heteroaryl có 5-6 cạnh này tùy ý được thế bằng

1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a5}, R^{c5}, và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, và heteroaryl có 5-6 cạnh, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, và heteroaryl có 5-6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập; và

mỗi nhóm R^{b5} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, và heteroaryl có 5-6 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập.

mỗi nhóm R^{5A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a51}, và $NR^{c51}R^{d51}$;

mỗi nhóm R^{a51}, R^{c51}, và R^{d51} độc lập được chọn từ H và C_{1-3} alkyl; và

mỗi nhóm R^{b51} độc lập là C_{1-3} alkyl.

Theo một số phương án:

n bằng 0 hoặc 1;

p bằng 0 hoặc 1;

gốc vòng A là heteroaryl có 5-10 cạnh;

gốc vòng B là piperidinyl;

R^1 là H hoặc OR^{a1};

mỗi nhóm R^{a1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh-C_{1-3} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh-C_{1-3} alkyl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập; và

mỗi nhóm R^{1A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, OH, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, di(C_{1-3} alkyl)amino, xyano-C_{1-4} alkyl, HO-C_{1-4} alkyl, C_{1-3} alkoxy-C_{1-4} alkyl, và C_{3-4} xycloalkyl;

R^2 là H hoặc halo;

mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ H, F, hoặc metyl;

R^4 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, và heteroaryl có 5-6 cạnh; trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, và heteroaryl có 5-6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{4A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{4A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a41}, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, và $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a41}, R^{c41}, và R^{d41} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b41} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{4B} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, OR^{a42}, và $NR^{c42}R^{d42}$;

mỗi nhóm R^{a42}, R^{c42}, và R^{d42} độc lập được chọn từ H, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{b42} độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl và C_{1-3} haloalkyl;

mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ H, halo, NO_2, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, OR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2R^{b5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, và heteroaryl có 5-6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a5}, R^{c5}, và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, và heteroaryl có 5-6 cạnh, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, và heteroaryl có 5-6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A}

được chọn độc lập; và

mỗi nhóm R^{b5} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, và heteroaryl có 5-6 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập.

mỗi nhóm R^{5A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a51}, và $NR^{c51}R^{d51}$;

mỗi nhóm R^{a51}, R^{c51}, và R^{d51} độc lập được chọn từ H và C_{1-3} alkyl; và

mỗi nhóm R^{b51} độc lập là C_{1-3} alkyl.

Theo một số phương án:

n bằng 0 hoặc 1;

p bằng 0 hoặc 1;

gốc vòng A là heteroaryl có 5-10 cạnh;

gốc vòng B là piperidinyl;

R^1 là H hoặc OR^{a1};

mỗi nhóm R^{a1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh-C_{1-3} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh-C_{1-3} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập; và

mỗi nhóm R^{1A} độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, OR^{a11}, và $C(O)OR^{a11}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{1B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a11} độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{1B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b11} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{1B} độc lập được chọn từ H, D, và OR^{a12};

mỗi nhóm R^{a12} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

R^2 là H hoặc halo;

mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ H, F, hoặc metyl;

R^4 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, và heteroaryl có 5-6 cạnh; trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, và heteroaryl có 5-6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{4A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{4A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a41}, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, và $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a41}, R^{c41}, và R^{d41} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b41} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{4B} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, OR^{a42}, và $NR^{c42}R^{d42}$;

mỗi nhóm R^{a42}, R^{c42}, và R^{d42} độc lập được chọn từ H, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{b42} độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl và C_{1-3} haloalkyl;

mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ H, halo, NO_2, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, OR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2R^{b5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, và heteroaryl có 5-6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a5}, R^{c5}, và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, và heteroaryl có 5-6 cạnh, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, và heteroaryl có 5-6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A}

được chọn độc lập; và

mỗi nhóm R^{b5} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, và heteroaryl có 5-6 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập.

mỗi nhóm R^{5A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a51}, và $NR^{c51}R^{d51}$;

mỗi nhóm R^{a51}, R^{c51}, và R^{d51} độc lập được chọn từ H và C_{1-3} alkyl; và

mỗi nhóm R^{b51} độc lập là C_{1-3} alkyl.

Theo một số phương án:

n bằng 0 hoặc 1;

p bằng 0 hoặc 1;

gốc vòng A là heteroaryl có 5-10 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử N tạo vòng;

gốc vòng B là piperidinyl;

R^1 độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 5-7 cạnh, OR^{a1}, SR^{a1}, và $NR^{c1}R^{d1}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, phenyl, và heteroxycloalkyl có 5-7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh-C_{1-3} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh-C_{1-3} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{1A} độc lập được chọn từ D, halo, CN, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a11}, và $C(O)OR^{a11}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{1B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a11} độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{1B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{1B} độc lập được chọn từ H, D, và O-C_{1-4} alkyl;

R^2 là H hoặc F;

mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ H hoặc metyl;

R^4 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl; trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{4A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{4A} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, OH, và $NR^{c41}R^{d41}$;

mỗi nhóm R^{c41} và R^{d41} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a5}, và $NR^{c5}R^{d5}$; và

mỗi nhóm R^{a5}, R^{c5}, và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án:

n bằng 0 hoặc 1;

p bằng 0 hoặc 1;

gốc vòng A là heteroaryl có 5-10 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử N tạo vòng;

gốc vòng B là piperidinyl;

R^1 độc lập được chọn từ H và OR^{a1};

mỗi nhóm R^{a1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh-C_{1-3} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh-C_{1-3} alkyl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{1A} độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OH, C_{1-3} alkoxy, và C_{1-3} haloalkoxy;

R^2 là H hoặc F;

mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ H hoặc metyl;

R^4 được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl; trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{4A} được chọn độc

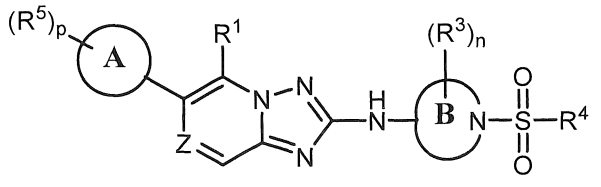
lập;

mỗi nhóm R^{4A} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a5}, và $NR^{c5}R^{d5}$; và

mỗi nhóm R^{a5}, R^{c5}, và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl.

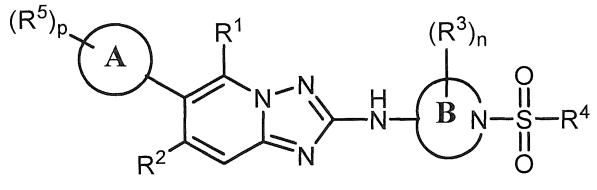
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức (II):



(II)

hoặc muối dược dụng của nó.

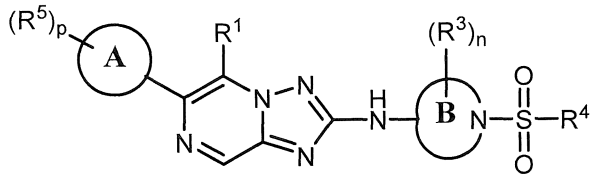
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức (IIa):



(IIa)

hoặc muối dược dụng của nó.

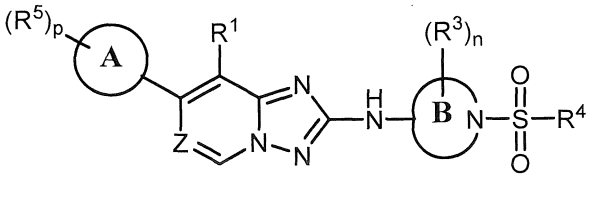
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức (IIb):



(IIb)

hoặc muối dược dụng của nó.

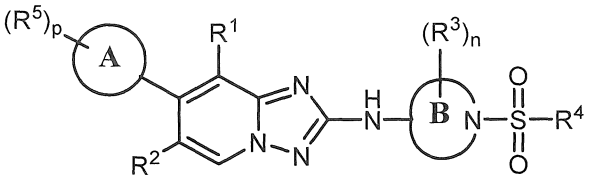
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức (III):



(III)

hoặc muối dược dụng của nó.

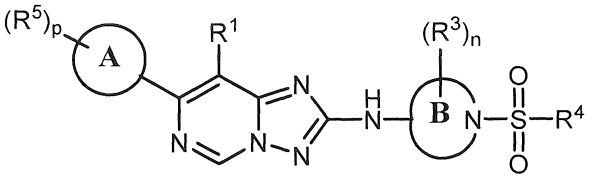
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức (IIIa):



(IIIa)

hoặc muối dược dụng của nó.

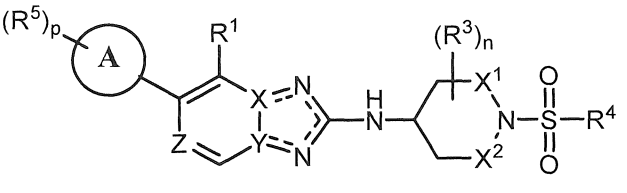
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức (IIIb):



(IIIb)

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức (IV):



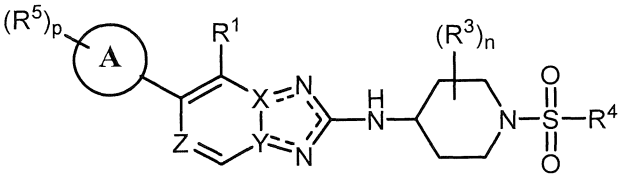
(IV)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X^1 là liên kết, CH_2, hoặc CH_2CH_2; và

X^2 là liên kết hoặc CH_2.

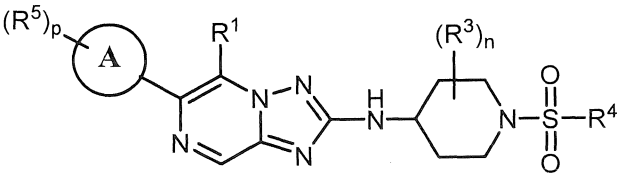
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức (V):



(V)

hoặc muối dược dụng của nó.

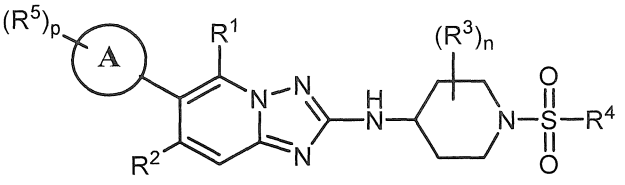
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức (Va):



(Va)

hoặc muối dược dụng của nó.

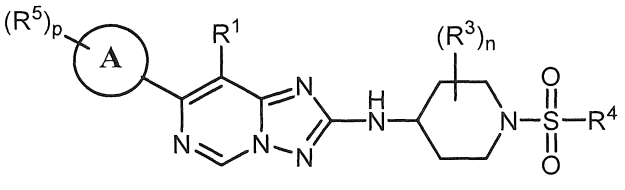
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức (Vb):



(Vb)

hoặc muối dược dụng của nó.

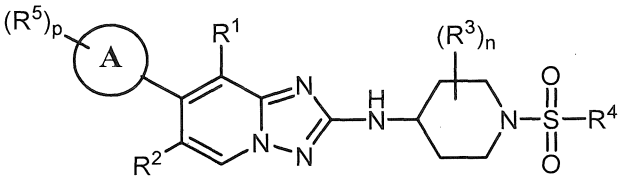
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức (Vc):



(Vc)

hoặc muối dược dụng của nó.

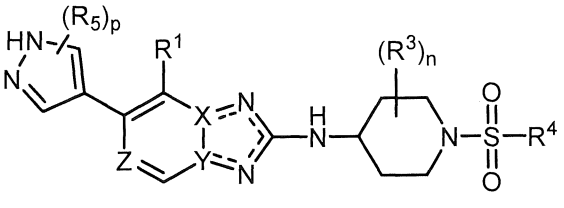
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức (Vd):



(Vd)

hoặc muối dược dụng của nó.

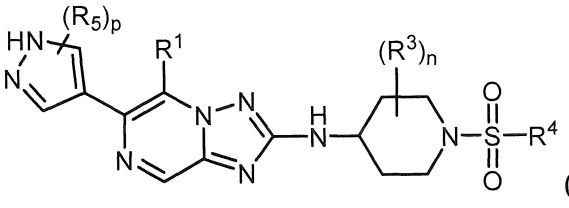
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức (VI):



(VI)

hoặc muối dược dụng của nó.

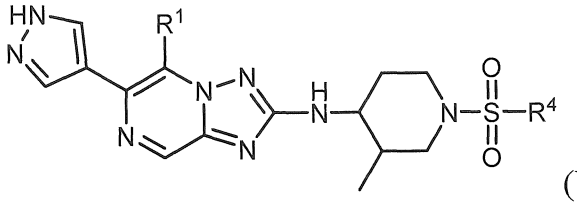
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức (VIa):



(VIa)

hoặc muối dược dụng của nó.

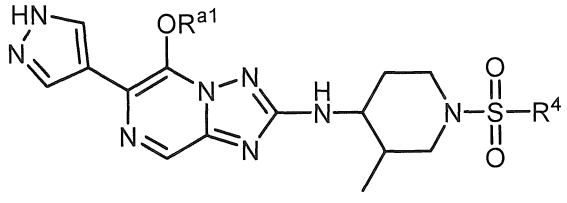
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức (VIb):



(VIb)

hoặc muối dược dụng của nó.

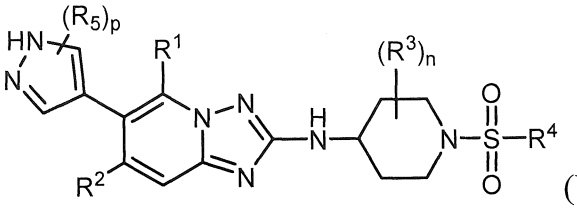
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức (VIc):



(VIc)

hoặc muối dược dụng của nó.

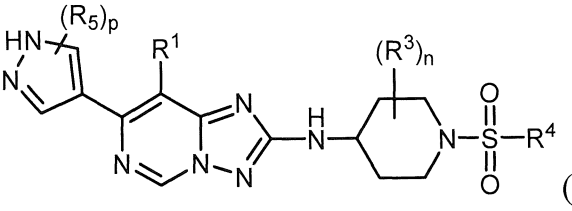
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức (VIIa):



(VIIa)

hoặc muối dược dụng của nó.

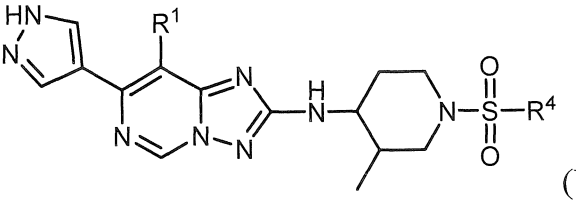
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức (VIIIa):



(VIIIa)

hoặc muối dược dụng của nó.

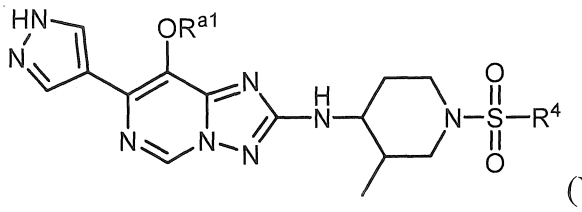
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức (VIIIb):



(VIIIb)

hoặc muối dược dụng của nó.

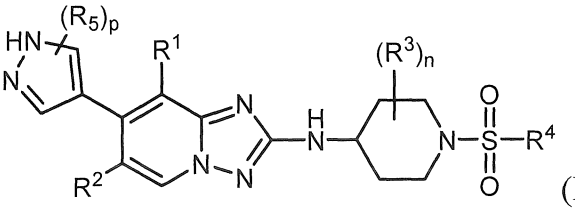
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức (VIIIc):



(VIIIc)

hoặc muối dược dụng của nó.

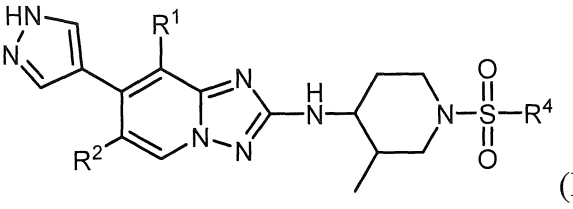
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức (IXa):



(IXa)

hoặc muối dược dụng của nó.

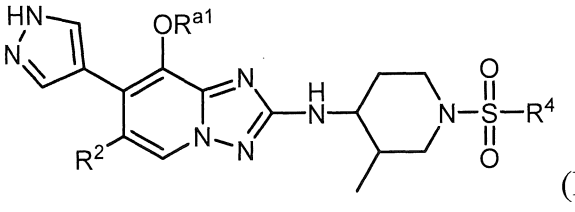
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức (IXb):



(IXb)

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức (IXc):



(IXc)

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, Z là CR^2.

Theo một số phương án, Z là N.

Theo một số phương án, X là N; và Y là C.

Theo một số phương án, X là C; và Y là N.

Theo một số phương án, Z là N, X là N, và Y là C.

Theo một số phương án, Z là N, X là C, và Y là N.

Theo một số phương án, Z là CR^2, X là N, và Y là C.

Theo một số phương án, Z là CR^2, X là C, và Y là N.

Theo một số phương án, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nguyên tử hydro, được gắn vào nguyên tử cacbon của phần tử thế "alkyl", "alkenyl", "alkynyl", "aryl", "phenyl", "xycloalkyl", "heteroxycloalkyl", hoặc "heteroaryl" hoặc nhóm liên kết "-C_{1-4} alkyl-" và "alkylen", như được mô tả trong bản mô tả này, tùy ý được thay thế bằng nguyên tử đoteri.

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

Ở các đoạn khác nhau trong bản mô tả này, các phần tử thế liên kết hóa trị hai được mô tả. Trừ khi có quy định khác, mỗi phần tử thế liên kết hóa trị hai được dự định một cách cụ thể là bao gồm cả dạng xuôi và ngược của phần tử thế liên kết này. Ví dụ, -NR(CR'R'')$_n$- bao gồm cả -NR(CR'R'')$_n$- và -(CR'R'')$_n$NR-. Khi cấu trúc này yêu cầu rõ ràng về nhóm liên kết, thì các biến số Markush được liệt kê cho nhóm đó được hiểu là các nhóm liên kết.

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

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

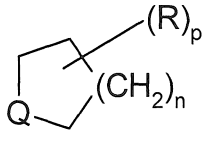
của nguyên tử được chỉ định, và rằng sự thế sẽ tạo ra hợp chất ổn định.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "độc lập được chọn từ" có nghĩa là mỗi lần xuất hiện của một biến số hoặc phần tử thế được chọn một cách độc lập trong mỗi lần xuất hiện từ danh sách áp dụng.

Như được sử dụng ở đây, cụm từ "mỗi 'biến số' được chọn độc lập từ" có nghĩa gần giống với nghĩa trong đó "trong mỗi lần xuất hiện thì 'biến số' được chọn từ".

Khi biến số bất kỳ (ví dụ, R^G) xuất hiện nhiều hơn một lần trong phần tử thế hoặc công thức bất kỳ cho một hợp chất, thì định nghĩa về nó trong mỗi lần xuất hiện là độc lập với định nghĩa về nó trong mọi lần xuất hiện khác. Vì vậy, chẳng hạn, nếu một nhóm được thấy là được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^G được chọn độc lập, thì nhóm này có thể tùy ý được thế bằng tối đa 4 nhóm R^G và R^G trong mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ định nghĩa của R^G.

Theo một số phương án, khi một phần tử thế phức tùy ý được chỉ định là ở dạng:



thì cần phải hiểu rằng phần tử thế R có thể xuất hiện với số lần p trên vòng, và R có thể là một gốc khác nhau trong mỗi lần xuất hiện. Cần phải hiểu rằng mỗi nhóm R có thể thay thế nguyên tử hydro bất kỳ được gắn vào nguyên tử vòng, bao gồm một hoặc cả hai nguyên tử hydro $(CH_2)_n$. Hơn nữa, trong ví dụ trên, biến số Q nên được định nghĩa để bao gồm các hydro, chẳng hạn khi Q được cho là CH_2, NH, v.v., thì phần tử thế linh động bất kỳ chẳng hạn như R trong ví dụ nêu trên, có thể thay thế nguyên tử hydro của biến số Q cũng như nguyên tử hydro trong thành phần không biến đổi khác bất kỳ của vòng này.

Xuyên suốt phần định nghĩa này, thuật ngữ "C_{n-m}" chỉ khoảng bao gồm các điểm đầu cuối, trong đó n và m là các số nguyên và chỉ số lượng cacbon. Các ví dụ bao gồm C_{1-3}, C_{1-4}, C_{1-6}, và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "C_{n-m} alkyl", được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ nhóm hydrocacbon bão hòa có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có từ n đến m cacbon. Ví dụ về các gốc alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm hóa học như metyl (Me), etyl (Et), *n*-propyl (*n*-Pr), isopropyl (*i*-Pr),

n-butyl, *tert*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl; các chất đồng đẳng cao hơn như 2-metyl-1-butyl, *n*-pentyl, 3-pentyl, *n*-hexyl, 1,2,2-trimetylpropyl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm alkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon hoặc 1 đến 2 nguyên tử cacbon.

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

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

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

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "amino" dùng để chỉ nhóm có công thức $–NH_2$.

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

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

Như được sử dụng ở đây, "C_{n-m} haloalkoxy" dùng để chỉ nhóm có công thức –O-haloalkyl có từ n đến m nguyên tử cacbon. Các nhóm haloalkoxy lấy làm ví dụ bao gồm OCF_3 và $OCHF_2$. Theo một số phương án, nhóm haloalkoxy chỉ được flo hóa. Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "C_{n-m} haloalkyl", được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ nhóm alkyl có từ một nguyên tử halogen đến 2s+1 nguyên tử halogen mà có thể giống hoặc khác nhau, trong đó "s" là số nguyên tử cacbon trong nhóm alkyl, trong đó nhóm alkyl có từ n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl chỉ được flo hóa. Theo một số phương án, nhóm alkyl của haloalkyl có từ 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Ví dụ nhóm haloalkyl bao gồm CF_3, C_2F_5, CHF_2, CH_2F, CCl_3, $CHCl_2$, C_2Cl_5 và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "C_{n-m} floalkyl" đề cập đến nhóm alkyl có từ một nguyên tử flo đến 2s+1 nguyên tử flo. Trong đó "s" là số nguyên tử cacbon trong nhóm alkyl, trong đó nhóm alkyl này có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl của floalkyl này có từ 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm floalkyl bao gồm CF_3, C_2F_5, CHF_2, CH_2F, và các nhóm tương tự.

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

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

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

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

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "C_{n-m} alkylcarbonylamino" đề cập đến nhóm có

công thức -NHC(O)-alkyl, trong đó nhóm alkyl này có từ n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl của alkylcarbonylamino này có từ 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

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

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

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "aminosulfonyl" đề cập đến nhóm có công thức -S$(O)_2NH_2$.

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

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

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "aminosulfonylamino" đề cập đến nhóm có công thức -NHS$(O)_2NH_2$.

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

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "di(C_{n-m} alkyl)aminosulfonylamino" đề cập đến nhóm có công thức -NHS$(O)_2$N(alkyl)$_2$, trong đó mỗi nhóm alkyl độc lập có từ n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, mỗi nhóm alkyl của

dialkylaminosulfonylamino độc lập có, từ 1 đến 6, từ 1 đến 4, hoặc từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "aminocarbonylamino", được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, đề cập đến nhóm có công thức -NHC(O)NH_2.

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

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

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

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

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

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

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "xyano-C_{n-m} alkyl" đề cập đến nhóm có công

thức -(C_{n-m} alkylen)-CN, trong đó nhóm alkylen này có từ n đến m nguyên tử cacbon. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "xyano-C_{1-6} alkyl" đề cập đến nhóm có công thức -(C_{1-6} alkylen)-CN. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "xyano-C_{1-3} alkyl" đề cập đến nhóm có công thức -(C_{1-3} alkylen)-CN.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "HO-C_{n-m} alkyl" đề cập đến nhóm có công thức -(C_{n-m} alkylen)-OH, trong đó nhóm alkylen này có từ n đến m nguyên tử cacbon. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "HO-C_{1-3} alkyl" đề cập đến nhóm có công thức -(C_{1-3} alkylen)-OH.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "C_{n-m} alkoxy-C_{o-p} alkyl" đề cập đến nhóm có công thức -(C_{n-m} alkylen)-O(C_{o-p} alkyl), trong đó nhóm alkylen này có từ n đến m nguyên tử cacbon và nhóm alkyl này có từ o đến p nguyên tử cacbon. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl" đề cập đến nhóm có công thức -(C_{1-6} alkylen)-O(C_{1-6} alkyl). Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl" đề cập đến nhóm có công thức -(C_{1-3} alkylen)-O(C_{1-3} alkyl).

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

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

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

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "C_{n-m} alkylcarbonyloxy" là nhóm có công thức -OC(O)-alkyl, trong đó nhóm alkyl này có từ n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl của alkylcarbonyloxy này có từ 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, "aminocarbonyloxy" là nhóm có công thức -OC(O)-NH_2.

Như được sử dụng ở đây, "C_{n-m} alkylaminocarbonyloxy" là nhóm có công thức -

OC(O)-NH-alkyl, trong đó nhóm alkyl này có từ n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl của alkylaminocarbonyloxy này có từ 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, "di(C_{n-m}alkyl)aminocarbonyloxy" là nhóm có công thức -OC(O)-N(alkyl)$_2$, trong đó mỗi nhóm alkyl độc lập có, từ n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, mỗi nhóm alkyl của dialkylaminocarbonyloxy độc lập có từ 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

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

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "carbamyl" đề cập đến nhóm có công thức –C(O)NH$_2$.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "carbonyl", được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, đề cập đến nhóm -C(O)-.

Như được sử dụng ở đây, "xycloalkyl" dùng để chỉ các hydrocacbon vòng không thơm bao gồm các nhóm alkyl và alkenyl mạch vòng. Các nhóm xycloalkyl có thể bao gồm các nhóm đơn vòng hoặc đa vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ), vòng spiro (vòng xoắn) và vòng có cầu nối (ví dụ, nhóm bixycloalkyl có cầu nối). Các nguyên tử cacbon tạo vòng của nhóm xycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng oxo hoặc sulfido (ví dụ, C(O) hoặc C(S)). Cũng được bao gồm trong định nghĩa về xycloalkyl là các gốc có một hoặc nhiều vòng thơm được ngưng tụ (tức là có liên kết chung) với vòng xycloalkyl, ví dụ, các dẫn xuất benzo hoặc thienyl của xyclopentan, xyclohexan, và các gốc tương tự. Nhóm xycloalkyl có chứa vòng thơm ngưng tụ có thể được gắn qua nguyên tử tạo vòng bất kỳ bao gồm nguyên tử tạo vòng của vòng thơm ngưng tụ. Các nhóm xycloalkyl có thể có 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cacbon tạo vòng (tức là, C_{3-10}). Theo một số phương án, xycloalkyl là C_{3-10} xycloalkyl đơn vòng hoặc hai vòng. Theo một số phương án, xycloalkyl là C_{3-7} xycloalkyl đơn vòng. Theo một số phương án, xycloalkyl là C_{4-7} xycloalkyl đơn vòng. Theo một số phương án, xycloalkyl là C_{4-10} xycloalkyl vòng spiro hoặc có cầu nối (ví dụ, nhóm bixycloalkyl có cầu nối). Ví dụ về các nhóm xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, xycloheptatrienyl, norbornyl, norpinyl, norcarnyl, cuban, adamantan, bixyclo[1.1.1]pentyl, bixyclo[2.1.1]hexyl, bixyclo[2.2.1]heptanyl, bixyclo[3.1.1]heptanyl,

bixyclo[2.2.2]octanyl, spiro[3.3]heptanyl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl.

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

Như được sử dụng ở đây, "heteroxycloalkyl" dùng để chỉ các dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có ít nhất một vòng không thơm (vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần), trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon tạo vòng của heteroxycloalkyl này được thế bằng nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, và trong đó các nguyên tử cacbon và nguyên tử khác loại tạo vòng của nhóm heteroxycloalkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo hoặc sulfido (ví dụ, C(O), S(O), C(S), hoặc $S(O)_2$, v.v.). Nhóm heteroxycloalkyl bao gồm hệ đơn vòng và đa vòng (ví dụ, có 2 vòng ngưng tụ). Heteroxycloalkyl bao gồm các nhóm heteroxycloalkyl đơn vòng và đa vòng có 4-10, 4-7, và 5-6 cạnh. Nhóm heteroxycloalkyl cũng có thể bao gồm các vòng spiro và các vòng có

cầu nối. Nhóm heteroxycloalkyl có thể được gắn qua nguyên tử cacbon tạo vòng hoặc nguyên tử khác loại tạo vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl chứa từ 0 đến 3 liên kết đôi. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl chứa từ 0 đến 2 liên kết đôi.

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

Theo một số phương án, heteroxycloalkyl là heteroxycloalkyl đơn vòng, hai vòng, hoặc ba vòng có 4-10 cạnh có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại tạo vòng có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều oxo hoặc sulfido. Theo một số phương án, heteroxycloalkyl này là heteroxycloalkyl hai vòng có 4-10 cạnh có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại tạo vòng có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều oxo hoặc sulfido. Theo một số phương án, heteroxycloalkyl này là heteroxycloalkyl đơn vòng có 4-7 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S, và trong đó 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại tạo vòng có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều oxo hoặc sulfido. Theo một số phương án, heteroxycloalkyl này là heteroxycloalkyl đơn vòng có 4-6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, S, và B và có một hoặc nhiều thành phần vòng được oxy hóa.

Các ví dụ về nhóm heteroxycloalkyl bao gồm pyrolidin-2-on, 1,3-isoxazolidin-2-on, pyranyl, tetrahydropyran, oxetanyl, azetidinyl, morpholino, thiomorpholino, piperazinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, piperidinyl, pyrolidinyl, isoxazolidinyl, isothiazolidinyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, imidazolidinyl, azepanyl, benzazapen, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin, azabixyclo[3.1.0]hexanyl, diazabixyclo[3.1.0]hexanyl, oxabixyclo[2.1.1]hexanyl, azabixyclo[2.2.1]heptanyl,

azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl, azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl, diazabixyclo[2.2.1]heptanyl, azabixyclo[3.1.1]heptanyl, diazabixyclo[3.1.1]heptanyl, azabixyclo[3.2.1]octanyl, diazabixyclo[3.2.1]octanyl, oxabixyclo[2.2.2]octanyl, azabixyclo[2.2.2]octanyl, azaadamantanyl, diazaadamantanyl, oxa-adamantanyl, azaspiro[3.3]heptanyl, diazaspiro[3.3]heptanyl, oxa-azaspiro[3.3]heptanyl, azaspiro[3.4]octanyl, diazaspiro[3.4]octanyl, oxa-azaspiro[3.4]octanyl, azaspiro[2.5]octanyl, diazaspiro[2.5]octanyl, azaspiro[4.4]nonanyl, diazaspiro[4.4]nonanyl, oxa-azaspiro[4.4]nonanyl, azaspiro[4.5]decanyl, diazaspiro[4.5]decanyl, diazaspiro[4.4]nonanyl, oxa-diazaspiro[4.4]nonanyl, và các nhóm tương tự.

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

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

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

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

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "alkylen" đề cập đến nhóm liên kết alkyl hóa trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Ví dụ về "nhóm alkylen" gồm metylen, etan-1,1-diyl, etan-1,2-diyl, propan-1,3-dilyl, propan-1,2-diyl, propan-1,1-diyl và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "alkenylen" đề cập đến nhóm liên kết alkenyl hóa trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Ví dụ về "nhóm alkenylen" gồm ethen-1,1-diyl, ethen-1,2-diyl, propen-1,3-diyl, 2-buten-1,4-diyl, 3-penten-1,5-diyl, 3-hexen-1,6-diyl, 3-hexen-1,5-diyl, và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "alkynylen" đề cập đến nhóm liên kết alkynyl hóa trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Ví dụ về "nhóm alkynylen" gồm propyn-1,3-diyl, 2-butyn-1,4-diyl, 3-pentyn-1,5-diyl, 3-hexyn-1,6-diyl, 3-hexyn-1,5-diyl, và các nhóm

tương tự.

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

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

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "độc lập được chọn từ" có nghĩa là mỗi lần xuất hiện của một biến số hoặc phần tử thế được chọn một cách độc lập trong mỗi lần xuất hiện từ danh sách áp dụng.

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

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

hợp chất này có cấu hình *(R)*. Theo một số phương án, hợp chất này có cấu hình *(S)*. Các công thức (ví dụ, công thức (I), (II), v.v.) được đề cập trong bản mô tả này bao gồm các đồng phân lập thể của các hợp chất này.

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

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

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

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

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

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

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

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

Sáng chế cũng bao gồm các muối dược dụng của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Như được sử dụng ở đây, "muối dược dụng" dùng để chỉ các dẫn xuất của hợp chất được bộc lộ, trong đó hợp chất gốc được biến đổi bằng cách chuyển hóa gốc axit hoặc bazơ hiện có thành dạng muối của nó. Ví dụ về muối dược dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối khoáng hoặc axit hữu cơ của các gốc bazơ như amin; muối kiềm hoặc hữu cơ của gốc axit như axit cacboxylic; và các muối tương tự. Các muối dược dụng theo sáng chế bao gồm các muối không độc thông thường của hợp chất gốc được tạo thành, ví dụ, từ các axit vô cơ hoặc hữu cơ không độc. Các muối dược dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc chứa gốc axit hoặc bazơ bằng các phương pháp hóa học

thông thường. Nói chung, các muối như vậy có thể được điều chế bằng cách cho các dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng tỷ lượng của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp của cả hai; nói chung, môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, rượu (ví dụ, metanol, etanol, iso-propanol, hoặc butanol) hoặc axetonitril (ACN) được ưu tiên. Danh sách các loại muối thích hợp được tìm thấy trong tài liệu *Remington's Pharmaceutical Sciences*, tái bản lần thứ 17, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 và *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), mỗi tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của chúng.

Quá trình tổng hợp

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

Các phản ứng điều chế các hợp chất được mô tả ở đây có thể được thực hiện trong các dung môi thích hợp mà có thể được lựa chọn một cách dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Các dung môi thích hợp có thể là về cơ bản không phản ứng với nguyên liệu ban đầu (chất phản ứng), chất trung gian hoặc sản phẩm ở nhiệt độ mà tại đó phản ứng được tiến hành, ví dụ, nhiệt độ có thể dao động từ nhiệt độ làm đông lạnh của dung môi đến nhiệt độ sôi của dung môi. Phản ứng nhất định có thể được thực hiện trong một dung môi hoặc hỗn hợp của nhiều hơn một dung môi. Tùy thuộc vào từng bước phản ứng cụ thể, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể lựa chọn dung môi thích hợp cho phản ứng cụ thể.

Các cách diễn đạt "nhiệt độ môi trường" hoặc "nhiệt độ trong phòng" hoặc "rt" như được sử dụng ở đây, được hiểu trong lĩnh vực kỹ thuật này, và thường dùng để chỉ nhiệt độ, ví dụ, nhiệt độ phản ứng, mà bằng khoảng nhiệt độ của phòng trong đó phản ứng được thực hiện, ví dụ, nhiệt độ từ khoảng 20°C đến khoảng 30°C.

Quy trình điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm bước bảo vệ và khử bảo vệ các nhóm hóa học khác nhau. Nhu cầu về việc bảo vệ và khử bảo vệ, và việc lựa chọn các nhóm bảo vệ thích hợp có thể được xác định một cách dễ dàng bởi người có hiểu

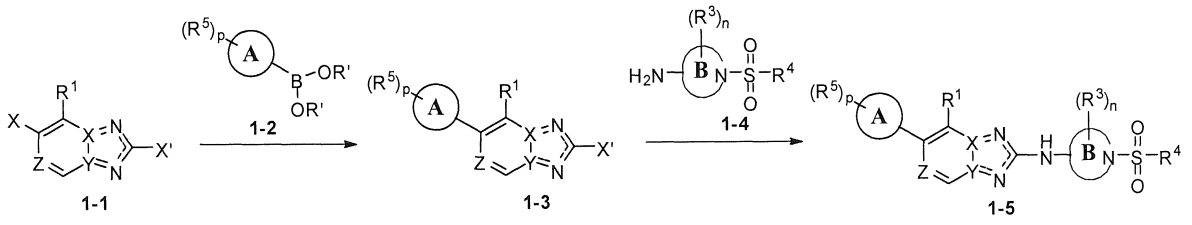
biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hóa học về các nhóm bảo vệ được mô tả trong các tài liệu, ví dụ, Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007); Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000); Smith *và đồng tác giả*, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, tái bản lần thứ 6 (Wiley, 2007); Peturssion *và đồng tác giả*, "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," *J. Chem. Educ.*, 1997, *74*(11), 1297; và Wuts *và đồng tác giả*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Tái bản lần thứ 4, (Wiley, 2006).

Các phản ứng có thể được theo dõi bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, sự tạo thành sản phẩm có thể được theo dõi bằng các phương tiện quang phổ, như phổ cộng hưởng từ hạt nhân (ví dụ, ^{1}H hoặc ^{13}C), phổ hồng ngoại, quang phổ (ví dụ, UV khả kiến), phổ khối hoặc bằng các phương pháp sắc ký như sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC), sắc ký lỏng-khối phổ (LCMS), hoặc sắc ký lớp mỏng (TLC). Các hợp chất có thể được tinh chế bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này bằng nhiều phương pháp, bao gồm sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và sắc ký silica pha thuận.

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

Các hợp chất có công thức 1-5 có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 1. Các phản ứng ghép cặp chéo được xúc tác bằng paladi của các aryl halogenua thích hợp 1-1 và các este/axit boronic 1-2 tạo ra các hợp chất có công thức 1-3. Các phản ứng tạo liên kết C-N được xúc tác bởi kim loại chuyển tiếp (bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, Pd và Cu) tạo ra các hợp chất có công thức 1-5.

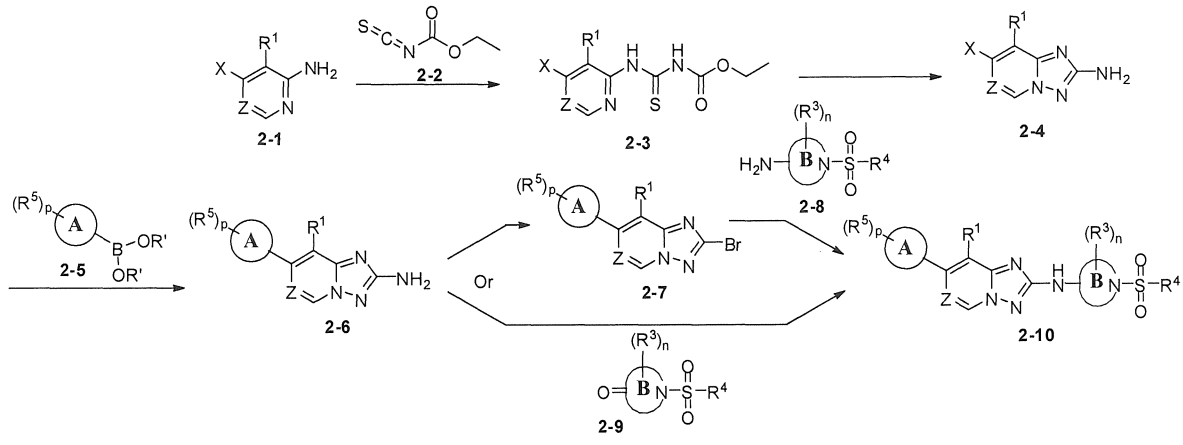
Sơ đồ 1.



Các hợp chất có công thức 2-10 cũng có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 2. Phản ứng thế ái nhân giữa các hợp chất 2-1 với O-etyl carbonisothioxyanatidat 2-2 tạo ra các hợp chất trung gian 2-3. Phản ứng đóng vòng của

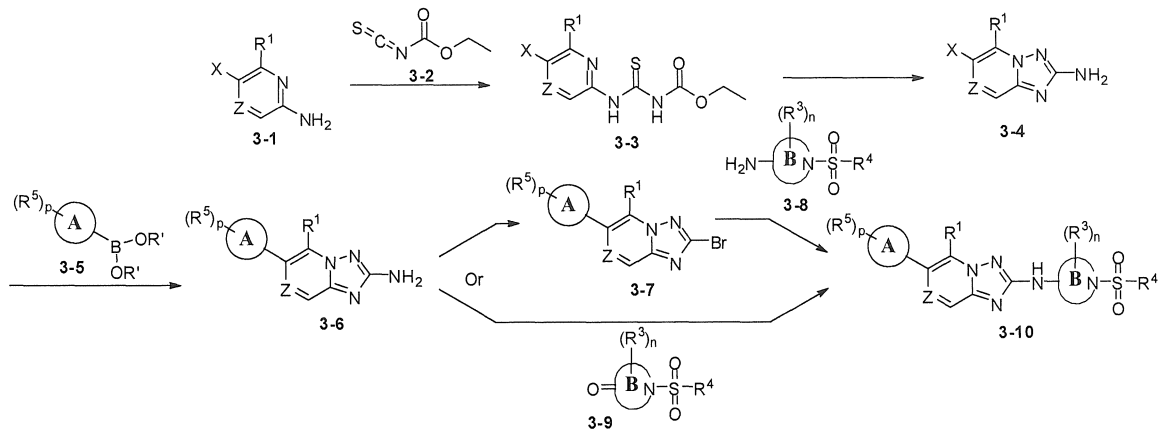
hợp chất 2-3 với hydroxylamin hydroclorua/DIPEA có thể tạo ra các nhân amino hai vòng 2-4. Các phản ứng ghép cặp chéo được xúc tác bằng paladi giữa các hợp chất 2-4 và các este/axit boronic 2-5 tạo ra các hợp chất có công thức 2-6. Phản ứng brom hóa Sandmeyer của các hợp chất 2-6 tạo ra các aryl bromua 2-7, mà có thể phản ứng với các hợp chất amino 2-8 để tạo ra các hợp chất 2-10 dưới các điều kiện phản ứng tạo liên kết C-N được xúc tác bởi kim loại chuyển tiếp. Theo cách khác, các hợp chất có công thức 2-10 có thể được tạo ra trực tiếp từ các hợp chất amino 2-6 bằng cách sử dụng các quy trình amin hóa khử.

Sơ đồ 2.



Các hợp chất có công thức 3-10 có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 3. Phản ứng thế ái nhân giữa các hợp chất 3-1 với O-etyl carbonisothioxyanatidat 3-2 tạo ra các hợp chất trung gian 3-3. Phản ứng đóng vòng giữa hợp chất 3-3 với hydroxylamin hydroclorua/DIPEA có thể tạo ra các nhân amino hai vòng 3-4. Các phản ứng ghép cặp chéo được xúc tác bằng paladi của các hợp chất 3-4 và các este/axit boronic 3-5 tạo ra các hợp chất có công thức 3-6. Phản ứng brom hóa Sandmeyer của các hợp chất 3-6 tạo ra các aryl bromua 3-7, mà có thể phản ứng với các hợp chất amino 3-8 để tạo ra các hợp chất 3-10 dưới các điều kiện phản ứng tạo liên kết C-N được xúc tác bởi kim loại chuyển tiếp. Theo cách khác, các hợp chất có công thức 3-10 có thể được tạo ra trực tiếp từ các hợp chất amino 3-6 bằng cách sử dụng các quy trình amin hóa khử.

Sơ đồ 3.



Phương pháp sử dụng

Các hợp chất theo sáng chế có thể ức chế CDK2 và do đó rất hữu ích để điều trị bệnh trong đó bệnh lý cơ bản, toàn bộ hoặc một phần, là do CDK2 điều tiết. Các bệnh như vậy bao gồm ung thư và các bệnh khác có rối loạn tăng sinh. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho cá thể hoặc bệnh nhân *in vivo* sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó nhằm ức chế sự phát triển của các khối u ung thư. Hợp chất có công thức (I) hoặc có công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối của nó, có thể được sử dụng để ức chế sự phát triển của khối u ung thư có sai lạc hoạt hóa hoạt tính kinaza CDK2. Chúng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh (ví dụ, ung thư) được đặc trưng bởi hiện tượng khuếch đại hoặc biểu hiện quá mức của CCNE1 chẳng hạn như ung thư buồng trứng, ung thư tử cung và ung thư vú và sự bất hoạt p27 chẳng hạn như ung thư vú và u hắc sắc tố. Theo đó, theo một số phương án của phương pháp này, bệnh nhân trước đó đã được xác định là có hiện tượng khuếch đại gen xyclin E1 (CCNE1) và/hoặc mức biểu hiện CCNE1 trong mẫu sinh học nhận được từ người bệnh cao hơn so với mức biểu hiện CCNE1 đối chứng. Theo cách khác, hợp chất có công thức (I) hoặc có công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối của nó, có thể được sử dụng kết hợp với các tác nhân khác hoặc phương pháp điều trị ung thư tiêu chuẩn, như được mô tả bên dưới. Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế sự phát triển của tế bào khối u *in vitro*. Phương pháp này bao gồm bước cho tế bào khối u tiếp xúc *in vitro* với hợp chất có công thức (I) hoặc có công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối của nó. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất

phương pháp ức chế sự phát triển của tế bào khối u có hiện tượng khuếch đại hoặc biểu hiện quá mức của CCNE1 ở cá thể hoặc bệnh nhân. Phương pháp này bao gồm việc cho cá thể hoặc bệnh nhân cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I) hoặc có công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối hoặc chất đồng phân lập thể của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế CDK2, bao gồm bước cho CDK2 tiếp xúc với hợp chất có công thức (I) hoặc công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối của nó. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế CDK2 ở bệnh nhân, bao gồm bước cho bệnh nhân này sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối của nó.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư. Phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân (cần điều trị) sử dụng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối của nó. Theo một phương án khác, bệnh ung thư được đặc trưng bởi hiện tượng khuếch đại hoặc biểu hiện quá mức của CCNE1. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư buồng trứng hoặc bệnh ung thư vú, được đặc trưng bởi hiện tượng khuếch đại hoặc biểu hiện quá mức của CCNE1.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2 ở bệnh nhân, bao gồm bước cho bệnh nhân này sử dụng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối của nó. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2 có liên quan đến hiện tượng khuếch đại gen xyclin E1 (CCNE1) và/hoặc biểu hiện quá mức CCNE1.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2 là các tế bào u nguyên bào thần kinh được khuếch đại bởi N-myc (xem tài liệu Molenaar, và đồng tác giả,

Proc Natl Acad Sci USA 106(31): 12968-12973), bệnh ung thư phổi do đột biến K-Ras (xem tài liệu Hu, S., và đồng tác giả, *Mol Cancer Ther,* 2015. 14(11): 2576-85, và bệnh ung thư do đột biến FBW7 và sự biểu hiện quá mức CCNE1 (xem tài liệu Takada, *và đồng tác giả*, *Cancer Res*, 2017. 77(18): 4881-4893).

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2 là bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy của phổi, bệnh ung thư biểu mô tuyến của phổi, bệnh ung thư biểu mô tuyến tụy, bệnh ung thư biểu mô tuyến vú xâm lấn, bệnh ung thư biểu mô tuyến sợi tử cung, bệnh ung thư biểu mô tuyến thanh dịch buồng trứng, bệnh ung thư biểu mô tuyến dạ dày, bệnh ung thư biểu mô thực quản, bệnh ung thư biểu mô bàng quang đường niệu, u trung biểu mô, hoặc sacôm.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2 là bệnh ung thư biểu mô tuyến của phổi, bệnh ung thư biểu mô tuyến vú xâm lấn, bệnh ung thư biểu mô tuyến sợi tử cung, bệnh ung thư biểu mô tuyến thanh dịch buồng trứng, hoặc bệnh ung thư biểu mô tuyến dạ dày.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2 là bệnh ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô, hoặc ung thư biểu mô tuyến dạng nang.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2 là bệnh ung thư tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư dạ dày, ung thư thực quản, ung thư phổi, ung thư bàng quang, ung thư tuyến tụy, hoặc ung thư vú.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2 là bệnh ung thư.

Theo một số phương án, bệnh ung thư được đặc trưng bởi sự khuếch đại hoặc biểu hiện quá mức của CCNE1. Theo một số phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư buồng trứng hoặc ung thư vú, được đặc trưng bởi sự khuếch đại hoặc biểu hiện quá mức của CCNE1.

Theo một số phương án, bệnh ung thư vú này là ung thư vú kháng hóa trị hoặc xạ trị, ung thư vú kháng nội tiết, ung thư vú kháng trastuzumab, hoặc ung thư vú biểu hiện tính kháng nguyên phát hoặc mắc phải đối với sự ức chế CDK4/6. Theo một số phương án, bệnh ung thư vú này là ung thư vú tiến triển hoặc di căn.

Ví dụ về bệnh ung thư có thể điều trị bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ung thư xương, ung thư tuyến tụy, ung thư da, ung thư đầu

hoặc cổ, u hắc sắc tố ác tính ở da hoặc nội nhãn, ung thư tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư trực tràng, ung thư vùng hậu môn, ung thư dạ dày, ung thư tinh hoàn, ung thư tử cung, ung thư biểu mô ống dẫn trứng, ung thư biểu mô nội mạc tử cung, ung thư nội mạc tử cung, ung thư biểu mô cổ tử cung, ung thư biểu mô âm đạo, ung thư biểu mô âm hộ, bệnh Hodgkin, u lympho không phải Hodgkin, ung thư thực quản, ung thư ruột non, ung thư hệ nội tiết, ung thư tuyến giáp, ung thư tuyến cận giáp, ung thư tuyến thượng thận, sacôm mô mềm, ung thư niệu đạo, ung thư dương vật, bệnh bạch cầu cấp hoặc mạn tính bao gồm bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính, bệnh bạch cầu dạng tủy mạn tính, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính, bệnh bạch cầu tế bào lympho mạn tính, khối u rắn ở thiếu niên, u lympho lympho bào, ung thư bàng quang, ung thư thận hoặc niệu đạo, ung thư biểu mô bể thận, khối u hệ thần kinh trung ương (CNS), u lympho CNS nguyên phát, tạo mạch khối u, u cột sống, u thần kinh đệm thân não, u dạng tuyến của tuyến yên, Sacôm Kaposi, ung thư biểu bì, ung thư tế bào vảy, u lympho tế bào T, các bệnh ung thư do môi trường gây ra bao gồm các bệnh do amiăng gây ra, và các dạng kết hợp của các bệnh ung thư nêu trên. Hợp chất theo sáng chế cũng hữu ích để điều trị các bệnh ung thư di căn.

Theo một số phương án, các bệnh ung thư có thể điều trị được bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm u hắc sắc tố (ví dụ, u hắc sắc tố ác tính di căn, u hắc sắc tố kháng ức chế BRAF và HSP90), ung thư thận (ví dụ, ung thư biểu mô tế bào sáng), ung thư tuyến tiền liệt (ví dụ, ung thư biểu mô tuyến tuyến tiền liệt kháng liệu pháp hooc-môn), ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi tế bào không nhỏ và ung thư phổi tế bào nhỏ), ung thư đầu và cổ tế bào vảy, ung thư biểu mô (ví dụ, bàng quang) và các bệnh ung thư có sự bất ổn định tiểu vệ tinh cao (MSI^{cao}). Ngoài ra, sáng chế bao gồm khối u ác tính kháng điều trị hoặc tái phát mà sự phát triển của chúng có thể bị ức chế bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế.

Theo một số phương án, bệnh ung thư có thể điều trị bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, khối u rắn (ví dụ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư ruột kết, ung thư thực quản, ung thư nội mạc tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư tử cung, ung thư thận, ung thư gan, ung thư tuyến tụy, ung thư dạ dày, ung thư vú, ung thư phổi, bệnh ung thư đầu và cổ, ung thư tuyến giáp, u nguyên bào thần kinh đệm, sacôm, ung thư bàng quang, v.v.), bệnh ung thư huyết học (ví dụ, u lympho, bệnh bạch cầu chẳng hạn như bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu nguyên bào tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu tế bào lympho mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu phát sinh từ tủy xương mạn tính

(CML), DLBCL, u lympho tế bào vỏ, u lympho không phải Hodgkin (bao gồm u lympho dạng nang, bao gồm NHL tái phát hoặc kháng điều trị và u nang tái phát), u lympho thể Hodgkin hoặc đa u tủy) và các dạng kết hợp của các bệnh ung thư nêu trên.

Theo một số phương án, bệnh ung thư có thể điều trị bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ung thư biểu mô đường mật, ung thư ống mật, ung thư vú bộ ba âm tính, sacôm cơ vân, ung thư phổi tế bào nhỏ, sacôm cơ trơn, ung thư biểu mô tế bào gan, sacôm Ewing, ung thư não, khối u não, u bào hình sao, u nguyên bào thần kinh, u xơ thần kinh, ung thư biểu mô tế bào nền, sacôm sụn, sacôm dạng biểu mô, ung thư mắt, ung thư vòi trứng, ung thư dạ dày - ruột, khối u mô đệm dạ dày - ruột, bệnh bạch cầu tế bào lông tóc, ung thư đường ruột, ung thư tế bào đảo nhỏ, ung thư khoang miệng, ung thư miệng, ung thư họng, ung thư thanh quản, ung thư môi, u trung biểu mô, ung thư cổ, ung thư khoang mũi, ung thư mắt, u hắc sắc tố ở mắt, ung thư vùng chậu, ung thư trực tràng, ung thư biểu mô tế bào thận, ung thư tuyến nước bọt, ung thư xoang, ung thư cột sống, ung thư lưỡi, ung thư biểu mô dạng ống, ung thư niệu đạo, và ung thư niệu quản.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh hồng cầu hình liềm và bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm.

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

Các bệnh ung thư huyết học điển hình bao gồm u lympho và bệnh bạch cầu chẳng hạn như bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu nguyên bào tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu dòng tiền tủy bào cấp tính (APL), bệnh bạch cầu tế bào lympho mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu phát sinh từ tủy xương mạn tính (CML), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ, u lympho không phải Hodgkin (bao gồm NHL tái phát hoặc kháng điều trị và u nang tái phát), u lympho thể Hodgkin, bệnh tăng sinh tủy xương (ví dụ, xơ hóa tủy xương nguyên phát (PMF), bệnh đa hồng cầu nguyên phát (PV), và bệnh tăng tiểu cầu tiên phát (ET)), hội chứng loạn sản tủy (MDS), u nguyên bào lympho cấp tính tế bào T (T-ALL) và đa u tủy (MM).

Sacôm điển hình bao gồm sacôm sụn, sacôm Ewing, sacôm xương, sacôm cơ vân, sacôm mạch máu, sacôm mô sợi, liposacôm, u niêm, u cơ vân, sacôm cơ vân, u xơ, u mỡ,

u mô thừa, và u quái.

Ung thư phổi điển hình bao gồm ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC), ung thư biểu mô phế quản, tế bào vảy, tế bào nhỏ không biệt hóa, tế bào lớn không biệt hóa, ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô phế nang (tiểu phế quản), u tuyến phế quản, u mô thừa sụn, và u trung biểu mô.

Các bệnh ung thư dạ dày-ruột điển hình bao gồm ung thư thực quản (ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô tuyến, sacôm cơ trơn, u lympho), dạ dày (ung thư biểu mô, u lympho, sacôm cơ trơn), tuyến tụy (ung thư biểu mô tuyến thể ống, u tụy nội tiết, u tế bào tiết glucagon, u tế bào tiết gastrin, khối u thần kinh nội tiết, vipoma), ruột non (ung thư biểu mô tuyến, u lympho, khối u thần kinh nội tiết, sacôm Kaposi, u mềm cơ trơn, u mạch máu, u mỡ, u xơ thần kinh, u xơ), ruột già (ung thư biểu mô tuyến, u tuyến ống, u tuyến nhú, u mô thừa, u mềm cơ trơn), và ung thư đại trực tràng.

Các bệnh ung thư đường sinh dục điển hình bao gồm các bệnh ung thư thận (ung thư biểu mô tuyến, khối u Wilm [u nguyên bào thận]), bàng quang và niệu đạo (ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp, ung thư biểu mô tuyến), tuyến tiền liệt (ung thư biểu mô tuyến, sacôm), và tinh hoàn (u tinh, u quái, ung thư biểu mô bào thai, ung thư biểu mô u quái terato, ung thư biểu mô rau thai, sacôm, ung thư biểu mô tế bào kẽ, u xơ, u tuyến xơ, khối u dạng tuyến, u mỡ).

Các bệnh ung thư gan điển hình bao gồm u gan (ung thư biểu mô tế bào gan), ung thư biểu mô đường mật, u nguyên bào gan, sacôm mạch máu, u tuyến tế bào gan, và u mạch máu.

Các bệnh ung thư xương điển hình bao gồm, ví dụ, sacôm tạo xương (sacôm xương), sacôm mô sợi, u mô bào sợi ác tính, sacôm sụn, sacôm Ewing, u lympho ác tính (sacôm tế bào lưới), đa u tủy, u sụn tế bào khổng lồ ác tính, u xương sụn (các chồi xương sụn), u sụn lành tính, u nguyên bào sụn, u xơ niêm sụn, u xương mô tiền cốt, và khối u tế bào khổng lồ.

Các bệnh ung thư hệ thần kinh điển hình bao gồm ung thư hộp sọ (u xương, u mạch máu, u hạt, u vàng, bệnh viêm xương biến dạng), màng não (u màng não, sacôm màng não, u thần kinh đệm lan tỏa), não (u bào hình sao, u nguyên bào tủy, u thần kinh đệm, u màng não thất, u tế bào mầm (u tuyến tùng), u nguyên bào thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, u thần kinh đệm ít nhánh, u bao dây thần kinh, u nguyên bào võng mạc,

khối u bẩm sinh), và tủy sống (u xơ thần kinh, u màng não, u thần kinh đệm, sacôm), cũng như là u nguyên bào thần kinh và bệnh Lhermitte-Duclos.

Các bệnh ung thư phụ khoa điển hình bao gồm ung thư tử cung (ung thư biểu mô nội mạc tử cung), cổ tử cung (ung thư biểu mô cổ tử cung, chứng loạn sản cổ tử cung tiền khối u), buồng trứng (ung thư biểu mô buồng trứng (ung thư biểu mô tuyến thanh dịch, ung thư biểu mô tuyến nhầy, ung thư biểu mô không phân loại), khối u tế bào vỏ hạt, khối u tế bào Sertoli-Leydig, tế bào mầm chưa biệt hóa, u quái ác tính), âm hộ (ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô trong biểu mô, ung thư biểu mô tuyến, sacôm mô sợi, u hắc sắc tố), âm đạo (ung thư biểu mô tế bào sáng, ung thư biểu mô tế bào vảy, sacôm cơ vân dạng chùm nho (sacôm cơ vân dạng phôi), và ống dẫn trứng (ung thư biểu mô).

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

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

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

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

kiếm.

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

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

Liệu pháp kết hợp

I. Liệu pháp điều trị ung thư

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

Một hoặc nhiều dược chất bổ sung như, ví dụ, chất hóa trị, chất kháng viêm, steroit, chất ứng chế miễn dịch, chất điều trị ung thư miễn dịch, chất ức chế enzym chuyển hóa, chất ức chế thụ thể chemokin và chất ức chế phosphataza, cũng như các liệu pháp nhắm đích như các chất ức chế kinaza Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, c-Kit, IGF-1R, RAF, FAK, và CDK4/6 chẳng hạn, ví dụ như, các dược chất được mô tả trong WO 2006/056399 có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến CDK2. Các dược chất khác chẳng hạn như kháng thể trị liệu có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến CDK2. Một hoặc nhiều

dược chất bổ sung có thể được sử dụng cho bệnh nhân một cách đồng thời hoặc tuần tự.

Theo một số phương án, chất ức chế CDK2 này được cho dùng hoặc sử dụng kết hợp với chất ức chế BCL2 hoặc chất ức chế CDK4/6.

Hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế enzym/protein/thụ thể khác để điều trị các bệnh, như các bệnh ung thư hoặc các bệnh truyền nhiễm và các bệnh hoặc rối loạn khác được mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ về các bệnh và chỉ định có thể điều trị được bằng các liệu pháp kết hợp bao gồm các bệnh và chỉ định như được mô tả trong bản mô tả này. Các ví dụ về bệnh ung thư bao gồm khối u rắn và khối u lỏng, như bệnh ung thư máu. Các ví dụ về bệnh truyền nhiễm bao gồm bệnh nhiễm virut, bệnh nhiễm khuẩn, bệnh nhiễm nấm hoặc bệnh nhiễm ký sinh trùng. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế của các kinaza dưới đây để điều trị ung thư: Akt1, Akt2, Akt3, BCL2, CDK4/6, TGF-βR, PKA, PKG, PKC, CaM-kinaza, phosphorylaza kinaza, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IDH2, IGF-1R, IR-R, PDGFαR, PDGFβR, (alpha, beta, gama, delta, và đa dạng hoặc có chọn lọc) PI3K, CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, PARP, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, TAM kinaza (Axl, Mer, Tyro3), FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK và B-Raf. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế dưới đây để điều trị các bệnh ung thư hoặc các bệnh truyền nhiễm. Các ví dụ không giới hạn sáng chế về các chất ức chế mà có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế để điều trị ung thư và các bệnh truyền nhiễm bao gồm chất ức chế FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 hoặc FGFR4, ví dụ, pemigatinib (INCB54828), INCB62079), chất ức chế EGFR (còn được biết là ErB-1 hoặc HER-1; ví dụ, erlotinib, gefitinib, vandetanib, orsimertinib, cetuximab, necitumumab, hoặc panitumumab), chất ức chế VEGFR hoặc chất phong bế con đường (ví dụ, bevacizumab, pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, regorafenib, ponatinib, cabozantinib, vandetanib, ramucirumab, lenvatinib, ziv-aflibercept), chất ức chế PARP (ví dụ, olaparib, rucaparib, veliparib hoặc niraparib), chất ức chế JAK (JAK1 và/hoặc JAK2, ví dụ, ruxolitinib hoặc baricitinib; JAK1, ví dụ, itacitinib (INCB39110), INCB052793, hoặc INCB054707), chất ức chế IDO (ví dụ, epacadostat, NLG919, hoặc BMS-986205, MK7162), chất ức chế LSD1 (ví dụ, GSK2979552, INCB59872 và INCB60003), chất ức chế TDO, chất ức chế PI3K-delta (ví

dụ, parsaclisib (INCB50465) hoặc INCB50797), chất ức chế PI3K-gama chẳng hạn chất ức chế chọn lọc PI3K-gama, chất ức chế Pim (ví dụ, INCB53914), chất ức chế CSF1R, tyrosin kinaza thụ thể TAM (Tyro-3, Axl, và Mer; ví dụ, INCB081776), chất đối kháng thụ thể adenosin (ví dụ, chất đối kháng thụ thể A2a/A2b), chất ức chế HPK1, chất ức chế thụ thể chemokin (ví dụ, chất ức chế CCR2 hoặc CCR5), chất ức chế SHP1/2 phosphataza, chất ức chế histon deaxetylaza (HDAC) như chất ức chế HDAC8, chất ức chế tạo mạch, chất ức chế thụ thể interleukin, các chất ức chế thành viên họ có brom và đầu cuối bổ sung (ví dụ, chất ức chế miền brom hoặc chất ức chế BET như INCB54329 và INCB57643), chất ức chế c-MET (ví dụ, capmatinib), kháng thể kháng CD19 (ví dụ, tafasitamab), chất ức chế ALK2 (ví dụ, INCB00928); hoặc dạng kết hợp của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối được mô tả trong bản mô tả này được sử dụng với chất ức chế PI3Kδ. Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối được mô tả trong bản mô tả này được sử dụng với chất ức chế JAK. Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối được mô tả trong bản mô tả này được sử dụng với chất ức chế JAK1 hoặc JAK2 (ví dụ, baricitinib hoặc ruxolitinib). Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối được mô tả trong bản mô tả này được sử dụng với chất ức chế JAK1. Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối được mô tả trong bản mô tả này được sử dụng với chất ức chế JAK1, mà có tính chọn lọc hơn so với JAK2.

Các kháng thể lấy làm ví dụ để sử dụng trong liệu pháp kết hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, trastuzumab (ví dụ, kháng HER2), ranibizumab (ví dụ, kháng VEGF-A), bevacizumab (AVASTIN™, ví dụ, kháng VEGF), panitumumab (ví dụ, kháng EGFR), cetuximab (ví dụ, kháng EGFR), rituxan (ví dụ, kháng CD20), và các kháng thể hướng c-MET.

Một hoặc nhiều tác nhân dưới đây có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế và được trình bày dưới dạng danh sách không giới hạn phạm vi của sáng chế: chất kìm tế bào, cisplatin, doxorubixin, taxotere, taxol, etoposit, irinotecan, camptosar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, epothilon, tamoxifen, 5-flouraxil, methotrexat, temozolomit, xyclophosphamit, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, IRESSA™ (gefitinib), TARCEVA™ (erlotinib), các kháng thể đối với EGFR, intron, ara-C, adriamyxin, cytoxan, gemcitabin, mù tạt uraxil, clormethin, ifosfamit, melphalan, clorambucil, pipobroman, trietylenmelamin, trietylenthiophosphoramin, busulfan, carmustin, lomustin, streptozocin, dacarbazin, floxuridin, cytarabin, 6-mercaptopurin, 6-

thioguanin, fludarabin phosphat, oxaliplatin, leucovirin, ELOXATIN™ (oxaliplatin), pentostatin, vinblastin, vincristin, vindesin, bleomyxin, dactinomyxin, daunorubixin, doxorubixin, epirubixin, idarubixin, mithramyxin, deoxycoformyxin, mitomyxin-C, L-asparaginaza, teniposit 17.alpha.-ethinylestradiol, dietylstilbestrol, testosteron, Prednison, Fluoxymesteron, Dromostanolon propionat, testolacton, megestrolaxetat, metylprednisolon, metyltestosteron, prednisolon, triamcinolon, clorotrianisen, hydroxyprogesteron, aminoglutethimit, estramustin, medroxyprogesteroneaxetat, leuprolit, flutamit, toremifen, goserelin, carboplatin, hydroxyure, amsacrin, procarbazin, mitotan, mitoxantron, levamisol, navelben, anastrazol, letrazol, capecitabin, reloxafin, droloxafin, hexametylmelamin, avastin, HERCEPTIN™ (trastuzumab), BEXXAR™ (tositumomab), VELCADE™ (bortezomib), ZEVALIN™ (ibritumomab tiuxetan), TRISENOX™ (arsenic trioxit), XELODA™ (capecitabin), vinorelbin, porfimer, ERBITUX™ (cetuximab), thiotepa, altretamin, melphalan, trastuzumab, lerozol, fulvestrant, exemestan, ifosfomit, rituximab, C225 (cetuximab), Campath (alemtuzumab), clofarabin, cladribin, aphidicolon, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezacitabin, Sml1, fludarabin, pentostatin, triapin, didox, trimidox, amidox, 3-AP, và MDL-101,731.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng kết hợp với các phương pháp điều trị bệnh ung thư khác, ví dụ như bằng hóa trị liệu, liệu pháp chiếu xạ, liệu pháp nhắm đích khối u, liệu pháp bổ trợ, liệu pháp miễn dịch hoặc phẫu thuật. Ví dụ về liệu pháp miễn dịch bao gồm điều trị xytokin (ví dụ, interferon, GM-CSF, G-CSF, IL-2), liệu pháp miễn dịch CRS-207, vắc-xin ung thư, kháng thể đơn dòng, kháng thể đặc hiệu kép hoặc đa đặc hiệu, thể liên hợp kháng thể-dược chất, chuyển tế bào T nuôi, chất chủ vận thụ thể Toll, chất chủ vận RIG-I, liệu pháp virut tiêu khối u và các phân tử nhỏ điều hòa miễn dịch, bao gồm thalidomit hoặc chất ức chế JAK1/2, chất ức chế PI3Kδ và các chất tương tự. Các hợp chất này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều loại thuốc chống ung thư, như các chất hóa trị. Các chất hóa trị lấy làm ví dụ bao gồm hóa chất bất kỳ trong số các hóa chất sau: abarelix, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, allopurinol, altretamin, anastrozol, arsenic trioxit, asparaginaza, azacitidin, bevacizumab, bexaroten, baricitinib, bleomyxin, bortezomib, busulfan tiêm tĩnh mạch, busulfan dùng qua đường miệng, calusteron, capecitabin, carboplatin, carmustin, cetuximab, clorambucil, cisplatin, cladribin, clofarabin, xyclophosphamit, cytarabin, dacarbazin, dactinomyxin, dalteparin natri, dasatinib, daunorubixin, decitabin, denileukin, denileukin diftitox, dexrazoxan,

docetaxel, doxorubixin, dromostanolon propionat, eculizumab, epirubixin, erlotinib, estramustin, etoposit phosphat, etoposit, exemestan, fentanyl xitrat, filgrastim, floxuridin, fludarabin, flouracil, fulvestrant, gefitinib, gemcitabin, gemtuzumab ozogamixin, goserelin axetat, histrelin axetat, ibritumomab tiuxetan, idarubixin, ifosfamit, imatinib mesylat, interferon alfa 2a, irinotecan, lapatinib ditosylat, lenalidomit, letrozol, leucovorin, leuprolit axetat, levamisol, lomustin, meclorethamin, megestrol axetat, melphalan, mercaptopurin, methotrexat, metoxsalen, mitomyxin C, mitotan, mitoxantron, nandrolon phenpropionat, nelarabin, nofetumomab, oxaliplatin, paclitaxel, pamidronate, panitumumab, pegaspargaza, pegfilgrastim, pemetrexed dinatri, pentostatin, pipobroman, plicamyxin, procarbazin, quinacrin, rasburicaza, rituximab, ruxolitinib,sorafenib, streptozoxin, sunitinib, sunitinib maleat, tamoxifen, temozolomit, teniposit, testolacton, thalidomit, thioguanin, thiotepa, topotecan, toremifen, tositumomab, trastuzumab, tretinoin, mù tạc uraxil, valrubixin, vinblastin, vincristin, vinorelbin, vorinostat, niraparib, veliparib, talazoparib, và zoledronat.

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

Các steroit lấy làm ví dụ bao gồm các corticosteroit như dexametason hoặc prednison.

Chất ức chế Bcr-Abl lấy làm ví dụ bao gồm imatinib mesylat (GLEEVAC™), nilotinib, dasatinib, bosutinib và ponatinib, và các muối dược dụng. Các chất ức chế Bcr-Abl thích hợp lấy làm ví dụ khác bao gồm các hợp chất và muối dược dụng của chúng, thuộc các phân nhóm và nhóm được bộc lộ trong Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 5,521,184, công bố đơn quốc tế số WO 04/005281, và chuỗi đơn Mỹ số 60/578,491.

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

Các chất ức chế RAF thích hợp lấy làm ví dụ bao gồm dabrafenib, sorafenib và

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

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

Các chất ức chế CDK4/6 thích hợp lấy làm ví dụ bao gồm palboxiclib, riboxiclib, trilaxiclib, leroxiclib, và abemaxiclib, và các muối dược dụng của chúng. Các chất ức chế CDK4/6 thích hợp lấy làm ví dụ khác bao gồm các hợp chất, và các muối dược dụng của chúng, như được bộc lộ trong các Công bố đơn quốc tế số WO 09/085185, WO 12/129344, WO 11/101409, WO 03/062236, WO 10/075074, và WO 12/061156.

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

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với chất hóa trị liệu trong điều trị ung thư và có thể cải thiện đáp ứng điều trị so với đáp ứng đối với chỉ một mình chất hóa trị liệu mà không làm trầm trọng thêm tác động độc hại của nó. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với chất hóa trị liệu được đề cập đến trong bản mô tả này. Ví dụ, các dược chất bổ sung được sử dụng trong điều trị đa u tủy, có thể bao gồm, nhưng không giới hạn, melphalan, melphalan cộng với prednison[MP], doxorubixin, dexametason và Velcade (bortezomib). Các tác nhân bổ sung khác được sử dụng trong điều trị đa u tủy bao gồm các chất ức chế Bcr-Abl, Flt-3, RAF và FAK kinaza. Theo một số phương án, tác nhân này là tác nhân alkyl hóa, chất ức chế proteasom, corticosteroit hoặc tác nhân điều biến miễn dịch. Ví dụ về tác nhân alkyl hóa bao gồm xyclophosphamit (CY), melphalan (MEL), và bentamustin. Theo một số phương án, chất ức chế proteasom là carfilzomib. Theo một số phương án, corticosteroit là dexametason (DEX). Theo một số phương án, tác nhân điều biến miễn dịch là lenalidomit (LEN) hoặc pomalidomit (POM). Tác dụng cộng hợp hoặc hiệp đồng là kết quả mong muốn của việc kết hợp chất ức chế CDK2 theo sáng chế với tác nhân bổ sung.

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

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

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

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

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

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

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

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

Các virut gây ra các bệnh truyền nhiễm có thể điều trị được bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở virut gây u nhú ở người, virut cúm, virut viêm gan A, B, C hoặc D, adenovirut, poxvirut, virut herpes simplex, virut cytomegalo ở người, virut gây hội chứng hô hấp cấp tính nặng, virut ebola, virut sởi, virut herpes (ví dụ, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II và CMV, virut Epstein Barr), flavivirut, echovirut, rhinovirut, virut coxsackie, cornovirut, virut hợp bào hô hấp, virut quai bị, rotavirut, virut sởi, virut rubella, parvovirut, virut vaccinia, virut HTLV, virut sốt xuất huyết, virut u nhú, virut u mềm lây, virut bại liệt, virut dại, virut JC và arbovirut gây viêm não.

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

gây bệnh dịch hạch, xoắn khuẩn, vi khuẩn gây bệnh Léptospira và vi khuẩn gây bệnh Lyme.

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

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

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

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

II. Liệu pháp điểm kiểm soát miễn dịch

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch để điều trị các bệnh, chẳng hạn như bệnh ung thư hoặc bệnh truyền nhiễm. Chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch lấy làm ví dụ bao gồm các chất ức chế chống lại các phân tử điểm kiểm soát miễn dịch chẳng hạn như CBL-B, CD20, CD28, CD40, CD70, CD122, CD96, CD73, CD47, CDK2, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gama, TAM, arginaza, HPK1, CD137 (còn được biết là 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, TLR (TLR7/8), TIGIT, CD112R, VISTA, PD-1, PD-L1 và PD-L2. Theo một số phương án, phân tử điểm kiểm soát miễn dịch này

là phân tử điểm kiểm soát kích thích được chọn từ CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR và CD137. Theo một số phương án, phân tử điểm kiểm soát miễn dịch này là phân tử điểm kiểm soát ức chế được chọn từ A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT, và VISTA. Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất được chọn từ các chất ức chế KIR, các chất ức chế TIGIT, các chất ức chế LAIR1, các chất ức chế CD160, các chất ức chế 2B4 và các chất ức chế TGFR beta.

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

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

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế PD-1 hoặc PD-L1, ví dụ, kháng thể đơn dòng kháng PD-1 hoặc kháng PD-L1. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 hoặc kháng PD-L1 là nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab, cemiplimab, atezolizumab, avelumab, tislelizumab, spartalizumab (PDR001), cetrelimab (JNJ-63723283), toripalimab (JS001), camrelizumab (SHR-1210), sintilimab (IBI308), AB122 (GLS-010), AMP-224, AMP-514/MEDI-0680, BMS936559, JTX-4014, BGB-108, SHR-1210, MEDI4736, FAZ053, BCD-100, KN035, CS1001, BAT1306, LZM009, AK105, HLX10, SHR-1316, CBT-502 (TQB2450), A167 (KL-A167), STI-A101 (ZKAB001), CK-301, BGB-A333, MSB-2311, HLX20, TSR-042, hoặc LY3300054. Theo một số phương án, chất ức chế PD-1 hoặc PD-L1 là chất được bộc lộ trong các Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 7,488,802, 7,943,743, 8,008,449, 8,168,757, 8,217,149, các Công bố đơn quốc tế số WO 03042402, WO 2008156712, WO 2010089411, WO 2010036959, WO 2011066342, WO 2011159877, WO 2011082400, hoặc WO 2011161699, các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, kháng thể này là kháng thể kháng PD-1, ví dụ, kháng thể đơn dòng kháng PD-1. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 này là nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, spartalizumab, camrelizumab, cetrelimab, toripalimab, sintilimab, AB122, AMP-224, JTX-4014, BGB-108, BCD-100, BAT1306, LZM009,

AK105, HLX10, hoặc TSR-042. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 này là nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, spartalizumab, camrelizumab, cetrelimab, toripalimab, hoặc sintilimab. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 này là pembrolizumab. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 này là nivolumab. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 này là cemiplimab. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 này là spartalizumab. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 này là camrelizumab. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 này là cetrelimab. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 này là toripalimab. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 này là sintilimab. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 này là AB122. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 này là AMP-224. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 này là JTX-4014. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 này là BGB-108. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 này là BCD-100. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 này là BAT1306. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 này là LZM009. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 này là AK105. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 này là HLX10. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 này là TSR-042. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-1 này là nivolumab hoặc pembrolizumab. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-1 này là MGA012. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD1 này là SHR-1210. (Các) chất chống ung thư khác bao gồm các chất trị liệu kháng thể chẳng hạn như 4-1BB (ví dụ, urelumab, utomilumab). Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế PD-L1, ví dụ, kháng thể đơn dòng kháng PD-L1. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-L1 này là atezolizumab, avelumab, durvalumab, tislelizumab, BMS-935559, MEDI4736, atezolizumab (MPDL3280A; còn được biết là RG7446), avelumab (MSB0010718C), FAZ053, KN035, CS1001, SHR-1316, CBT-502, A167, STI-A101, CK-301, BGB-A333, MSB-2311, HLX20, hoặc LY3300054. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-L1 này là atezolizumab, avelumab, durvalumab, hoặc tislelizumab. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-L1 này là atezolizumab. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-L1 này là avelumab. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-L1 này là durvalumab. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-L1 này là tislelizumab. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-L1 này là BMS-935559. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-L1 này là MEDI4736. Theo một số phương án,

kháng thể kháng PD-L1 này là FAZ053. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-L1 này là KN035. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-L1 này là CS1001. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-L1 này là SHR-1316. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-L1 này là CBT-502. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-L1 này là A167. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-L1 này là STI-A101. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-L1 này là CK-301. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-L1 này là BGB-A333. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-L1 này là MSB-2311. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-L1 này là HLX20. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-L1 này là LY3300054.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là phân tử nhỏ mà liên kết với PD-L1, hoặc muối dược dụng của nó. Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là phân tử nhỏ mà liên kết với và nội bào hóa PD-L1, hoặc muối dược dụng của nó. Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là hợp chất được chọn từ các hợp chất có trong tài liệu US 2018/0179201, US 2018/0179197, US 2018/0179179, US 2018/0179202, US 2018/0177784, US 2018/0177870, chuỗi đơn sáng chế Mỹ số 16/369,654 (được nộp ngày 29 tháng 3 năm 2019), và chuỗi đơn sáng chế Mỹ số 62/688,164, hoặc muối dược dụng của nó, mỗi tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của chúng.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế KIR, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 và TGFR beta.

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

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

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

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế CD73. Theo một số phương án, chất ức chế CD73 là oleclumab.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức

chế TIGIT. Theo một số phương án, chất ức chế TIGIT là OMP-31M32.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế VISTA. Theo một số phương án, chất ức chế VISTA là JNJ-61610588 hoặc CA-170.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế B7-H3. Theo một số phương án, chất ức chế B7-H3 là enoblituzumab, MGD009, hoặc 8H9.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế KIR. Theo một số phương án, chất ức chế KIR là lirilumab hoặc IPH4102.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế A2aR. Theo một số phương án, chất ức chế A2aR là CPI-444.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế TGF-beta. Theo một số phương án, chất ức chế TGF-beta là trabedersen, galusertinib, hoặc M7824.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế PI3K-gama. Theo một số phương án, chất ức chế PI3K-gama là IPI-549.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế CD47. Theo một số phương án, chất ức chế CD47 là Hu5F9-G4 hoặc TTI-621.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế CD73. Theo một số phương án, chất ức chế CD73 là MEDI9447.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế CD70. Theo một số phương án, chất ức chế CD70 là cusatuzumab hoặc BMS-936561.

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

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

Theo một số phương án, chất chủ vận của phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất chủ vận của OX40, CD27, CD28, GITR, ICOS, CD40, TLR7/8, và CD137 (còn được biết

là 4-1BB).

Theo một số phương án, chất chủ vận của CD137 là urelumab. Theo một số phương án, chất chủ vận của CD137 là utomilumab.

Theo một số phương án, chất chủ vận của phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế GITR. Theo một số phương án, chất chủ vận của GITR là TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323, MEDI1873, hoặc MEDI6469. Theo một số phương án, chất chủ vận của phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất chủ vận của OX40, ví dụ, kháng thể chủ vận OX40 hoặc protein dung hợp OX40L. Theo một số phương án, kháng thể kháng OX40 này là INCAGN01949, MEDI0562 (tavolimab), MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998, BMS-986178, hoặc 9B12. Theo một số phương án, protein dung hợp OX40L này là MEDI6383.

Theo một số phương án, chất chủ vận của phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất chủ vận của CD40. Theo một số phương án, chất chủ vận của CD40 là CP-870893, ADC-1013, CDX-1140, SEA-CD40, RO7009789, JNJ-64457107, APX-005M, hoặc Chi Lob 7/4.

Theo một số phương án, chất chủ vận của phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất chủ vận của ICOS. Theo một số phương án, chất chủ vận của ICOS là GSK-3359609, JTX-2011, hoặc MEDI-570.

Theo một số phương án, chất chủ vận của phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất chủ vận của CD28. Theo một số phương án, chất chủ vận của CD28 là theralizumab.

Theo một số phương án, chất chủ vận của phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất chủ vận của CD27. Theo một số phương án, chất chủ vận của CD27 là varlilumab.

Theo một số phương án, chất chủ vận của phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất chủ vận của TLR7/8. Theo một số phương án, chất chủ vận của TLR7/8 là MEDI9197.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các kháng thể đặc hiệu kép. Theo một số phương án, một trong số các miền của kháng thể đặc hiệu kép này nhắm đích thụ thể PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 hoặc TGFβ. Theo một số phương án, kháng thể đặc hiệu kép này liên kết với PD-1 và PD-L1. Theo một số phương án, kháng thể đặc hiệu kép mà liên kết với PD-1 và PD-L1 là MCLA-136. Theo một số phương án, kháng thể đặc hiệu kép này liên kết với PD-L1 và CTLA-4.

Theo một số phương án, kháng thể đặc hiệu kép mà liên kết với PD-L1 và CTLA-4 là AK104.

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

Như được đề xuất trong toàn bộ bản mô tả, các hợp chất, chất ức chế, chất bổ sung, v.v.. có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế trong dạng liều duy nhất hoặc liên tục, hoặc chúng có thể được sử dụng đồng thời hoặc tuần tự dưới dạng các dạng liều riêng biệt.

Chế phẩm công thức dược và dạng liều lượng

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

Sáng chế này cũng bao gồm các dược phẩm chứa, là thành phần hoạt tính, hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều chất mang (tá dược) dược dụng. Theo một số phương án, dược phẩm này thích hợp để dùng tại chỗ. Trong việc bào chế dược phẩm theo sáng chế, thành phần hoạt tính thường được trộn với

tá dược, được pha loãng với tá dược hoặc được bọc trong chất mang như vậy ở dạng, ví dụ, viên nang, gói, giấy hoặc vật chứa khác. Khi tá dược đóng vai trò làm chất pha loãng, tá dược này có thể là nguyên liệu rắn, bán rắn hoặc lỏng, mà đóng vai trò làm tá dược lỏng, chất mang hoặc môi trường cho thành phần hoạt tính. Do đó, dược phẩm có thể ở dạng viên nén, viên tròn, bột, viên thuốc hình thoi, gói, viên nhện, cồn ngọt, hỗn dịch, nhũ tương, dung dịch, xi-rô, khí dung (ở dạng rắn hoặc trong môi trường lỏng), thuốc mỡ chứa, ví dụ, lên đến 10% khối lượng của hợp chất hoạt tính, viên nang gelatin mềm và cứng, thuốc đạn, dung dịch tiêm vô trùng và bột đóng gói vô trùng.

Trong việc bào chế chế phẩm, hợp chất hoạt tính có thể được nghiền để tạo ra kích thước hạt thích hợp trước khi kết hợp với các thành phần khác. Nếu hợp chất hoạt tính gần như là không hòa tan, nó có thể được nghiền thành kích thước hạt nhỏ hơn 200 mesh (lỗ rây). Nếu hợp chất hoạt tính gần như là tan trong nước, thì kích thước hạt có thể được điều chỉnh bằng cách nghiền để tạo ra sự phân bố gần như là đồng đều trong chế phẩm, ví dụ, khoảng 40 mesh.

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

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

Các dược phẩm có thể được bào chế dưới dạng liều đơn vị, mỗi liều lượng chứa từ khoảng 5 đến khoảng 1000 mg (1 g), hoặc hơn chẳng hạn như khoảng 100 đến khoảng 500 mg, thành phần hoạt tính. Thuật ngữ "dạng liều đơn vị" dùng để chỉ các đơn vị vật lý rời rạc thích hợp dùng làm liều lượng đơn vị cho đối tượng người và động vật có vú khác, mỗi

đơn vị chứa lượng hoạt chất xác định trước được tính toán để đạt hiệu quả điều trị mong muốn, khi kết hợp với tá dược thích hợp.

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

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

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

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

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

Để bào chế các chế phẩm rắn như viên nén, thành phần hoạt tính chính được trộn với tá dược để tạo thành chế phẩm tiền bào chế dạng rắn chứa hỗn hợp đồng nhất của hợp

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

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

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

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

Các chế phẩm công thức dùng tại chỗ có thể chứa một hoặc nhiều chất mang thông

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

Lượng hợp chất hoặc chế phẩm được sử dụng cho bệnh nhân sẽ khác nhau tùy thuộc vào loại chất nào đang được sử dụng, mục đích của việc sử dụng, như dự phòng hoặc trị liệu, tình trạng của bệnh nhân, cách sử dụng, và các yếu tố tương tự. Trong các ứng dụng trị liệu, chế phẩm có thể được sử dụng cho bệnh nhân đã mắc bệnh với một lượng đủ để chữa khỏi hoặc làm ngừng ít nhất là một phần các triệu chứng của bệnh và các biến chứng của nó. Liều hữu hiệu sẽ phụ thuộc vào tình trạng bệnh đang được điều trị cũng như theo nhận định của bác sĩ lâm sàng phụ trách tùy thuộc vào các yếu tố như mức độ nghiêm trọng của bệnh, tuổi, cân nặng và tình trạng chung của bệnh nhân, và các yếu tố tương tự.

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

Liều lượng trị liệu của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi theo, ví dụ, mục đích sử dụng cụ thể mà việc điều trị được thực hiện cho nó, cách thức sử dụng hợp chất, sức khỏe và tình trạng của bệnh nhân, và đánh giá của bác sĩ kê đơn. Tỷ lệ hoặc nồng độ của hợp chất được mô tả ở đây trong dược phẩm có thể thay đổi tùy thuộc vào một số yếu tố

bao gồm liều lượng, đặc tính hóa học (ví dụ, tính kỵ nước) và đường dùng. Ví dụ, hợp chất được mô tả ở đây có thể được cung cấp trong dung dịch đệm sinh lý trong nước chứa từ khoảng 0,1 đến khoảng 10% khối lượng/thể tích của hợp chất để dùng ngoài đường tiêu hóa. Một số phạm vi liều điển hình là từ khoảng 1 µg/kg đến khoảng 1 g/kg trọng lượng cơ thể mỗi ngày. Theo một số phương án, khoảng liều là từ khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 100 mg/kg khối lượng cơ thể mỗi ngày. Liều lượng này có thể phụ thuộc vào các biến số như loại và mức độ tiến triển của bệnh hoặc rối loạn, tình trạng sức khỏe tổng thể của bệnh nhân cụ thể, hiệu quả sinh học tương đối của hợp chất được chọn, chế phẩm của tá dược và đường dùng của nó. Liều hữu hiệu có thể được ngoại suy từ các đường cong đáp ứng liều từ hệ thống thử nghiệm *in vitro* hoặc mô hình động vật.

Các chế phẩm theo sáng chế có thể bao gồm thêm một hoặc nhiều dược chất bổ sung như chất hóa trị liệu, steroit, chất chống viêm hoặc chất ức chế miễn dịch, các ví dụ về chúng được liệt kê trong bản mô tả này.

Các hợp chất được đánh dấu và phương pháp thử nghiệm

Một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến các hợp chất được đánh dấu theo sáng chế (được đánh dấu phóng xạ, được đánh dấu huỳnh quang, v.v.) mà sẽ hữu ích không chỉ trong các kỹ thuật hình ảnh mà còn trong các thử nghiệm, cả *in vitro* và *in vivo,* để định vị và định lượng CDK2 trong các mẫu mô, bao gồm mô người và để nhận dạng các chất hoạt hóa CDK2 bằng cách liên kết ức chế hợp chất được đánh dấu. Việc thế một hoặc nhiều nguyên tử của các hợp chất theo sáng chế cũng có thể hữu ích trong việc tạo ADME được biệt hóa (Hấp phụ, Phân phối, Chuyển hóa và Bài tiết). Theo đó, sáng chế bao gồm các thử nghiệm CDK2 chứa các hợp chất được đánh dấu hoặc được thế như vậy.

Sáng chế còn bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế. Hợp chất "được đánh dấu đồng vị" hoặc "được đánh dấu phóng xạ" là hợp chất theo sáng chế trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thế hoặc thay thế bởi nguyên tử có nguyên tử khối hoặc số khối khác với nguyên tử khối hoặc số khối thường thấy trong tự nhiên (tức là, có trong tự nhiên). Nuclit phóng xạ thích hợp mà có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở ^{2}H (cũng viết là D cho đơteri), ^{3}H (cũng viết là T cho tritium), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I và ^{131}I. Ví dụ, một hoặc nhiều nguyên tử hydro trong hợp chất theo sáng chế có thể được thay thế hoặc được thế bằng đơteri (ví dụ, một hoặc nhiều nguyên tử hydro của nhóm

C_{1-6} alkyl có Công thức (I) tùy ý có thể được thế bằng nguyên tử đơteri, như $-CD_3$ được thế cho $-CH_3$). Theo một số phương án, các nhóm alkyl có các Công thức được bộc lộ (ví dụ, Công thức (I)) có thể được perđơteri hóa (toàn bộ hoặc gần như toàn bộ hydro được thay bằng đơteri).

Một hoặc nhiều nguyên tử cấu thành của các hợp chất được trình bày trong bản mô tả này có thể được thay hoặc được thế bằng các đồng vị của các nguyên tử phong phú tự nhiên hoặc không tự nhiên. Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm ít nhất một nguyên tử đơteri. Ví dụ, một hoặc nhiều nguyên tử hydro trong hợp chất trong bản mô tả này có thể được thay hoặc được thế bằng đơteri (ví dụ, một hoặc nhiều nguyên tử hydro của nhóm C_{1-6} alkyl có thể được thay bằng nguyên tử đơteri, như $-CD_3$ được thế cho $-CH_3$). Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm hai hoặc nhiều nguyên tử đơteri. Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, hoặc 1-6 nguyên tử đơteri. Theo một số phương án, tất cả các nguyên tử hydro trong hợp chất có thể được thay hoặc thế bằng các nguyên tử đơteri.

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

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

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

J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312). Đặc biệt, sự thế tại một hoặc nhiều vị trí chuyển hóa có thể mang lại một hoặc nhiều lợi ích trị liệu.

Nucleit phóng xạ được kết hợp vào các hợp chất được đánh dấu phóng xạ này sẽ phụ thuộc vào ứng dụng cụ thể của hợp chất được đánh dấu phóng xạ đó. Ví dụ, đối với các thử nghiệm đánh dấu và cạnh tranh CDK2 *in vitro*, các hợp chất mà kết hợp ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I, ^{131}I hoặc ^{35}S vào có thể là hữu ích. Đối với các ứng dụng chụp ảnh phóng xạ, ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br hoặc ^{77}Br có thể là hữu ích.

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

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

Hợp chất được đánh dấu theo sáng chế có thể được sử dụng trong thử nghiệm sàng lọc để nhận dạng/đánh giá các hợp chất. Ví dụ, hợp chất mới được tổng hợp hoặc được nhận dạng (ví dụ, hợp chất thử nghiệm) mà được đánh dấu có thể được đánh giá về khả năng liên kết và hoạt hóa CDK2 của nó bằng cách theo dõi sự thay đổi nồng độ của nó khi tiếp xúc với CDK2, thông qua việc theo dõi nguyên tử đánh dấu. Ví dụ, một hợp chất thử nghiệm (được đánh dấu) có thể được đánh giá về khả năng của nó trong việc làm giảm sự liên kết của một hợp chất khác được biết là ức chế CDK2 (tức là, hợp chất chuẩn). Do đó, khả năng của hợp chất thử nghiệm trong việc cạnh tranh với hợp chất chuẩn để liên kết với CDK2 tương quan trực tiếp với ái lực liên kết của nó. Ngược lại, trong một số thử nghiệm sàng lọc khác, hợp chất chuẩn được đánh dấu và các hợp chất thử nghiệm không được đánh dấu. Theo đó, nồng độ của hợp chất chuẩn được đánh dấu được theo dõi để đánh giá sự cạnh tranh giữa hợp chất chuẩn và hợp chất thử nghiệm, và như vậy ái lực liên kết tương đối của hợp chất thử nghiệm được xác định.

Bộ kit

Sáng chế cũng bao gồm bộ kit dược phẩm hữu ích, ví dụ, trong việc điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2 (ví dụ như, ung thư, bệnh viêm,

bệnh tim mạch, hoặc bệnh thoái hóa thần kinh) trong đó bao gồm một hoặc nhiều vật chứa chứa dược phẩm có chứa lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất theo sáng chế. Bộ kit như vậy có thể bao gồm thêm, nếu muốn, một hoặc nhiều thành phần bộ kit dược phẩm thông thường khác nhau, chẳng hạn như, ví dụ, vật chứa có một hoặc nhiều chất mang dược dụng, vật chứa bổ sung, v.v., như sẽ dễ thấy đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Hướng dẫn sử dụng, có thể là dưới dạng tờ in rời hoặc dưới dạng nhãn, cho biết lượng của các thành phần được sử dụng, chỉ dẫn sử dụng, và/hoặc chỉ dẫn để trộn các thành phần, cũng có thể được bao gồm trong bộ kit này.

Dấu hiệu sinh học và dấu hiệu dược lực học

Sáng chế còn đề xuất các dấu hiệu mang tính dự đoán (ví dụ, dấu hiệu sinh học và dấu hiệu dược lực học, ví dụ, số bản sao gen, trình tự gen, mức biểu hiện, hoặc mức phosphoryl hóa) để nhận diện người bệnh mắc, bị nghi ngờ mắc, hoặc có nguy cơ phát triển bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2 mà đang sử dụng chất ức chế CDK2 ("chất ức chế CDK2" như được sử dụng trong bản mô tả này đề cập đến hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó) có thể có hiệu quả. Sáng chế cũng đề xuất dấu hiệu dược lực học (ví dụ, mức phosphoryl hóa) để nhận diện người bệnh mắc, bị nghi ngờ mắc, hoặc có nguy cơ phát triển bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2 mà đang đáp ứng với chất ức chế CDK2. Việc sử dụng CCNE1, p16, và Rb S780 còn được mô tả trong WO 2020/168178 (và trong Đơn sáng chế của Mỹ số 16/791,561), các hình vẽ và phần mô tả của tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Các phương pháp này, ít nhất một phần, dựa trên việc phát hiện ra rằng trạng thái chức năng của chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin 2A ("CDKN2A"; còn được gọi là "p16") là dấu hiệu sinh học để dự đoán độ nhạy đối với các liệu pháp nhắm đích CDK2 trong tế bào được khuếch đại xyclin-E1- ("CCNE1-") đặc hiệu G1/S thích hợp để sử dụng trong phân loại bệnh nhân. Ngoài ra, sáng chế này, ít nhất một phần, dựa trên phát hiện ra rằng, trong dòng tế bào được khuếch đại CCNE1, mức phosphoryl hóa protein gắn liền với u nguyên bào võng mạc ở người ("Rb") ở serin tương ứng với vị trí của axit amin 780 trong SEQ ID NO:3 là dấu hiệu dược lực học cho hoạt tính CDK2 và thích hợp để sử dụng để đo hoạt tính enzym CDK2 trong xét nghiệm tế bào hoặc các ứng dụng tiền lâm sàng và lâm sàng, chẳng hạn như theo dõi tiến trình hoặc khả năng đáp ứng với việc điều trị bằng chất ức chế CDK2.

CCNE1 và p16

CCNE1 và p16 đã được nhận diện trong các ví dụ này như là các gen, ở dạng kết hợp, hữu ích trong việc dự đoán khả năng đáp ứng (ví dụ, sự cải thiện bệnh như được chứng minh bởi tỷ lệ thuyên giảm bệnh/khỏi bệnh) của đối tượng mắc bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2 đối với chất ức chế CDK2.

p16 (còn được biết là chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin 2A, chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin 4 A, chất ức chế đa khối u 1, và p16-INK4a) hoạt động như chất điều hòa âm sự tăng sinh của tế bào bình thường bằng cách tương tác với CDK4 và CDK6. p16 được mã hóa bởi gen *chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin 2A* ("*CDKN2A*") (Số truy cập Ngân hàng gen NM_000077). Vị trí tạo tế bào của gen *CDKN2A* là 9p21.3, là nhánh ngắn (p) của nhiễm sắc thể số 9 ở vị trí 21.3. Vị trí phân tử của gen *CDKN2A* là các cặp bazơ 21,967,752 đến 21,995,043 trên nhiễm sắc thể số 9 (Homo sapiens Annotation Release 109, GRCh38.p12). Các bất thường về di truyền và ngoại di truyền trong gen mã hóa p16 được cho là có thể dẫn đến việc thoát khỏi quá trình lão hóa và hình thành ung thư (Okamoto và đồng tác giả, 1994, PNAS 91(23):11045-9). Các ví dụ không giới hạn về các bất thường di truyền trong gen mã hóa p16 được mô tả trong Bảng A, dưới đây. Trình tự axit amin của p16 ở người được đưa ra dưới đây (Số truy cập Ngân hàng gen NP_000068/Số truy cập UniProtKB P42771):

1 MEPAAGSSME PSADWLATAA ARGRVEEVRA LLEAGALPNA PNSYGRRPIQ VMMMGSARVA

61 ELLLLHGAEP NCADPATLTR PVHDAAREGF LDTLVVLHRA GARLDVRDAW GRLPVDLAEE

121 LGHRDVARYL RAAAGGTRGS NHARIDAAEG PSDIPD (**SEQ ID NO:1**).

CCNE1 là yếu tố chu kỳ tế bào cần thiết cho việc kiểm soát chu kỳ tế bào ở giai đoạn chuyển tiếp G1/S (Ohtsubo và đồng tác giả, 1995, Mol. Cell. Biol. 15:2612-2624). CCNE1 hoạt động như tiểu đơn vị điều hòa của CDK2, tương tác với CDK2 để tạo thành phức hợp holoenzym serin/threonin kinaza. Tiểu đơn vị CCNE1 của phức hợp holoenzym này đem lại tính đặc hiệu cơ chất của phức hợp này (Honda và đồng tác giả, 2005, EMBO 24:452-463). CCNE1 được mã hóa bởi gen *xyclin E1* ("*CCNE1*") (Số truy cập Ngân hàng

gen NM_001238). Trình tự axit amin của CCNE1 của người được đưa ra dưới đây (Số truy cập Ngân hàng gen NP_001229/Số truy cập UniProtKB P24864):

1 mprerrerda kerdtmkedg gaefsarsrk rkanvtvflq dpdeemakid rtardqcgsq

61 pwdnnavcad pcsliptpdk edddrvypns tckpriiaps rgsplpvlsw anreevwkim

121 lnkektylrd qhfleqhpll qpkmrailld wlmevcevyk lhretfylaq dffdrymatq

181 envvktllql igisslfiaa kleeiyppkl hqfayvtdga csgdeiltme lmimkalkwr

241 lspltivswl nvymqvayln dlhevllpqy pqqifiqiae lldlcvldvd clefpygila

301 asalyhfsss elmqkvsgyq wcdiencvkw mvpfamvire tgssklkhfr gvadedahni

361 qthrdsldll dkarakkaml seqnrasplp sglltppqsg kkqssgpema **(SEQ ID NO:2)**.

Các ví dụ này chứng minh sự giảm biểu hiện gen CDK2 làm ức chế sự tăng sinh của dòng tế bào được khuếch đại CCNE1, nhưng không ức chế sự tăng sinh của dòng tế bào không được khuếch đại CCNE1. Ngược lại, các ví dụ này cho thấy sự ức chế CDK4/6 làm ức chế sự tăng sinh của dòng tế bào không được khuếch đại CCNE1, nhưng không ức chế sự tăng sinh của dòng tế bào được khuếch đại CCNE1. Các ví dụ này còn chứng minh rằng sự có mặt của gen p16 bình thường (ví dụ, không bị đột biến hoặc không bị xóa đoạn) là cần thiết để ức chế sự tăng sinh tế bào được quan sát thấy trong tế bào được khuếch đại CCNE1 được xử lý bằng chất ức chế CDK2. Theo đó, CCNE1 và p16, cùng nhau, là dấu hiệu sinh học kết hợp: các tế bào đáp ứng với việc điều trị bằng chất ức chế CDK2 biểu hiện hiện tượng khuếch đại gen CCNE1 và/hoặc mức biểu hiện CCNE1 cao hơn so với mức biểu hiện CCNE1 đối chứng, và có trình tự nucleotit (ví dụ, gen hoặc mARN) mà mã hóa protein p16 này (ví dụ, protein p16 có trình tự axit amin là SEQ ID NO:1) và/hoặc có mặt protein p16, trong khi các tế bào đối chứng không đáp ứng với việc điều trị bằng chất

ức chế CDK2 không có hiện tượng khuếch đại gen CCNE1 và/hoặc mức biểu hiện CCNE1 cao hơn so với mức biểu hiện CCNE1 đối chứng, và có xu hướng có gen bị đột biến hoặc bị xóa đoạn mà mã hóa protein p16 này và/hoặc thiếu sự biểu hiện của protein p16.

Vì vậy, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho người bệnh mắc, bị nghi ngờ mắc, hoặc có nguy cơ phát triển bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2, bao gồm việc cho bệnh nhân này sử dụng chất ức chế CDK2, trong đó bệnh nhân trước đây đã được xác định là: (i) (a) có trình tự nucleotit mã hóa protein p16 có trình tự axit amin là SEQ ID NO:1, (b) có gen CDKN2A thiếu một hoặc nhiều đột biến thế và/hoặc đột biến xóa đoạn axit nucleic bất hoạt, và/hoặc (c) biểu hiện protein p16, và (ii) (a) có hiện tượng khuếch đại gen CCNE1 và/hoặc (b) có mức biểu hiện CCNE1 trong mẫu sinh học nhận được từ người bệnh cao hơn so với mức biểu hiện CCNE1 đối chứng. Theo một số phương án nhất định, phương pháp dự đoán được mô tả trong bản mô tả này dự đoán rằng đối tượng sẽ đáp ứng với việc điều trị bằng chất ức chế CDK2 này với độ chính xác ít nhất 50%, ít nhất 60%, ít nhất 70%, ít nhất 80%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 98% hoặc 100%. Ví dụ, theo một số phương án, nếu phương pháp dự đoán được mô tả trong bản mô tả này được áp dụng cho 10 đối tượng mắc, bị nghi ngờ mắc, hoặc có nguy cơ phát triển bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2, và 8 trong số 10 đối tượng đó được dự đoán là đáp ứng với việc điều trị bằng chất ức chế CDK2 trên cơ sở phương pháp dự đoán được mô tả trong bản mô tả này, và 7 trong số 8 đối tượng này thực sự đáp ứng với việc điều trị bằng chất ức chế CDK2, thì phương pháp dự đoán này có độ chính xác 87,5% (7 chia cho 8). Đối tượng được coi là đáp ứng với chất ức chế CDK2 này nếu đối tượng này cho thấy sự cải thiện tình trạng bệnh như được chứng minh bằng, ví dụ, sự giảm hoặc cải thiện triệu chứng, sự làm thuyên giảm bệnh/khỏi bệnh, v.v..

Theo một số phương án, đối tượng này mắc bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2. Theo một số phương án, người bệnh này trước đây đã được xác định là: (i) (a) có trình tự nucleotit mã hóa protein p16 có trình tự axit amin là SEQ ID NO:1 và/hoặc (b) gen CDKN2A thiếu một hoặc nhiều đột biến thế và/hoặc đột biến xóa đoạn axit nucleic bất hoạt, và (ii) có hiện tượng khuếch đại gen CCNE1 trong mẫu sinh học nhận được từ người bệnh. Theo một số phương án, gen CDKN2A này mã hóa protein có trình tự axit amin là SEQ ID NO:1. Theo một số phương án cụ thể, gen CDKN2A này mã hóa protein có trình tự axit amin là SEQ ID NO:1.

Theo một số phương án cụ thể, một hoặc nhiều đột biến thế và/hoặc đột biến xóa

đoạn axit nucleic bất hoạt trong gen CDKN2A này là như được mô tả trong Bảng A. Theo một số phương án cụ thể, một hoặc nhiều đột biến thế và/hoặc đột biến xóa đoạn axit nucleic bất hoạt trong gen CDKN2A này là như được mô tả trong tài liệu Yarbrough và đồng tác giả, Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574, 1999; Liggett và Sidransky, Biology of Neoplasia, Journal of Oncology, 16(3):1197-1206, 1998, và Cairns và đồng tác giả, Nature Genetics, 11:210-212, 1995, mỗi tài liệu này được đưa vào đây toàn bộ bằng cách viện dẫn.

Bảng A. Đột biến thế, đột biến xóa đoạn, và cải biến gen CDKN2A

Mô tả	(Các) tài liệu tham khảo
Sự chuyển tiếp C thành T chuyển đổi codon 232 của gen CDKN2A từ codon arginin thành codon dừng	Số truy cập RefSNP rs121913388; Kamb và đồng tác giả, Science 264: 436-440, 1994
Đột biến xóa đoạn dòng mầm 19 cặp bazơ ở nucleotit 225 gây ra sự thay đổi khung đọc được dự đoán là sẽ cắt đứt mạnh mẽ protein p16	Số truy cập RefSNP rs587776716; Gruis và đồng tác giả, Nature Genet. 10: 351-353, 1995
Đột biến xóa đoạn 6 cặp bazơ ở các nucleotit 363-368 của gen CDKN2A	Số truy cập ClinVar RCV000010017.2; Liu và đồng tác giả, Oncogene 11: 405-412, 1995
Đột biến ở nhiễm sắc thể số 9:21971058 được dự đoán là thế glyxin tương ứng với vị trí axit amin 101 của SEQ ID NO:1 bằng tryptophan	Số truy cập RefSNP rs104894094; Ciotti và đồng tác giả, Am. J. Hum. Genet. 67: 311-319, 2000
Đột biến dòng mầm tạo thành sự nhân đôi 3 cặp bazơ trong khung ở nucleotit 332 ở exon 2 của gen CDKN2A này	Số truy cập ClinVar RCV000010020.3; Borg và đồng tác giả, Cancer Res. 56: 2497-2500, 1996
Đột biến được dự đoán là thế methionin tương ứng với vị trí axit amin 53 trong SEQ	Số truy cập RefSNP rs104894095; Harland và đồng tác giả, Hum.

Mô tả	(Các) tài liệu tham khảo
ID NO:1 bằng isoleuxin	Molec. Genet. 6: 2061-2067, 1997
Đột biến được dự đoán là thế arginin tương ứng với vị trí axit amin 24 trong SEQ ID NO:1 bằng prolin	Số truy cập RefSNP rs104894097; Monzon và đồng tác giả, New Eng. J. Med. 338: 879-887, 1998
Đoạn lặp 24 cặp bazơ được chèn vào tại nhiễm sắc thể số 9 giữa 21974795 và 21974796 (sợi xuôi)	Số truy cập RefSNP rs587780668; Pollock và đồng tác giả, Hum. Mutat. 11: 424-431, 1998)
Sự chuyển đoạn G thành T ở nucleotit-34 của gen CDKN2A này	Số truy cập ClinVarRCV000010024.5; Liu và đồng tác giả, Nature Genet. 21: 128-132, 1999
Đột biến xóa đoạn exon 1-beta đặc hiệu với p14(ARF) của CDKN2A	Số truy cập ClinVar RCV000010026.2; Randerson-Moor và đồng tác giả, Hum. Molec. Genet. 10: 55-62, 2001
Đột biến được dự đoán là thế valin tương ứng với vị trí axit amin 126 trong SEQ ID NO:1 bằng isoleuxin	Số truy cập RefSNP rs104894098; Goldstein và đồng tác giả, Brit. J. Cancer 85: 527-530, 2001
Sự chuyển tiếp (IVS2-105 A-G) trong intron 2 của gen CDKN2A này tạo ra vị trí cho ghép nối GT giả 105 bazơ 5-prime của exon 3 dẫn đến sự ghép nối bất thường của mARN này	Số truy cập ClinVar RCV000010028.3; Harland và đồng tác giả, Hum. Molec. Genet. 10: 2679-2686, 2001
Đột biến được dự đoán là dẫn đến sự thế glyxin tương ứng với vị trí axit amin 122 trong SEQ ID NO:1 bằng arginin	Số truy cập RefSNP rs113798404; Hewitt và đồng tác giả, Hum. Molec. Genet. 11: 1273-1279, 2002
Đột biến được dự đoán là dẫn đến sự thế valin tương ứng với vị trí axit amin 59 trong	Số truy cập RefSNP rs113798404; Yakobson và đồng tác giả,

Mô tả	(Các) tài liệu tham khảo
SEQ ID NO:1 bằng arginin	Melanoma Res. 11: 569-570, 2001
Sự chuyển đổi song song dòng mầm 339G-C và sự chuyển tiếp 340C-T trong gen CDKN2A này dẫn đến sự thế prolin tương ứng với vị trí axit amin 114 trong SEQ ID NO:1 bằng serin	Số truy cập RefSNP rs113798404 và rs104894104; Kannengiesser và đồng tác giả, Genes Chromosomes Cancer 46: 751-760, 2007
Đột biến được dự đoán là dẫn đến sự thế serin tương ứng với vị trí axit amin 56 trong SEQ ID NO:1 bằng isoleuxin	Số truy cập RefSNP rs104894109; Kannengiesser và đồng tác giả, Genes Chromosomes Cancer 46: 751-760, 2007
Đột biến được dự đoán là dẫn đến sự thế glyxin tương ứng với vị trí axit amin 89 trong SEQ ID NO:1 bằng axit aspartic	Số truy cập RefSNP rs137854599; Goldstein và đồng tác giả, J. Med. Genet. 45: 284-289, 2008
Sự chuyển tiếp dị hợp tử A thành G trong exon 1B của gen CDKN2A này, ảnh hưởng đến sự ghép nối đồng dạng p14(ARF)	Số truy cập ClinVar RCV000022943.3; Binni và đồng tác giả, Clin. Genet. 77: 581-586, 2010
Sự nhân đôi dị hợp tử 5-bp (19_23dup) trong gen CDKN2A này, dẫn đến dịch chuyển khung và kết thúc sớm	Số truy cập ClinVar RCV000030680.6; Harinck, F., Kluijt và đồng tác giả, J. Med. Genet. 49: 362-365, 2012
Đột biến được dự đoán là dẫn đến sự thế axit aspartic tương ứng với vị trí axit amin 84 trong SEQ ID NO:1 bằng valin	Yarbrough và đồng tác giả, Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
Đột biến được dự đoán là dẫn đến sự thế axit aspartic tương ứng với vị trí axit amin 84 trong SEQ ID NO:1 bằng glyxin	Yarbrough và đồng tác giả, Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
Đột biến được dự đoán là dẫn đến sự thế	Yarbrough và đồng tác giả,

Mô tả	(Các) tài liệu tham khảo
arginin tương ứng với vị trí axit amin 87 trong SEQ ID NO:1 bằng prolin	Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
Đột biến được dự đoán là dẫn đến sự thế prolin tương ứng với vị trí axit amin 48 trong SEQ ID NO:1 bằng leuxin	Yarbrough và đồng tác giả, Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
Đột biến được dự đoán là dẫn đến sự thế axit aspartic tương ứng với vị trí axit amin 74 trong SEQ ID NO:1 bằng asparagin	Yarbrough và đồng tác giả, Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
Đột biến được dự đoán là dẫn đến sự thế arginin tương ứng với vị trí axit amin 87 trong SEQ ID NO:1 bằng leuxin	Yarbrough và đồng tác giả, Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
Đột biến được dự đoán là dẫn đến sự thế asparagin tương ứng với vị trí axit amin 71 trong SEQ ID NO:1 bằng serin	Yarbrough và đồng tác giả, Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
Đột biến được dự đoán là dẫn đến sự thế arginin tương ứng với vị trí axit amin 80 trong SEQ ID NO:1 bằng leuxin	Yarbrough và đồng tác giả, Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
Đột biến được dự đoán là dẫn đến sự thế histidin tương ứng với vị trí axit amin 83 trong SEQ ID NO:1 bằng tyrosin	Yarbrough và đồng tác giả, Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574

Sáng chế cũng mô tả nét đặc trưng của phương pháp điều trị cho đối tượng người mắc, bị nghi ngờ mắc, hoặc có nguy cơ phát triển bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2, bao gồm: (i) nhận diện, trong mẫu sinh học nhận được từ đối tượng người này: (a) trình tự nucleotit mã hóa protein p16 có trình tự axit amin là SEQ ID NO:1, (b) gen CDKN2A thiếu một hoặc nhiều đột biến thế axit nucleic bất hoạt, và/hoặc (c) sự có mặt của protein p16; (ii) nhận diện, trong mẫu sinh học nhận được từ đối tượng người này: (a) hiện tượng khuếch đại gen CCNE1 và/hoặc (b) mức biểu hiện CCNE1 cao hơn so với mức biểu hiện CCNE1 đối chứng; và (iii) sử dụng chất ức chế CDK2 cho đối tượng người này. Theo một

số phương án, đối tượng này mắc bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2. Theo một số phương án, đối tượng này bị nghi ngờ mắc hoặc có nguy cơ phát triển bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm: (i) nhận diện, trong mẫu sinh học nhận được từ đối tượng người này: (a) trình tự nucleotit mã hóa protein p16 có trình tự axit amin là SEQ ID NO:1, (b) gen CDKN2A thiếu một hoặc nhiều đột biến thế và/hoặc đột biến xóa đoạn axit nucleic bất hoạt, và/hoặc (c) sự có mặt của protein p16; (ii) nhận diện, trong mẫu sinh học nhận được từ người bệnh: (a) hiện tượng khuếch đại gen CCNE1; và (iii) sử dụng chất ức chế CDK2 cho đối tượng người này.

Sáng chế cũng mô tả điểm đặc trưng của phương pháp dự đoán đáp ứng của đối tượng người mắc, bị nghi ngờ mắc, hoặc có nguy cơ phát triển bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2 đối với chất ức chế CDK2, bao gồm: (i) xác định, từ mẫu sinh học nhận được từ đối tượng người này: (a) trình tự nucleotit của gen CDKN2A, (b) sự có mặt của gen CDKN2A thiếu một hoặc nhiều đột biến thế và/hoặc đột biến xóa đoạn axit nucleic bất hoạt, và/hoặc (c) sự có mặt của protein p16; và (ii) xác định, từ mẫu sinh học nhận được từ đối tượng người này: (a) số bản sao của gen CCNE1 và/hoặc (b) mức biểu hiện của CCNE1, trong đó (1) (a) sự có mặt của gen CDKN2A mã hóa protein p16 có trình tự axit amin là SEQ ID NO:1, (b) sự có mặt của gen CDKN2A thiếu một hoặc nhiều đột biến thế và/hoặc đột biến xóa đoạn axit nucleic bất hoạt, và/hoặc (c) sự có mặt của protein p16, và (2) (a) hiện tượng khuếch đại gen CCNE1 và/hoặc (b) mức biểu hiện CCNE1 cao hơn so với mức biểu hiện CCNE1 đối chứng, dự đoán rằng đối tượng người này sẽ đáp ứng với chất ức chế CDK2 này. Theo một số phương án, đối tượng này mắc bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2. Theo một số phương án, đối tượng này bị nghi ngờ mắc hoặc có nguy cơ phát triển bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm: (i) xác định, từ mẫu sinh học nhận được từ đối tượng người này: (a) trình tự nucleotit của gen CDKN2A và/hoặc (b) sự có mặt của gen CDKN2A thiếu một hoặc nhiều đột biến thế và/hoặc đột biến xóa đoạn axit nucleic bất hoạt; và (ii) xác định, từ mẫu sinh học nhận được từ đối tượng người này: (a) số bản sao của gen CCNE1, trong đó (1) (a) sự có mặt của gen CDKN2A mã hóa protein p16 có trình tự axit amin là SEQ ID NO:1 và/hoặc (b) sự có mặt của gen CDKN2A thiếu một hoặc nhiều đột biến thế và/hoặc đột biến xóa đoạn axit nucleic bất hoạt, và (2) (a) hiện tượng khuếch đại gen CCNE1, dự đoán rằng đối tượng người này sẽ đáp ứng với chất ức chế CDK2 này.

Theo một số phương án cụ thể, (i) bước xác định (a) trình tự nucleotit của gen

CDKN2A, (b) sự có mặt của gen CDKN2A thiếu một hoặc nhiều đột biến thế và/hoặc đột biến xóa đoạnt axit nucleic bất hoạt, và/hoặc (c) sự có mặt của protein p16 được thực hiện trước khi cho đối tượng người sử dụng chất ức chế CDK2 này (ví dụ, ít nhất 1 ngày, ít nhất 2 ngày, ít nhất 3 ngày, ít nhất 4 ngày, ít nhất 5 ngày, ít nhất 6 ngày, ít nhất 7 ngày, ít nhất 2 tuần, ít nhất 3 tuần, hoặc ít nhất 4 tuần, hoặc từ 6 giờ đến 16 giờ, từ 6 giờ đến 20 giờ, hoặc từ 6 giờ đến 24 giờ, từ 2 ngày đến 3 ngày, từ 2 ngày đến 4 ngày, từ 2 ngày đến 5 ngày, từ 2 ngày đến 6 ngày, từ 2 ngày đến 7 ngày, từ 1 tuần đến 2 tuần, từ 1 tuần đến 3 tuần, hoặc từ 1 tuần đến 4 tuần trước đó). Theo một số phương án cụ thể, (ii) bước xác định (a) số bản sao của gen CCNE1 và/hoặc (b) mức biểu hiện của CCNE1 trong mẫu sinh học nhận được từ đối tượng người này được thực hiện trước khi cho đối tượng người sử dụng chất ức chế CDK2 này (ví dụ, ít nhất 1 ngày, ít nhất 2 ngày, ít nhất 3 ngày, ít nhất 4 ngày, ít nhất 5 ngày, ít nhất 6 ngày, ít nhất 7 ngày, ít nhất 2 tuần, ít nhất 3 tuần, hoặc ít nhất 4 tuần, hoặc từ 6 giờ đến 16 giờ, từ 6 giờ đến 20 giờ, hoặc từ 6 giờ đến 24 giờ, từ 2 ngày đến 3 ngày, từ 2 ngày đến 4 ngày, từ 2 ngày đến 5 ngày, từ 2 ngày đến 6 ngày, từ 2 ngày đến 7 ngày, từ 1 tuần đến 2 tuần, từ 1 tuần đến 3 tuần, hoặc từ 1 tuần đến 4 tuần trước đó).

Hiện tượng khuếch đại gen CCNE1 và/hoặc mức biểu hiện CCNE1 cao hơn so với mức biểu hiện CCNE1 đối chứng, kết hợp với sự có mặt của gen CDKN2A mã hóa protein p16 có trình tự axit amin là SEQ ID NO:1, sự có mặt của gen CDKN2A thiếu một hoặc nhiều đột biến thế và/hoặc đột biến xóa đoạn axit nucleic bất hoạt, và/hoặc sự có mặt của protein p16 (ví dụ, protein p16 có trình tự axit amin là SEQ ID NO:1), cho thấy/dự đoán rằng đối tượngngười mắc, bị nghi ngờ mắc, hoặc có nguy cơ phát triển bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2 sẽ đáp ứng với chất ức chế CDK2.

Theo một số phương án, gen CCNE1 được khuếch đại đến khi số bản sao gen là từ 3 đến 25. Theo một số phương án cụ thể, gen CCNE1 được khuếch đại đến khi số bản sao gen là ít nhất 3. Theo một số phương án cụ thể, gen CCNE1 được khuếch đại đến khi số bản sao gen là ít nhất 5. Theo một số phương án cụ thể, gen CCNE1 được khuếch đại đến khi số bản sao gen là ít nhất 7. Theo một số phương án cụ thể, gen CCNE1 được khuếch đại đến khi số bản sao gen là ít nhất 10. Theo một số phương án cụ thể, gen CCNE1 được khuếch đại đến khi số bản sao gen là ít nhất 12. Theo một số phương án cụ thể, gen CCNE1 được khuếch đại đến khi số bản sao gen là ít nhất 14. Theo một số phương án cụ thể, gen CCNE1 được khuếch đại đến khi số bản sao gen là ít nhất 21.

Theo một số phương án cụ thể, mức biểu hiện của CCNE1 là mức mARN CCNE1.

Theo một số phương án cụ thể, mức biểu hiện của CCNE1 là mức protein CCNE1.

Theo một số phương án của các phương pháp nêu trên, mức biểu hiện CCNE1 đối chứng là giá trị giới hạn được thiết lập trước. Theo một số phương án của các phương pháp nêu trên, mức biểu hiện CCNE1 đối chứng là mức biểu hiện của CCNE1 trong mẫu hoặc các mẫu nhận được từ một hoặc nhiều đối tượng không đáp ứng với việc điều trị bằng chất ức chế CDK2.

Theo một số phương án của các phương pháp nêu trên, mức biểu hiện của CCNE1 là mức biểu hiện mARN CCNE1. Theo một số phương án của các phương pháp nêu trên, mức biểu hiện của CCNE1 là mức biểu hiện protein CCNE1. Theo một số phương án mà trong đó mức biểu hiện của CCNE1 là mức biểu hiện của mARN CCNE1, mức biểu hiện của CCNE1 được đo bằng cách giải trình tự ARN, phản ứng chuỗi polymeraza định lượng (PCR), phương pháp lai *in situ*, mảng axit nucleic hoặc giải trình tự ARN. Theo một số phương án mà trong đó mức biểu hiện của CCNE1 là mức biểu hiện của protein CCNE1, mức biểu hiện của CCNE1 được đo bằng phương pháp thẩm tách phương tây, thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym, hoặc nhuộm hóa học mô miễn dịch.

Rb S780

Sáng chế cũng mô tả nét đặc trưng của phương pháp để đánh giá gen CDKN2A và gen CCNE1, bao gồm bước xác định, từ mẫu sinh học hoặc các mẫu sinh học nhận được từ người bệnh mắc bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2, (i) (a) trình tự nucleotit của gen CDKN2A hoặc (b) sự có mặt của gen CDKN2A thiếu một hoặc nhiều đột biến thế và/hoặc đột biến xóa đoạn axit nucleic bất hoạt, và (ii) số bản sao của gen CCNE1.

Sáng chế cũng mô tả nét đặc trưng của phương pháp đánh giá đáp ứng của đối tượng người mắc, bị nghi ngờ mắc, hoặc có nguy cơ phát triển bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2 đối với chất ức chế CDK2, bao gồm: (a) sử dụng chất ức chế CDK2 cho người bệnh, trong đó đối tượng người trước đây đã được xác định là có hiện tượng khuếch đại gen CCNE1 và/hoặc mức biểu hiện CCNE1 cao hơn so với mức biểu hiện CCNE1 đối chứng; (b) đo, trong mẫu sinh học nhận được từ đối tượng này sau khi sử dụng trong bước (a), mức phosphoryl hóa protein ở u nguyên bào võng mạc (Rb) ở serin tương ứng với vị trí của axit amin 780 trong SEQ ID NO:3, trong đó mức phosphoryl hóa protein Rb giảm ở serin tương ứng với vị trí của axit amin 780 trong SEQ ID NO:3, khi so với mức phosphoryl hóa Rb đối chứng ở serin tương ứng với vị trí của axit amin 780 trong SEQ ID

NO:3, cho thấy đối tượng người này đáp ứng với chất ức chế CDK2 này. Theo một số phương án, đối tượng này mắc bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2. Theo một số phương án, đối tượng này bị nghi ngờ mắc hoặc có nguy cơ phát triển bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2. Theo một số phương án, mẫu sinh học này bao gồm mẫu máu hoặc mẫu sinh thiết khối u.

Quá trình phosphoryl hóa Rb ở serin tương ứng với vị trí của axit amin 780 trong SEQ ID NO:3 (được đề cập đến trong bản mô tả này là "Ser780" hoặc "S780") được nhận diện trong các ví dụ này như là dấu hiệu dược lực học hữu ích trong việc đánh giá khả năng đáp ứng (ví dụ, sự ức chế bởi CDK2) của người bệnh mắc bệnh hoặc rối loạn có hiện tượng khuếch đại CCNE1 đối với chất ức chế CDK2.

Rb là chất điều hòa chu kỳ tế bào và hoạt động như chất ức chế khối u. Rb được hoạt hóa khi được phosphoryl hóa bởi xyclin D-CDK4/6 tại Ser780 và Ser795 và bởi xyclin E/CDK2 tại Ser807 và Ser811. Rb được mã hóa bởi gen *đồng ức chế phiên mã RB 1 ("RB1" - RB transcriptional corepressor 1*) (Số truy cập Ngân hàng gen NM_000321). Trình tự axit amin của Rb của người được đưa ra dưới đây (Số truy cập Ngân hàng gen NP_000312/Số truy cập UniProtKB P06400) (S780 được in đậm và gạch chân):

1 MPPKTPRKTA ATAAAAAAEP PAPPPPPPPE EDPEQDSGPE DLPLVRLEFE
ETEEPDFTAL

61 CQKLKIPDHV RERAWLTWEK VSSVDGVLGG YIQKKKELWG ICIFIAAVDL
DEMSFTFTEL

121 QKNIEISVHK FFNLLKEIDT STKVDNAMSR LLKKYDVLFA LFSKLERTCE
LIYLTQPSSS

181 ISTEINSALV LKVSWITFLL AKGEVLQMED DLVISFQLML CVLDYFIKLS
PPMLLKEPYK

241 TAVIPINGSP RTPRRGQNRS ARIAKQLEND TRIIEVLCKE HECNIDEVKN
VYFKNFIPFM

301 NSLGLVTSNG LPEVENLSKR YEEIYLKNKD LDARLFLDHD KTLQTDSIDS
FETQRTPRKS

361 NLDEEVNVIP PHTPVRTVMN TIQQLMMILN SASDQPSENL ISYFNNCTVN
PKESILKRVK

421 DIGYIFKEKF AKAVGQGCVE IGSQRYKLGV RLYYRVMESM LKSEEERLSI QNFSKLLNDN

481 IFHMSLLACA LEVVMATYSR STSQNLDSGT DLSFPWILNV LNLKAFDFYK VIESFIKAEG

541 NLTREMIKHL ERCEHRIMES LAWLSDSPLF DLIKQSKDRE GPTDHLESAC PLNLPLQNNH

601 TAADMYLSPV RSPKKKGSTT RVNSTANAET QATSAFQTQK PLKSTSLSLF YKKVYRLAYL

661 RLNTLCERLL SEHPELEHII WTLFQHTLQN EYELMRDRHL DQIMMCSMYG ICKVKNIDLK

721 FKIIVTAYKD LPHAVQETFK RVLIKEEEYD SIIVFYNSVF MQRLKTNILQ YASTRPPTL**S**

781 PIPHIPRSPY KFPSSPLRIP GGNIYISPLK SPYKISEGLP TPTKMTPRSR ILVSIGESFG

841 TSEKFQKINQ MVCNSDRVLK RSAEGSNPPK PLKKLRFDIE GSDEADGSKH LPGESKFQQK

901 LAEMTSTRTR MQKQKMNDSM DTSNKEEK (**SEQ ID NO:3**).

Như được nêu trên đây, các ví dụ chứng minh sự giảm biểu hiện gen CDK2 ức chế sự tăng sinh trong dòng tế bào được khuếch đại CCNE1, nhưng không ức chế sự tăng sinh trong dòng tế bào không được khuếch đại CCNE1. Các ví dụ này còn chứng minh sự giảm biểu hiện gen hoặc ức chế CDK2 phong bế quá trình phosphoryl hóa Rb tại S780 trong dòng tế bào được khuếch đại CCNE1, nhưng không phong bế quá trình phosphoryl hóa này trong dòng tế bào không được khuếch đại CCNE1. Theo đó, quá trình phosphoryl hóa Rb ở serin tương ứng với vị trí của axit amin 780 trong SEQ ID NO:3 là dấu hiệu dược lực học để đánh giá đáp ứng với sự ức chế CDK2 trong tế bào ung thư được khuếch đại CCNE1 hoặc bệnh nhân mắc các bệnh hoặc rối loạn có hiện tượng khuếch đại CCNE1. Vì vậy, được đề xuất ở đây là phương pháp liên quan đến việc sử dụng mức phosphoryl hóa Rb ở serin tương ứng với vị trí của axit amin 780 trong SEQ ID NO:3 ở người bệnh mắc, bị nghi ngờ mắc, hoặc có nguy cơ phát triển bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2 như là dấu hiệu để chỉ ra đáp ứng của người bệnh này đối với chất ức chế CDK2, trong đó người bệnh

này có mức biểu hiện của CCNE1 tăng.

Vì vậy, sáng chế mô tả nét đặc trưng của phương pháp đo lượng protein trong mẫu, bao gồm: (a) cung cấp mẫu sinh học nhận được từ đối tượng người mắc bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2; và (b) đo mức phosphoryl hóa Rb protein ở serin tương ứng với vị trí của axit amin 780 trong SEQ ID NO:3 trong mẫu sinh học này. Theo một số phương án, mẫu sinh học này bao gồm mẫu máu hoặc mẫu sinh thiết khối u. Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất phương pháp đánh giá đáp ứng của đối tượng người mắc, bị nghi ngờ mắc, hoặc có nguy cơ phát triển bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2 đối với chất ức chế CDK2, bao gồm: (a) sử dụng chất ức chế CDK2 cho đối tượng người, trong đó người này trước đây đã được xác định là có hiện tượng khuếch đại gen CCNE1 và/hoặc mức biểu hiện CCNE1 cao hơn so với mức biểu hiện CCNE1 đối chứng; và (b) đo, trong mẫu sinh học nhận được từ đối tượng người sau khi sử dụng trong bước (a), mức phosphoryl hóa Rb ở serin tương ứng với vị trí của axit amin 780 trong SEQ ID NO:3, trong đó mức phosphoryl hóa protein Rb giảm ở serin tương ứng với vị trí của axit amin 780 trong SEQ ID NO:3, khi so với mức phosphoryl hóa Rb đối chứng ở serin tương ứng với vị trí của axit amin 780 trong SEQ ID NO:3, cho thấy người này đáp ứng với chất ức chế CDK2 này. Theo một số phương án cụ thể, đối tượng người này mắc bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2.

Mức phosphoryl hóa Rb giảm ở serin tương ứng với vị trí của axit amin 780 trong SEQ ID NO:3, khi so với mức phosphoryl hóa Rb đối chứng ở serin tương ứng với vị trí của axit amin 780 trong SEQ ID NO:3, kết hợp với hiện tượng khuếch đại gen CCNE1 và/hoặc mức biểu hiện CCNE1 cao hơn so với mức biểu hiện CCNE1 đối chứng, cho thấy đối tượng người mắc, bị nghi ngờ mắc, hoặc có nguy cơ phát triển bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2 đáp ứng với chất ức chế CDK2. Ví dụ, ở đối tượng có hiện tượng khuếch đại gen CCNE1 và/hoặc mức biểu hiện CCNE1 cao hơn so với mức biểu hiện CCNE1 đối chứng, mẫu sinh học, nhận được từ đối tượng sau khi điều trị với chất ức chế CDK2, có mức phosphoryl hóa Rb thấp (ví dụ, giảm so với đối chứng) hoặc không thể phát hiện được ở serin tương ứng với vị trí axit amin 780 trong SEQ ID NO:3 cho thấy đối tượng này đáp ứng với chất ức chế CDK2 này.

Mẫu sinh học, nhận được từ đối tượng sau khi sử dụng chất ức chế CDK2 cho đối tượng, có mức phosphoryl hóa Rb giảm ở serin tương ứng với vị trí của axit amin 780 trong SEQ ID NO:3, khi so với mức phosphoryl hóa Rb đối chứng ở serin tương ứng với

vị trí của axit amin 780 trong SEQ ID NO:3, kết hợp với: (i) hiện tượng khuếch đại gen CCNE1 và/hoặc mức biểu hiện CCNE1 cao hơn so với mức biểu hiện CCNE1 đối chứng, và (ii) sự có mặt của gen CDKN2A mã hóa protein p16 có trình tự axit amin là SEQ ID NO:1, sự có mặt của gen CDKN2A thiếu một hoặc nhiều đột biến thế và/hoặc đột biến xóa đoạn axit nucleic bất hoạt, và/hoặc sự có mặt của protein p16 (ví dụ, protein p16 có trình tự axit amin là SEQ ID NO:1), cho thấy đối tượng người mắc, bị nghi ngờ mắc, hoặc có nguy cơ phát triển bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2 đáp ứng với chất ức chế CDK2. Ví dụ, ở người có (i) hiện tượng khuếch đại gen CCNE1 và/hoặc mức biểu hiện CCNE1 cao hơn so với mức biểu hiện CCNE1 đối chứng, và (ii) sự có mặt của gen CDKN2A mã hóa protein p16 có trình tự axit amin là SEQ ID NO:1, sự có mặt của gen CDKN2A thiếu một hoặc nhiều đột biến thế và/hoặc đột biến xóa đoạn axit nucleic bất hoạt, và/hoặc sự có mặt của protein p16 (ví dụ, protein p16 có trình tự axit amin là SEQ ID NO:1), mẫu sinh học, nhận được từ đối tượng này sau khi sử dụng chất ức chế CDK2 cho đối tượng, có mức phosphoryl hóa Rb thấp (ví dụ, giảm so với đối chứng) hoặc không thể phát hiện được ở serin tương ứng với vị trí của axit amin 780 trong SEQ ID NO:3 cho thấy người này đáp ứng với chất ức chế CDK2 này.

Theo một số phương án, gen CCNE1 được khuếch đại đến khi số bản sao gen là từ 3 đến 25. Theo một số phương án cụ thể, gen CCNE1 được khuếch đại đến khi số bản sao gen là ít nhất 3. Theo một số phương án cụ thể, gen CCNE1 được khuếch đại đến khi số bản sao gen là ít nhất 5. Theo một số phương án cụ thể, gen CCNE1 được khuếch đại đến khi số bản sao gen là ít nhất 7. Theo một số phương án cụ thể, gen CCNE1 được khuếch đại đến khi số bản sao gen là ít nhất 10. Theo một số phương án cụ thể, gen CCNE1 được khuếch đại đến khi số bản sao gen là ít nhất 12. Theo một số phương án cụ thể, gen CCNE1 được khuếch đại đến khi số bản sao gen là ít nhất 14. Theo một số phương án cụ thể, gen CCNE1 được khuếch đại đến khi số bản sao gen là ít nhất 21. Theo một số phương án cụ thể, mức biểu hiện của CCNE1 là mức mARN CCNE1. Theo một số phương án cụ thể, mức biểu hiện của CCNE1 là mức protein CCNE1.

Đối chứng

Như được mô tả trên đây, các phương pháp liên quan đến dấu hiệu sinh học và dấu hiệu dược lực học có thể liên quan đến, bước đo một hoặc nhiều dấu hiệu (ví dụ, dấu hiệu sinh học hoặc dấu hiệu dược lực học, ví dụ, hiện tượng khuếch đại gen CCNE1, mức biểu hiện của CCNE1, sự có mặt của gen CDKN2A mã hóa protein p16 có trình tự axit amin là

SEQ ID NO:1, sự có mặt của gen CDKN2A thiếu một hoặc nhiều đột biến thế và/hoặc đột biến xóa đoạn axit nucleic bất hoạt, sự có mặt của protein p16 (ví dụ, protein p16 có trình tự axit amin là SEQ ID NO:1), và quá trình phosphoryl hóa Rb ở serin tương ứng với vị trí của axit amin 780 trong SEQ ID NO:3) trong mẫu sinh học lấy từ đối tượng người mắc, bị nghi ngờ mắc hoặc có nguy cơ phát triển bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2. Theo một số phương án cụ thể, đối tượng người này mắc bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2. Theo một số phương án cụ thể, đối tượng người này bị nghi ngờ mắc hoặc có nguy cơ phát triển bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2. Theo một số khía cạnh nhất định, mức độ (ví dụ, khuếch đại (ví dụ, đối với gen CCNE1), mức biểu hiện (ví dụ, đối với CCNE1 hoặc protein p16), hoặc mức phosphoryl hóa (ví dụ, đối với Rb)) của một hoặc nhiều dấu hiệu sinh học, so với mức đối chứng của một hoặc nhiều dấu hiệu sinh học, dự đoán/chỉ ra đáp ứng của người này với việc điều trị bao gồm chất ức chế CDK2. Theo một số phương án nhất định, khi (i) gen CCNE1 được khuếch đại và/hoặc mức biểu hiện CCNE1 cao hơn so với mức biểu hiện CCNE1 đối chứng, và (ii) gen CDKN2A mã hóa protein p16 có trình tự axit amin là SEQ ID NO:1 có mặt, gen CDKN2A thiếu một hoặc nhiều đột biến thế và/hoặc đột biến xóa đoạn axit nucleic bất hoạt có mặt, và/hoặc protein p16 (ví dụ, protein p16 có trình tự axit amin là SEQ ID NO:1) có mặt, người này này được nhận diện là có khả năng đáp ứng với chất ức chế CDK2. Theo các phương án khác, khi (i) gen CCNE1 được khuếch đại và/hoặc mức biểu hiện CCNE1 cao hơn so với mức biểu hiện CCNE1 đối chứng, và (ii) trong mẫu sinh học lấy từ đối tượng người sau khi người này được cho sử dụng chất ức chế CDK2, mức phosphoryl hóa Rb ở serin tương ứng với vị trí của axit amin 780 trong SEQ ID NO:3 thấp hơn so với mức phosphoryl hóa Rb đối chứng ở serin tương ứng với vị trí của axit amin 780 trong SEQ ID NO:3, người này được nhận diện là đáp ứng với chất ức chế CDK2. Theo một phương án khác nữa, khi (i) gen CCNE1 được khuếch đại và/hoặc mức biểu hiện CCNE1 cao hơn so với mức biểu hiện CCNE1 đối chứng, (ii) gen CDKN2A mã hóa protein p16 có trình tự axit amin là SEQ ID NO:1 có mặt, gen CDKN2A thiếu một hoặc nhiều đột biến thế và/hoặc đột biến xóa đoạn axit nucleic bất hoạt có mặt, và/hoặc protein p16 (ví dụ, protein p16 có trình tự axit amin là SEQ ID NO:1) có mặt, và (iii) trong mẫu sinh học lấy từ đối tượng người sau khi người này được cho sử dụng chất ức chế CDK2, mức phosphoryl hóa Rb ở serin tương ứng với vị trí của axit amin 780 trong SEQ ID NO:3 thấp hơn so với mức phosphoryl hóa Rb đối chứng ở serin tương ứng với vị trí của axit amin 780 trong SEQ ID NO:3, người này được nhận diện là đáp ứng với chất ức

chế CDK2. Trong ngữ cảnh này, thuật ngữ "đối chứng" bao gồm mẫu (từ cùng một loại mô) nhận được từ đối tượng người mà được biết là không đáp ứng với chất ức chế CDK2. Thuật ngữ "đối chứng" cũng bao gồm mẫu (từ cùng một loại mô) đã nhận được trước đó từ người này được biết là không đáp ứng với chất ức chế CDK2 và được sử dụng làm tham chiếu cho các so sánh trong tương lai để kiểm tra các mẫu được lấy từ đối tượng người cần được dự đoán về khả năng đáp ứng trị liệu. Mức "đối chứng" (ví dụ, số bản sao gen, mức biểu hiện, hoặc mức phosphoryl hóa) cho dấu hiệu sinh học cụ thể (ví dụ, CCNE1, p16, hoặc quá trình phosphoryl hóa Rb) trong loại tế bào hoặc mô cụ thể có thể được thiết lập trước bằng việc phân tích mức dấu hiệu sinh học (ví dụ, mức biểu hiện hoặc mức phosphoryl hóa) ở một hoặc nhiều (ví dụ, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, hoặc 40 hoặc hơn) đối tượng người mà đã không đáp ứng với việc điều trị bằng chất ức chế CDK2. Giá trị tham chiếu được thiết lập trước này (có thể là mức trung bình hoặc trung vị (ví dụ, số bản sao gen, mức biểu hiện, hoặc mức phosphoryl hóa) được lấy từ nhiều đối tượng người mà đã không đáp ứng với liệu pháp này) sau đó có thể được sử dụng cho mức "đối chứng" của dấu hiệu sinh học (ví dụ, CCNE1, p16, hoặc quá trình phosphoryl hóa Rb) khi so sánh với mẫu thử. Trong một phép so sánh như vậy, người này được dự đoán là đáp ứng với chất ức chế CDK2 nếu gen CCNE1 được khuếch đại và/hoặc mức biểu hiện của CCNE cao hơn so với mức tham chiếu được thiết lập trước, và gen CDKN2A mã hóa protein p16 có trình tự axit amin là SEQ ID NO:1 có mặt, gen CDKN2A thiếu một hoặc nhiều đột biến thế và/hoặc đột biến xóa đoạn axit nucleic bất hoạt có mặt, và/hoặc protein p16 (ví dụ, protein p16 có trình tự axit amin là SEQ ID NO:1) có mặt. Trong một phép so sánh khác như vậy, người này được dự đoán là đáp ứng với chất ức chế CDK2 nếu (i) gen CCNE1 được khuếch đại và/hoặc mức biểu hiện của CCNE cao hơn so với mức tham chiếu được thiết lập trước, và (ii) sau khi cho đối tượng người sử dụng chất ức chế CDK2, mức phosphoryl hóa Rb ở serin tương ứng với vị trí của axit amin 780 trong SEQ ID NO:3 thấp hơn so với mức tham chiếu được thiết lập trước. Trong một phép so sánh như vậy khác nữa, người này được chỉ ra là đáp ứng với chất ức chế CDK2 nếu (i) gen CCNE1 được khuếch đại và/hoặc mức biểu hiện của CCNE cao hơn so với mức tham chiếu được thiết lập trước, (ii) gen CDKN2A mã hóa protein p16 có trình tự axit amin là SEQ ID NO:1 có mặt, gen CDKN2A thiếu một hoặc nhiều đột biến thế và/hoặc đột biến xóa đoạn axit nucleic bất hoạt có mặt, và/hoặc protein p16 (ví dụ, protein p16 có trình tự axit amin là SEQ ID NO:1) có mặt, và (iii) sau khi cho đối tượng người sử dụng chất ức chế CDK2,

mức phosphoryl hóa Rb ở serin tương ứng với vị trí của axit amin 780 trong SEQ ID NO:3 thấp hơn so với mức tham chiếu được thiết lập trước.

Mức "đối chứng" cho dấu hiệu sinh học cụ thể trong loại tế bào hoặc mô cụ thể có thể theo cách khác được thiết lập trước bằng việc phân tích mức dấu hiệu sinh học ở một hoặc nhiều người bệnh đã đáp ứng với việc điều trị bằng chất ức chế CDK2. Giá trị tham chiếu được thiết lập trước này (có thể là mức trung bình hoặc trung vị (ví dụ, mức biểu hiện hoặc mức phosphoryl hóa) được lấy từ nhiều người bệnh đã đáp ứng với liệu pháp) sau đó có thể được sử dụng như mức "đối chứng" (ví dụ, mức biểu hiện hoặc mức phosphoryl hóa) khi so sánh với mẫu thử. Trong một phép so sánh như vậy, người bệnh này được chỉ ra là đáp ứng với chất ức chế CDK2 nếu mức (ví dụ, số bản sao của gen CCNE1, mức biểu hiện của CCNE1, mức biểu hiện của p16, hoặc mức phosphoryl hóa của Rb ở serin tương ứng với vị trí của axit amin 780 trong SEQ ID NO:3) của dấu hiệu sinh học đang được phân tích là bằng hoặc tương đương (ví dụ, ít nhất 85% nhưng ít hơn 115%) với giá trị tham chiếu được thiết lập trước.

Theo một số phương án nhất định, "đối chứng" là giá trị giới hạn được thiết lập trước. Giá trị giới hạn thường là mức (ví dụ, số bản sao, mức biểu hiện, hoặc mức phosphoryl hóa) của dấu hiệu sinh học, trên hoặc dưới mức này được coi là giá trị dự đoán về khả năng đáp ứng của đối tượng người với liệu pháp cần quan tâm. Vì vậy, theo các phương pháp và chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này, mức tham chiếu (ví dụ, của số bản sao gen CCNE1, sự biểu hiện CCNE1, sự biểu hiện p16, hoặc quá trình phosphoryl hóa Rb ở serin tương ứng với vị trí của axit amin 780 trong SEQ ID NO:3) được nhận diện là giá trị giới hạn, trên hoặc dưới mức này là giá trị dự đoán về khả năng đáp ứng với chất ức chế CDK2. Giá trị giới hạn được xác định để dùng trong các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được so sánh với, ví dụ, khoảng nồng độ đã công bố nhưng có thể được cá nhân hóa theo phương pháp được sử dụng và nhóm bệnh nhân.

Theo một số phương án, mức biểu hiện của CCNE1 được tăng lên so với mức biểu hiện của CCNE1 trong đối chứng. Ví dụ, mức biểu hiện của CCNE1 được phân tích có thể là cao hơn ít nhất 1,5, ít nhất 2, ít nhất 3, ít nhất 4, ít nhất 5, ít nhất 6, ít nhất 7, ít nhất 8, ít nhất 9, ít nhất 10, ít nhất 20, ít nhất 25, ít nhất 50, ít nhất 75, hoặc ít nhất 100 lần, hoặc cao hơn ít nhất 10%, ít nhất 20%, ít nhất 30%, ít nhất 40%, ít nhất 50%, ít nhất 60%, ít nhất 70%, ít nhất 80%, ít nhất 90%, ít nhất 100%, ít nhất 200%, ít nhất 300%, ít nhất 400%, ít nhất 500%, ít nhất 600%, ít nhất 700%, ít nhất 800%, ít nhất 900%, ít nhất 1.000%, ít nhất

1.500%, ít nhất 2.000%, ít nhất 2.500%, ít nhất 3.000%, ít nhất 3.500%, ít nhất 4.000%, ít nhất 4.500%, hoặc ít nhất 5.000%, so với mức biểu hiện của CCNE1 trong đối chứng.

Protein p16 có mặt nếu protein có thể phát hiện được bằng bất kỳ thử nghiệm nào đã biết trong lĩnh vực này hoặc được mô tả trong bản mô tả này, chẳng hạn, ví dụ, phương pháp thẩm tách phương tây, mô hóa học miễn dịch, phân loại tế bào được hoạt hóa bằng huỳnh quang, và thử nghiệm miễn dịch liên kết enzym. Theo một số phương án, protein p16 có mặt ở mức biểu hiện nằm trong khoảng ít nhất 5%, ít nhất 10%, ít nhất 20%, hoặc ít nhất 30% mức biểu hiện p16 trong đối chứng khỏe mạnh.

Theo một số phương án, mức phosphoryl hóa Rb ở serin tương ứng với vị trí của axit amin 780 trong SEQ ID NO:3 được phân tích là giảm so với mức phosphoryl hóa Rb ở serin tương ứng với vị trí của axit amin 780 trong SEQ ID NO:3 ở đối chứng. Ví dụ, mức phosphoryl hóa Rb này ở serin tương ứng với vị trí của axit amin 780 trong SEQ ID NO:3 được phân tích có thể là thấp hơn ít nhất 1,5, ít nhất 2, ít nhất 3, ít nhất 4, ít nhất 5, ít nhất 6, ít nhất 7, ít nhất 8, ít nhất 9, ít nhất 10, ít nhất 20, ít nhất 25, ít nhất 50, ít nhất 75, hoặc ít nhất 100 lần, hoặc thấp hơn ít nhất 10%, ít nhất 20%, ít nhất 30%, ít nhất 40%, ít nhất 50%, ít nhất 60%, ít nhất 70%, ít nhất 80%, ít nhất 90%, hoặc 100%, so với mức phosphoryl hóa Rb ở serin tương ứng với vị trí của axit amin 780 trong SEQ ID NO:3 ở đối chứng.

Mẫu sinh học

Các mẫu sinh học thích hợp cho các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này bao gồm bất kỳ mẫu nào chứa tế bào máu hoặc tế bào khối u được nhận từ hoặc lấy từ người bệnh cần được điều trị. Ví dụ, mẫu sinh học có thể chứa các tế bào khối u từ mẫu sinh thiết của bệnh nhân mang khối u rắn. Mẫu sinh thiết khối u có thể được thu được bằng nhiều cách khác nhau đã biết trong lĩnh vực này. Ngoài ra, có thể lấy được mẫu máu từ bệnh nhân mắc bệnh ung thư máu.

Mẫu sinh học có thể được thu được từ đối tượng người mắc, bị nghi ngờ mắc, hoặc có nguy cơ phát triển, bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn liên quan đến CDK2 là bệnh ung thư (chẳng hạn như các bệnh được mô tả trên đây).

Phương pháp thu và/hoặc lưu trữ mẫu mà vẫn giữ được hoạt tính hoặc tính nguyên vẹn của phân tử (ví dụ, axit nucleic hoặc protein) trong mẫu đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, mẫu sinh học có thể được cho tiếp xúc

thêm với một hoặc nhiều chất bổ sung như chất đệm và/hoặc chất ức chế, bao gồm một hoặc nhiều chất ức chế nucleaza, proteaza, và phosphataza, điều này giúp bảo toàn hoặc giảm thiểu những thay đổi trong phân tử trong mẫu.

Đánh giá dấu hiệu sinh học và dấu hiệu dược lực học

Mức biểu hiện của CCNE1 hoặc p16 có thể được phát hiện ở dạng, ví dụ, sự biểu hiện ARN của gen đích (có nghĩa là, gen mã hóa CCNE1 hoặc p16). Tức là, mức (lượng) biểu hiện của CCNE1 hoặc p16 có thể được xác định bằng cách phát hiện và/hoặc đo mức biểu hiện mARN của gen mã hóa CCNE1. Theo cách khác, mức biểu hiện của CCNE1 hoặc p16 có thể được phát hiện ở dạng, ví dụ, sự biểu hiện protein của gen đích (có nghĩa là, gen mã hóa CCNE1 hoặc p16). Tức là, mức (lượng) biểu hiện của CCNE1 hoặc p16 có thể được xác định bằng cách phát hiện và/hoặc đo mức biểu hiện protein của gen mã hóa CCNE1 hoặc p16.

Theo một số phương án, mức biểu hiện của CCNE1 hoặc p16 được xác định bằng cách đo mức ARN. Có thể sử dụng nhiều phương pháp thích hợp để phát hiện và/hoặc đo mức biểu hiện mARN của gen. Ví dụ, sự biểu hiện mARN có thể được xác định bằng cách sử dụng phép phân tích thẩm tách phương bắc (Northen blot) hoặc lai theo điểm (dot), phản ứng chuỗi polymeraza phiên mã ngược (RT-PCR - reverse transcriptaza-PCR; ví dụ, RT-PCR định lượng), phương pháp lai *in situ* (ví dụ, phương pháp lai *in situ* định lượng), mảng axit nucleic (ví dụ, mảng oligonucleotit hoặc chip gen) và phân tích giải trình tự ARN. Chi tiết về các phương pháp như vậy được mô tả dưới đây và trong tài liệu, ví dụ, Sambrook và đồng tác giả, Molecular Cloning: A Laboratory Manual tái bản lần thứ hai tập 1, 2 và 3. Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor, New York, Mỹ, Tháng 11 năm 1989; Gibson và đồng tác giả (1999) Genome Res., 6(10):995-1001; và Zhang và đồng tác giả (2005) Environ. Sci. Technol., 39(8):2777-2785; Công bố Mỹ số 2004086915; Bằng độc quyền sáng chế châu Âu số 0543942; và Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 7,101,663; Kukurba và đồng tác giả (2015) Cold Spring Harbor Protocols., 2015 (11): 951–69; phần bộc lộ của mỗi tài liệu trong số các tài liệu trên đây được đưa vào đây toàn bộ bằng cách viện dẫn.

Theo một ví dụ, sự có mặt hoặc số lượng của một hoặc nhiều quần thể mARN rời rạc trong mẫu sinh học có thể được xác định bằng cách phân lập mARN tổng số từ mẫu sinh học này (xem, ví dụ, Sambrook và đồng tác giả (nêu trên) và Bằng độc quyền sáng

chế Mỹ số 6,812,341) và đưa mARN đã phân lập vào điện di gel agaroza để tách mARN theo kích thước. Các mARN được phân tách theo kích thước sau đó được chuyển (ví dụ, bằng cách khuếch tán) đến giá đỡ rắn như màng nitroxenluloza. Sau đó, sự có mặt hoặc số lượng của một hoặc nhiều quần thể mARN trong mẫu sinh học này có thể được xác định bằng cách sử dụng một hoặc nhiều đầu dò polynucleotit được đánh dấu phát hiện được, bổ sung cho trình tự mARN cần quan tâm, liên kết với và do đó làm cho quần thể mARN tương ứng của chúng có thể phát hiện được. Các chất đánh dấu phát hiện được bao gồm, ví dụ, các chất đánh dấu huỳnh quang (ví dụ, umbelliferon, floresxein, floresxein isothioxyanat, rhodamin, diclotriazinylamin floresxein, dansyl clorua, allophycocyanin, hoặc phycoerythrin), chất đánh dấu phát quang (ví dụ, hạt nano europi, terbi, Qdot™ được cung cấp bởi Quantum Dot Corporation, Palo Alto, CA), chụp phóng xạ (ví dụ, 125I, 131I, 35S, 32P, 33P, hoặc 3H), và chất đánh dấu enzym (peroxidaza cây cải ngựa, phosphataza kiềm, beta-galactosidaza, hoặc axetylcholinsteraza).

Theo một số phương án, mức biểu hiện của CCNE1 hoặc p16 được xác định bằng cách đo mức protein. Có thể sử dụng nhiều phương pháp thích hợp khác nhau để phát hiện và/hoặc đo mức biểu hiện protein của gen đích. Ví dụ, có thể xác định sự biểu hiện CCNE1 hoặc protein p16 bằng cách sử dụng phương pháp thẩm tách phương tây, thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym ("ELISA"), phân loại tế bào được hoạt hóa bằng huỳnh quang, hoặc phân tích mô hóa học miễn dịch (ví dụ, sử dụng lần lượt kháng thể đặc hiệu CCNE1 hoặc đặc hiệu p16). Chi tiết về các phương pháp như vậy được mô tả dưới đây và trong tài liệu, ví dụ, Sambrook và đồng tác giả, nêu trên.

Theo một ví dụ, sự có mặt hoặc số lượng của một hoặc nhiều quần thể protein rời rạc (ví dụ, CCNE1 hoặc p16) trong mẫu sinh học có thể được xác định bằng phương pháp phân tích thẩm tách phương tây, ví dụ, bằng cách phân lập protein tổng số từ mẫu sinh học này (xem, ví dụ, Sambrook và đồng tác giả (nêu trên)) và đưa protein đã phân lập vào điện di gel agaroza để tách protein theo kích thước. Các protein được phân tách theo kích thước sau đó được chuyển (ví dụ, bằng cách khuếch tán) đến giá đỡ rắn như màng nitroxenluloza. Sau đó, sự có mặt hoặc số lượng của một hoặc nhiều quần thể protein trong mẫu sinh học này có thể được xác định bằng cách sử dụng một hoặc nhiều đầu dò kháng thể, ví dụ, kháng thể thứ nhất đặc hiệu cho protein cần quan tâm (ví dụ, CCNE1 hoặc p16), và kháng thể thứ hai, được đánh dấu có thể phát hiện được, đặc hiệu cho kháng thể đầu tiên, liên kết với và do đó làm cho quần thể protein tương ứng này có thể phát hiện được. Các chất đánh dấu

phát hiện được thích hợp để sử dụng trong phương pháp phân tích thẩm tách phương tây là đã biết trong lĩnh vực này.

Các phương pháp phát hiện hoặc đo sự biểu hiện gen (ví dụ: sự biểu hiện mARN hoặc protein) có thể được thực hiện tùy ý ở các định dạng cho phép chuẩn bị, xử lý và phân tích nhiều mẫu một cách nhanh chóng. Điều này có thể là, ví dụ, trong đĩa thử nghiệm nhiều giếng (ví dụ, 96 giếng hoặc 386 giếng) hoặc mảng (ví dụ, chip axit nucleic hoặc chip protein). Các dung dịch gốc cho các chất thử khác nhau có thể được cung cấp thủ công hoặc tự động hóa, và việc điều chế mẫu tiếp theo (ví dụ: RT-PCR, dán nhãn hoặc cố định tế bào), pipet, pha loãng, trộn, phân phối, rửa, ủ (ví dụ: lai), đọc mẫu, thu thập dữ liệu (dữ liệu quang học) và/hoặc phân tích (phân tích hình ảnh có hỗ trợ bằng máy tính) có thể được thực hiện một cách tự động bằng cách sử dụng phần mềm phân tích, robot và thiết bị phát hiện có bán trên thị trường, có khả năng phát hiện tín hiệu được tạo ra từ xét nghiệm. Ví dụ về các máy dò như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, máy quang phổ, máy đo độ sáng, máy đo flo và thiết bị đo sự phân rã đồng vị phóng xạ. Các thử nghiệm dựa trên tế bào thông lượng cao lấy làm ví dụ (ví dụ, phát hiện sự có mặt hoặc mức độ của protein đích trong tế bào) có thể sử dụng công nghệ của thiết bị đọc ArrayScan® VTI HCS hoặc thiết bị đọc KineticScan® HCS (Cellomics Inc., Pittsburg, PA).

Theo một số phương án, sự có mặt của gen CDKN2A mã hóa protein p16 có trình tự axit amin là SEQ ID NO:1 và/hoặc sự có mặt của gen CDKN2A thiếu một hoặc nhiều đột biến thế và/hoặc đột biến xóa đoạn axit nucleic bất hoạt được xác định bằng cách đánh giá trình tự ADN của gen CDKN2A này (ví dụ, ADN bộ gen hoặc cADN) hoặc bằng cách đánh giá trình tự ARN của gen CDKN2A này (ví dụ, ARN, ví dụ, mARN). Các phương pháp thực hiện phân tích giải trình tự axit nucleic đã được biết đến trong lĩnh vực này và được mô tả trên đây. Các ví dụ không giới hạn về đột biến thế và/hoặc đột biến xóa đoạn axit nucleic bất hoạt ngăn cản gen CDKN2A này khỏi việc mã hóa protein có trình tự axit amin là SEQ ID NO:1 được mô tả trong Bảng A, trên đây. Theo một số phương án cụ thể, một hoặc nhiều đột biến thế và/hoặc đột biến xóa đoạn axit nucleic bất hoạt trong gen CDKN2A là như được mô tả trong tài liệu Yarbrough và đồng tác giả, Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574, 1999; Liggett và Sidransky, Biology of Neoplasia, Journal of Oncology, 16(3):1197-1206, 1998, và Cairns và đồng tác giả, Nature Genetics, 11:210-212, 1995, mỗi tài liệu này được đưa vào đây toàn bộ bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, mức biểu hiện của gen hoặc sự có mặt của gen thiếu một hoặc nhiều đột biến thế hoặc đột biến xóa đoạn axit nucleic bất hoạt được xác định bằng cách đánh giá sự thay đổi số bản sao (CNV - copy number variation) của gen này. CNV của gen (ví dụ, gen CCNE1 và/hoặc gen CDKN2A) có thể được xác định/nhận diện bằng nhiều phương pháp thích hợp. Ví dụ: CNV có thể được xác định bằng cách sử dụng các công nghệ lai huỳnh quang *in situ* (FISH - fluorescent in situ hybridization), khuếch đại mẫu dò phụ thuộc vào hiện tượng đa nối (MLPA), phương pháp lai so sánh hệ gen dựa trên mảng (aCGH - array comparative genomic hybridization), mảng đa hình nucleotit đơn (SNP - single-nucleotide polymorphisms) và giải trình tự thế hệ tiếp theo (NGS - next-generation sequencing).

Theo một ví dụ, sự thay đổi số bản sao của một hoặc nhiều gen rời rạc trong mẫu sinh học có thể được xác định bằng MLPA, ví dụ, bằng cách chiết các mẫu ADN từ mẫu sinh học này (xem, ví dụ, Sambrook và đồng tác giả (nêu trên) và Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 6,812,341), và khuếch đại trình tự ADN cần quan tâm (ví dụ: CCNE1 hoặc CDKN2A) bằng cách sử dụng hỗn hợp gồm các đầu dò MLPA. Mỗi đầu dò MLPA bao gồm hai oligonucleotit lai với trình tự ADN đích ngay cạnh nhau (ví dụ, CCNE1 hoặc CDKN2A) để được nối thành đầu dò duy nhất. Các đầu dò đã nối được khuếch đại thông qua PCR với một mồi PCR được dán nhãn huỳnh quang, cho phép nhìn thấy các sản phẩm khuếch đại trong quá trình phân tách đoạn bằng điện di mao quản. Sự có mặt, vắng mặt hoặc khuếch đại của một hoặc nhiều gen cần quan tâm trong mẫu sinh học được tính toán bằng cách đo huỳnh quang dẫn xuất PCR, định lượng số lượng sản phẩm PCR sau khi chuẩn hóa và so sánh nó với mẫu ADN đối chứng.

Mức phosphoryl hóa Rb ở serin tương ứng với vị trí của axit amin 780 trong SEQ ID NO:3 có thể được phát hiện bằng nhiều phương pháp thích hợp. Ví dụ, tình trạng phosphoryl hóa có thể được xác định bằng cách sử dụng phương pháp thẩm tách phương tây, ELISA, phân loại tế bào được hoạt hóa bằng huỳnh quang, hoặc phân tích mô hóa học miễn dịch. Chi tiết về các phương pháp như vậy được mô tả dưới đây và trong tài liệu, ví dụ, Sambrook và đồng tác giả, nêu trên.

Cũng như các phương pháp phát hiện hoặc đo sự biểu hiện gen (trên đây), các phương pháp phát hiện hoặc đo mức phosphoryl hóa Rb ở serin tương ứng với vị trí của axit amin 780 trong SEQ ID NO: 3 có thể được thực hiện tùy ý ở các định dạng cho phép chuẩn bị, xử lý và phân tích nhiều mẫu một cách nhanh chóng.

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ cụ thể. Các ví dụ sau đây được đưa ra nhằm mục đích minh họa, và không nhằm làm hạn chế sáng chế theo cách bất kỳ. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ dễ dàng nhận ra nhiều thông số không quan trọng có thể được thay đổi hoặc cải biến để mang lại kết quả gần như là giống nhau.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Quy trình thí nghiệm đối với các hợp chất theo sáng chế được đưa ra dưới đây. Quá trình tinh chế LC-MS điều chế của một số hợp chất được điều chế được thực hiện trên hệ thống chưng cất phân đoạn theo khối lượng Waters. Việc thiết lập thiết bị cơ bản, các quy trình chuẩn và phần mềm điều khiển cho hoạt động của các hệ thống này đã được mô tả chi tiết trong tài liệu này. Xem ví dụ, "Two-Pump at-Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS," K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification," K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003); và "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization," K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004). Các hợp chất đã tách thường được phân tích bằng phương pháp sắc ký lỏng khối phổ (LCMS) để kiểm tra độ tinh khiết trong các điều kiện sau: Thiết bị: Dòng Agilent 1100, LC/MSD; Cột: Waters Sunfire^{TM} C_{18} kích thước hạt 5 µm, 2,1 x 5,0 mm; Dung dịch đệm: pha động A: TFA 0,025% trong nước và pha động B: axetonitril; gradien 2% đến 80% B trong 3 phút với tốc độ dòng 2,0 mL/phút.

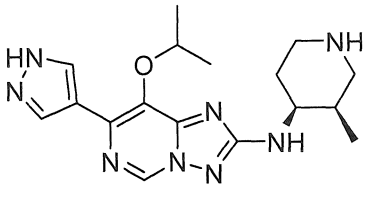
Một số hợp chất đã điều chế cũng được tách trên quy mô điều chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo (RP-HPLC) với máy dò MS hoặc sắc ký nhanh (silica gel) như được chỉ ra trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế. Các điều kiện của cột sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo điều chế điển hình (RP-HPLC) như sau:

Quá trình tinh chế ở độ pH = 2: Waters Sunfire^{TM} C_{18} kích thước hạt 5 µm, cột 19 x 100 mm, rửa giải bằng pha động A: TFA 0,1% (axit trifloaxetic) trong nước và pha động B: axetonitril; tốc độ dòng là 30 mL/phút, gradien tách được tối ưu hóa cho từng hợp chất bằng cách sử dụng quy trình chuẩn tối ưu hóa phương pháp đặc hiệu hợp chất như được mô tả trong tài liệu này (xem "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization," K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)). Thông thường, tốc độ dòng được sử dụng với cột 30 x 100 mm là 60

mL/phút.

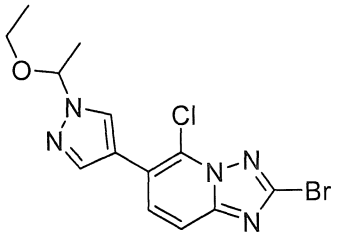
Quá trình tinh chế ở độ pH = 10: Waters XBridge C_{18} kích thước hạt 5 µm, cột 19 x 100 mm, rửa giải bằng pha động A: NH_4OH 0,15% trong nước và pha động B: axetonitril; tốc độ dòng là 30 mL/phút, gradien tách được tối ưu hóa cho từng hợp chất bằng cách sử dụng quy trình chuẩn tối ưu hóa phương pháp đặc hiệu hợp chất như được mô tả trong tài liệu này (xem "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization," K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)). Thông thường, tốc độ dòng được sử dụng với cột 30 x 100 mm là 60 mL/phút.

Chất trung gian 1. 8-Isopropoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metylpiperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin

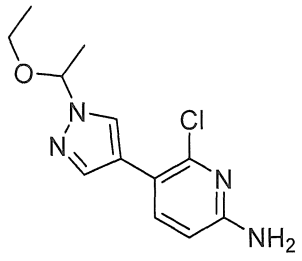


Thêm dung dịch HCl 4M trong 1,4-dioxan (5,0 mL, 20 mmol) vào hỗn hợp gồm *tert*-butyl (3*R*,4*S*)-4-((7-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-isopropoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-yl)amino)-3-metylpiperidin-1-carboxylat (*Ví dụ 33, Bước 3*, 528,7 mg, 1,00 mmol) trong MeOH (5,0 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 70°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng trong chân không thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối HCl của nó. Nguyên liệu thô thu được được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo tính toán cho $C_{17}H_{25}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 357,2; tìm được 357,1.

Chất trung gian 2. 2-Bromo-5-clo-6-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin

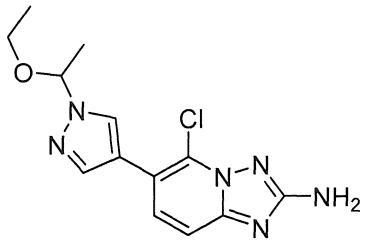


Bước 1: 6-Clo-5-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-amin



Sục hỗn hợp gồm 5-bromo-6-clopyridin-2-amin (25,0 g, 121 mmol), 1-(1-etoxyetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (32,1 g, 121 mmol), sản phẩm cộng Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2 (4,92 g, 6,03 mmol), và trikali phosphat (51,1 g, 241 mmol) trong 1,4-dioxan (502 mL) và nước (100 mL) bằng khí nitơ và khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng CH_2Cl_2. Làm khô các pha hữu cơ được gộp lại trên $MgSO_4$, lọc và cô. Nguyên liệu thô thu được được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo tính toán cho $C_{12}H_{16}ClN_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 267,1; tìm được 267,1.

Bước 2: 5-Clo-6-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



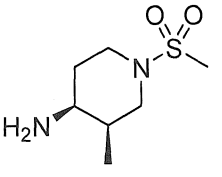
Thêm *O*-etyl carbonisothioxyanatidat (21,3 mL, 181 mmol) vào hỗn hợp gồm 6-clo-5-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-2-amin (*Bước 1*) trong CH_3CN (603 mL) và sục hỗn hợp phản ứng bằng khí nitơ và khuấy ở 90°C trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không, và thêm hỗn hợp gồm hydroxylamin hydroclorua (25,1 g, 362 mmol) và *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (63,1 mL, 362 mmol) trong MeOH (301 mL) và EtOH (301 mL) vào phần cặn thô và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí nitơ ở 90°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng NH_4Cl bão hòa trong nước và chiết bằng CH_2Cl_2. Làm khô các pha hữu cơ được gộp lại trên $MgSO_4$, lọc và cô. Nguyên liệu thô thu được được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo tính toán cho $C_{13}H_{16}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 307,1; tìm được 307,1.

Bước 3: 2-Bromo-5-clo-6-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin

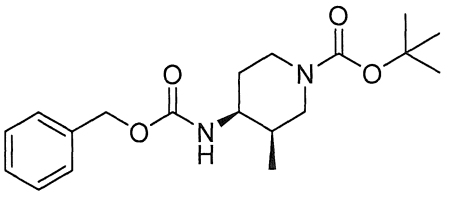
Gia nhiệt hỗn hợp gồm đồng(II) bromua (26,9 g, 121 mmol) và *tert*-butyl nitrit (90% khối lượng, 38,2 mL, 289 mmol) trong CH_3CN (603 mL) đến 60°C trong 30 phút. Đổ hỗn

hợp này vào hỗn hợp gồm 5-clo-6-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin (*Bước 2*) trong CH_3CN (603 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút trước khi gia nhiệt đến 60°C trong 30 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và chiết bằng CH_2Cl_2. Làm khô các pha hữu cơ được gộp lại trên $MgSO_4$ và lọc qua đệm SiO_2 (25 g). Rửa bánh lọc bằng CH_2Cl_2 và cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn thô thu được bằng sắc ký cột nhanh (330 g SiO_2, EtOAc/các hexan) thu được 2-bromo-5-clo-6-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin. LC-MS theo tính toán cho $C_{13}H_{14}BrClN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 370,0; tìm được 370,0.

Chất trung gian 3. (3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin

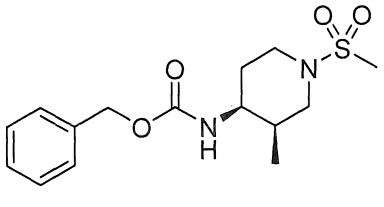


Bước 1: tert-Butyl (3R,4S)-4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-metylpiperidin-1-carboxylat



Làm lạnh hỗn hợp được khuấy gồm *tert*-butyl (3*R*,4*S*)-4-amino-3-metylpiperidin-1-carboxylat (1,072 g, 5,00 mmol) trong CH_2Cl_2 (10,0 mL) và $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (10,0 mL) đến 0°C trước khi thêm từng giọt benzyl carbonocloridat (1,43 mL, 10,0 mmol) vào và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thu gom pha hữu cơ, và chiết pha nước bằng CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). Làm khô các pha hữu cơ được gộp lại trên $MgSO_4$, cô, và tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột nhanh (20 g SiO_2, EtOAc/các hexan). LC-MS theo tính toán cho $C_{15}H_{21}N_2O_4$ $(M+H-C_4H_8)^+$: m/z = 293,1; tìm được 293,1.

Bước 2: Benzyl ((3R,4S)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)carbamat

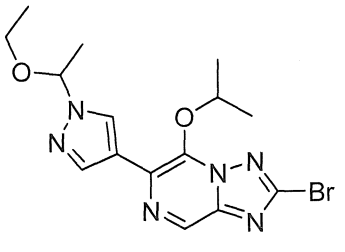


Thêm dung dịch HCl 4M trong 1,4-dioxan (10,0 mL, 40,0 mmol) vào hỗn hợp gồm *tert*-butyl (3*R*,4*S*)-4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-metylpiperidin-1-carboxylat (*Bước 1*) trong MeOH (20,0 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ trước khi cô hỗn hợp này trong chân không. Làm lạnh hỗn hợp được khuấy gồm phần cặn thô trong CH_2Cl_2 (25 mL) và $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (25 mL) đến 0°C trước khi thêm từng giọt metansulfonyl clorua (0,78 mL, 10,0 mmol) vào và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thu gom pha hữu cơ, và chiết pha nước bằng CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). Làm khô các pha hữu cơ được gộp lại trên $MgSO_4$ và cô. Nghiền nhỏ phần cặn cùng với các hexan thu được benzyl ((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)carbamat ở dạng chất rắn màu trắng. Nguyên liệu thô thu được được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo tính toán cho $C_{15}H_{23}N_2O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 327,1; tìm được 327,1. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,42 – 7,28 (m, 6H), 5,08 – 5,00 (m, 2H), 3,74 – 3,68 (m, 1H), 3,17 – 3,02 (m, 3H), 2,97 – 2,91 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,02 – 1,93 (m, 1H), 1,71 – 1,62 (m, 2H), 0,83 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

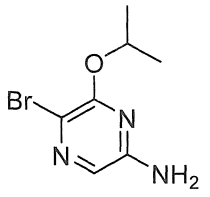
Bước 3: (3R,4S)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin

Thêm Pd/C (10% khối lượng, 1,065 g, 1,00 mmol) vào hỗn hợp gồm benzyl ((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)carbamat (*Bước 2*) trong MeOH (20,0 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong bình cầu khí hydro ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm Celite, và rửa bánh lọc bằng MeOH (5 mL) và CH_2Cl_2 (2 x 5 mL) và cô dịch lọc. Hòa tan phần cặn trong CH_3CN và H_2O, và cấp đông và làm đông khô hỗn hợp tạo thành thu được (3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin ở dạng chất rắn màu trắng. Nguyên liệu thô thu được được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo tính toán cho $C_7H_{17}N_2O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 193,1; tìm được 193,1.

Chất trung gian 4. 2-Bromo-6-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-isopropoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin

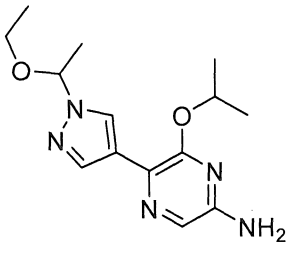


Bước 1: 5-Bromo-6-isopropoxypyrazin-2-amin



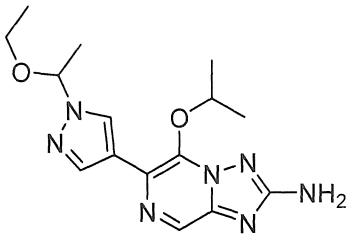
Trong lọ vi sóng có que khuấy được làm khô trong lò, thêm từng phần nhỏ NaH (240 mg, 10,00 mmol) vào hỗn hợp gồm propan-2-ol (0,764 mL, 10,0 mmol) trong 1,4-dioxan (10,0 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Thêm 5-bromo-6-clopyrazin-2-amin (2,084 g, 10,0 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi chiếu xạ hỗn hợp này trong bình phản ứng vi sóng ở 150°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp này bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và chiết bằng EtOAc và CH_2Cl_2. Làm khô các pha hữu cơ được gộp lại trên $MgSO_4$, cô, và tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột nhanh (SiO_2, EtOAc/các hexan). LC-MS theo tính toán cho $C_7H_{11}BrN_3O$ $(M+H)^+$: m/z = 232,0; tìm được 232,1.

Bước 2: 5-(1-(1-Etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-isopropoxypyrazin-2-amin



Sục hỗn hợp gồm 5-bromo-6-isopropoxypyrazin-2-amin (*Bước 1*), 1-(1-etoxyetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (2,93 g, 11,0 mmol), sản phẩm cộng Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2 (817 mg, 1,00 mmol), và trikali phosphat (4,24 g, 20,0 mmol) trong CH_3CN (41,7 mL) và H_2O (8,33 mL) bằng khí nitơ và khuấy ở 90°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng CH_2Cl_2. Làm khô các pha hữu cơ được gộp lại trên $MgSO_4$, cô, và tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột nhanh (SiO_2, EtOAc/các hexan). LC-MS theo tính toán cho $C_{14}H_{22}N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 292,2; tìm được 292,1.

Bước 3: 6-(1-(1-Etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-isopropoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-amin

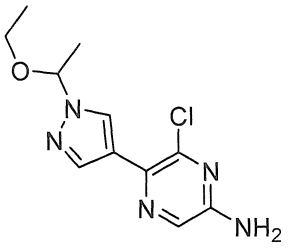


Thêm *O*-etyl carbonisothioxyanatidat (2,66 mL, 15,0 mmol) vào hỗn hợp gồm 5-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-isopropoxypyrazin-2-amin (*Bước 2*) trong CH_3CN (50,0 mL) và sục hỗn hợp phản ứng bằng khí nitơ và khuấy ở 90°C trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không, và thêm hỗn hợp gồm hydroxylamin hydroclorua (2,084 g, 30,0 mmol) và *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (5,24 mL, 30,0 mmol) trong MeOH (25,0 mL) và EtOH (25,0 mL) vào phần cặn và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí nitơ ở 90°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng NH_4Cl bão hòa trong nước và chiết bằng CH_2Cl_2. Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên $MgSO_4$, lọc và cô. Nguyên liệu thô thu được được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo tính toán cho $C_{15}H_{22}N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 332,2; tìm được 332,1.

Bước 4: 2-Bromo-6-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-isopropoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin

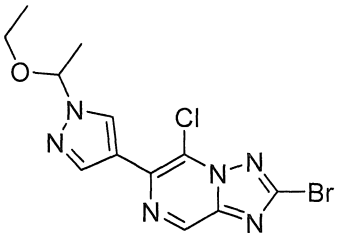
Thêm *tert*-butyl nitrit (90% khối lượng, 3,17 mL, 24,0 mmol) vào hỗn hợp gồm đồng(II) bromua (2,23 g, 10,0 mmol) trong CH_3CN (50,0 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 30 phút. Sau đó đổ hỗn hợp này vào hỗn hợp gồm 6-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-isopropoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin (*Bước 3*) trong CH_3CN (50,0 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và CH_2Cl_2 và lọc hỗn hợp này qua đệm Celite. Sau đó chiết dịch lọc bằng CH_2Cl_2 và làm khô các pha hữu cơ được gộp lại trên $MgSO_4$, cô, và tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột nhanh (SiO_2, EtOAc/các hexan). LC-MS theo tính toán cho $C_{15}H_{20}BrN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 395,1; tìm được 395,1.

Chất trung gian 5. 6-Clo-5-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-amin

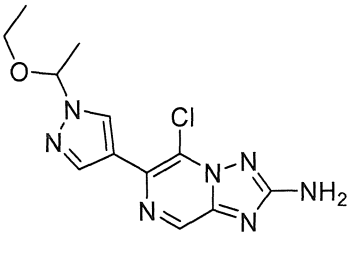


Sục hỗn hợp gồm 5-bromo-6-clopyrazin-2-amin (5,00 g, 24,0 mmol), 1-(1-etoxyetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (6,38 g, 24,0 mmol), sản phẩm cộng $Pd(dppf)Cl_2$ CH_2Cl_2 (0,980 g, 1,20 mmol), và trikali phosphat (10,18 g, 48,0 mmol) trong 1,4-dioxan (100 mL) và nước (20,0 mL) bằng khí nitơ và khuấy ở 90°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng CH_2Cl_2. Làm khô các pha hữu cơ được gộp lại trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột nhanh (120 g SiO_2, EtOAc/các hexan) thu được 6-clo-5-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-amin (5,07 g, hiệu suất 79%) ở dạng chất rắn dạng sáp màu vàng nhạt. LC-MS theo tính toán cho $C_{11}H_{15}ClN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 268,1; tìm được 268,1.

Chất trung gian 6. 2-Bromo-5-clo-6-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin



Bước 1: 5-Clo-6-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-amin



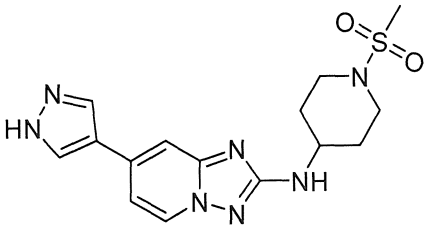
Thêm *O*-etyl carbonisothioxyanatidat (3,35 mL, 28,4 mmol) vào hỗn hợp gồm 6-clo-5-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-amin (*Chất trung gian 5*, 5,07 g, 18,9 mmol) trong CH_3CN (95 mL) và sục hỗn hợp phản ứng bằng khí nitơ và khuấy ở 90°C

trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không, và thêm hỗn hợp gồm hydroxylamin hydroclorua (3,95 g, 56,8 mmol) và *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (9,92 mL, 56,8 mmol) trong MeOH (47,3 mL) và EtOH (47,3 mL) vào phần cặn và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí nitơ ở 90°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng NH_4Cl bão hòa trong nước và chiết bằng CH_2Cl_2. Làm khô các pha hữu cơ được gộp lại trên $MgSO_4$, lọc và cô. Nguyên liệu thô thu được được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo tính toán cho $C_{12}H_{15}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 308,1; tìm được 308,2.

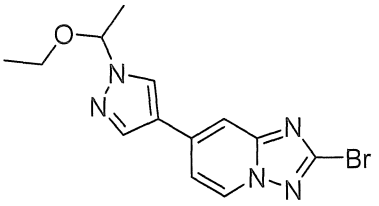
Bước 2: 2-Bromo-5-clo-6-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin

Khuấy hỗn hợp gồm đồng(II) bromua (4,23 g, 18,94 mmol) và *tert*-butyl nitrit (90% khối lượng, 6,01 mL, 45,5 mmol) trong CH_3CN (95 mL) ở 60°C trong 30 phút. Đổ hỗn hợp này vào hỗn hợp gồm 5-clo-6-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin (*Bước 1*) trong CH_3CN (95 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút trước khi gia nhiệt đến 60°C trong 30 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và chiết bằng CH_2Cl_2. Làm khô các pha hữu cơ được gộp lại trên $MgSO_4$ và lọc qua đệm SiO_2 (5 g). Rửa bánh lọc bằng CH_2Cl_2 và cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn thô thu được bằng sắc ký cột nhanh (120 g SiO_2, EtOAc/các hexan). Cô các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn, và hòa tan phần cặn trong lượng tối thiểu THF tiếp đó là bổ sung từ từ các hexan vào và tạo huyền phù đặc hỗn hợp thu được trong 30 phút. Gom chất kết tủa rắn bằng cách lọc, rửa bằng các hexan, và làm khô trong không khí thu được 2-bromo-5-clo-6-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin ở dạng chất rắn màu trắng đục. LC-MS theo tính toán cho $C_{12}H_{13}BrClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 371,0; tìm được 371,0.

Ví dụ 1. *N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



Bước 1: 2-bromo-7-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin

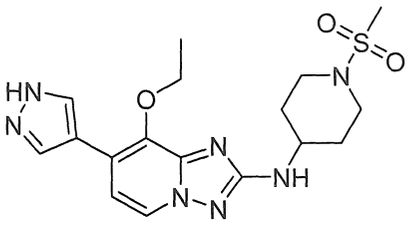


Thêm clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)(2-(2'-amino-1,1'-biphenyl))paladi(II) (17,05 mg, 0,022 mmol) vào dung dịch gồm 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin (AstaTech, cat# 67344: 60,0 mg, 0,217 mmol), 1-(1-etoxyetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (AstaTech, cat# 67344: 57,7 mg, 0,217 mmol), và kali phosphat (138 mg, 0,65 mmol) trong dioxan (2 mL) và nước (0,4 mL). Sục lọ này bằng khí nitơ, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 2 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này dung dịch NH_4OH trong nước và sau đó chiết vào etyl axetat. Gộp các pha hữu cơ, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Phần cặn thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo tính toán cho $C_{13}H_{15}BrN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 336,1, 338,1; tìm được 336,2, 338,2.

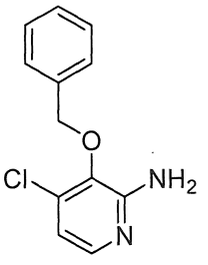
Bước 2: N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin

Thêm AdBrettPhos Pd G3 (7 mg, 0,0008 mmol) vào dung dịch gồm 2-bromo-7-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin (27,4 mg, 0,082 mmol), 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin (Combi-Blocks, cat# ST-7136: 16 mg, 0,09 mmol), và natri *tert*-butoxit (31,4 mg, 0,326 mmol) trong dioxan (2 mL). Sục lọ này bằng khí nitơ, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 5 giờ. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, thêm dung dịch HCl 1M trong nước (1 mL) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH và tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{15}H_{20}N_7O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 362,1; tìm được 362,1.

Ví dụ 2. 8-etoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin

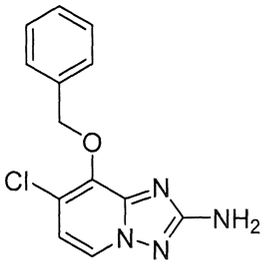


Bước 1: 3-(benzyloxy)-4-clopyridin-2-amin



Thêm natri hydrua (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 196 mg, 4,9 mmol) vào dung dịch gồm *tert*-butyl 4-clo-3-hydroxypyridin-2-ylcarbamat (Matrix, cat# 032309: 1,0 g, 4,09 mmol) và (bromometyl)benzen (699 mg, 4,09 mmol) trong THF (14 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này dung dịch NH_4OH trong nước và sau đó chiết vào etyl axetat. Gộp các pha hữu cơ, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Sau đó hòa tan phần cặn thô trong dioxan (10 mL). Thêm HCl (4 M trong dioxan, 2 mL) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ nữa. Cô hỗn hợp phản ứng, và phần cặn thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo tính toán cho $C_{12}H_{12}ClN_2O$ $(M+H)^+$: m/z = 235,1; tìm được 235,1.

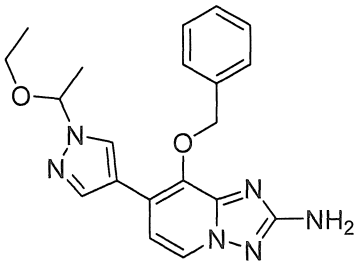
Bước 2: 8-(benzyloxy)-7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



Thêm DIPEA (0,7 mL, 4,0 mmol) vào dung dịch gồm 3-(benzyloxy)-4-clopyridin-2-amin (939 mg, 4,0 mmol) và O-etyl carbonisothioxyanatidat (525 mg, 4,0 mmol) trong dioxan (16 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này dung dịch NH_4OH trong nước và chiết vào etyl axetat. Gộp các pha hữu cơ, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Sau đó hòa

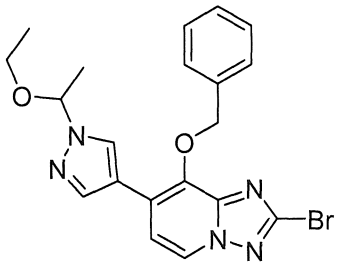
tan phần cặn thô trong etanol (15 mL). Trong một lọ riêng biệt, khuấy hydroxylamin hydroclorua (1,39 g, 20,0 mmol) và DIPEA (2,1 mL, 12 mmol) trong etanol (10 mL) trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó gộp hai hỗn hợp phản ứng lại và khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này dung dịch NH_4OH trong nước và chiết vào etyl axetat. Gộp các pha hữu cơ, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Phần cặn thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo tính toán cho $C_{13}H_{12}ClN_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 275,1; tìm được 275,1.

Bước 3: 8-(benzyloxy)-7-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 1, Bước 1* với 8-(benzyloxy)-7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin thay thế cho 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin. LC-MS theo tính toán cho $C_{20}H_{23}N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 379,2; tìm được 379,2.

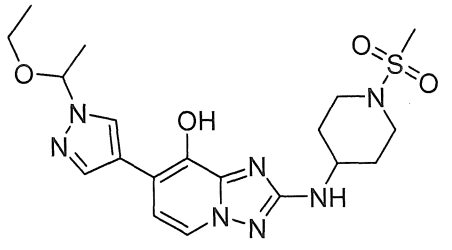
Bước 4: 8-(benzyloxy)-2-bromo-7-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin



Thêm tert-butyl nitrit (0,428 mL, 3,6 mmol) vào hỗn hợp gồm 8-(benzyloxy)-7-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin (568,0 mg, 1,5 mmol) và $Cu(II)Br_2$ (335 mg, 1,5 mmol) trong axetonitril (7,5 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng DCM, và rửa bằng nước và nước muối. Làm khô pha hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc, và sau đó cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh trên cột silica gel rửa giải bằng MeOH 0 đến 5% trong DCM thu được

sản phẩm mong muốn. LC-MS theo tính toán cho $C_{20}H_{21}BrN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 442,1, 444,1; tìm được 442,1, 444,1.

Bước 5: 7-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol



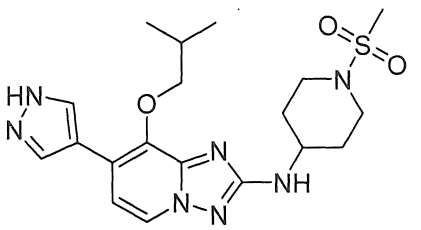
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 1, Bước 2* với 8-(benzyloxy)-2-bromo-7-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin thay thế cho 2-bromo-7-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin. Bước ghép cặp Buchwald thu được 8-(benzyloxy)-7-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin. Tuy nhiên, khoảng 40% nguyên liệu ban đầu được biến đổi thành rượu được khử bảo vệ dưới các điều kiện phản ứng. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh trên cột silica gel rửa giải bằng MeOH 0 đến 5% trong DCM thu được sản phẩm rượu mong muốn. LC-MS theo tính toán cho $C_{19}H_{28}N_7O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 450,2; tìm được 450,2.

Bước 6: 8-etoxy-N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin

Thêm Cs_2CO_3 (36 mg, 0,110 mmol) vào dung dịch gồm 7-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol (33,0 mg, 0,073 mmol) và iodoetan (11,5 mg, 0,073 mmol) trong DMF khan (1,0 ml). Khuấy dung dịch thu được ở 50°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, thêm dung dịch HCl 1M trong nước (0,5 mL) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH và tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{17}H_{24}N_7O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 406,2; tìm được 406,2.

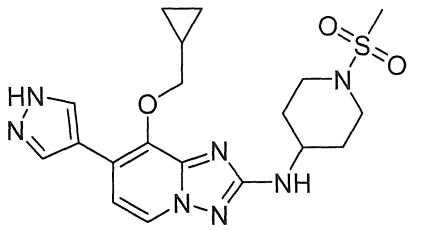
Ví dụ 3. 8-isobutoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



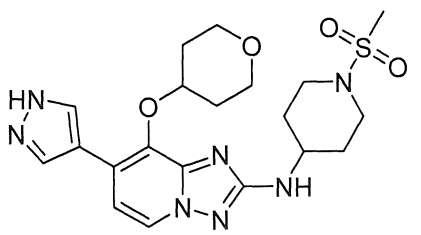
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 2, Bước 6* với 1-bromo-2-metylpropan thay thế cho iodoetan. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH và tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{19}H_{28}N_7O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 434,2; tìm được 434,2.

Ví dụ 4. 8-(xyclopropylmetoxy)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 2, Bước 6* với (bromometyl)xyclopropan thay thế cho iodoetan. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH và tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{19}H_{26}N_7O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 432,2; tìm được 432,2.

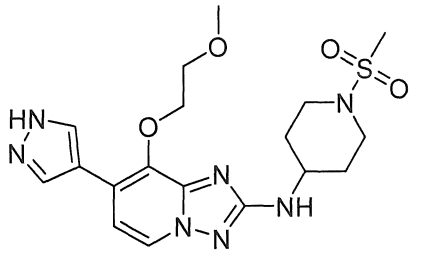
Ví dụ 5. *N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-8-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)oxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 2, Bước 6* với 4-bromotetrahydro-2*H*-pyran thay thế cho iodoetan. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH và tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2,

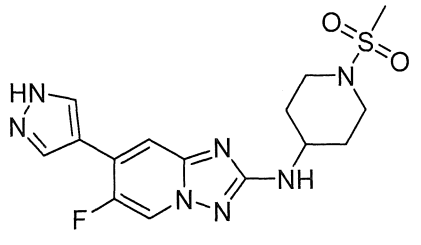
axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{20}H_{28}N_7O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 462,2; tìm được 462,2.

Ví dụ 6. 8-(2-metoxyetoxy)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin

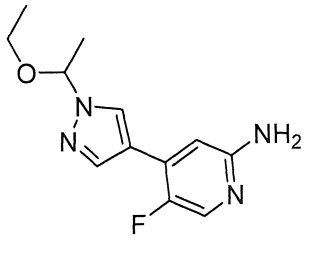


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 2, Bước 6* với 1-bromo-2-metoxyetan thay thế cho iodoetan. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH và tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{18}H_{26}N_7O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 436,2; tìm được 436,2.

Ví dụ 7. 6-flo-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin

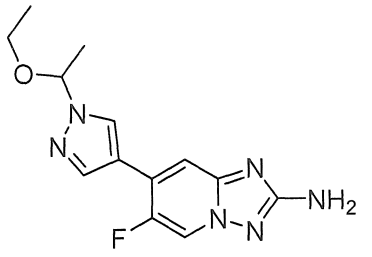


Bước 1: 4-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-flopyridin-2-amin



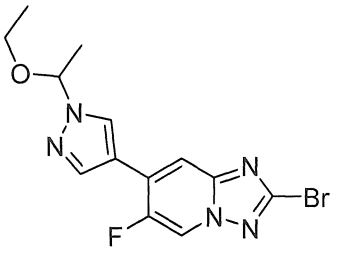
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 1, Bước 1* với 5-flo-4-iodopyridin-2-amin thay thế cho 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin. LC-MS theo tính toán cho $C_{12}H_{16}FN_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 251,2; tìm được 251,2.

Bước 2: 7-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-flo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 2, Bước 2* với 4-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-flopyridin-2-amin thay thế cho 3-(benzyloxy)-4-clopyridin-2-amin. LC-MS theo tính toán cho $C_{13}H_{16}FN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 291,2; tìm được 291,2.

Bước 3: 2-bromo-7-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-flo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin

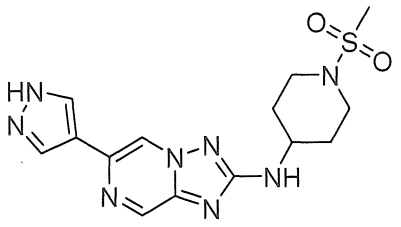


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 2, Bước 4* với 7-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-flo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin thay thế cho 8-(benzyloxy)-7-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin. LC-MS theo tính toán cho $C_{13}H_{14}BrFN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 354,1, 356,1; tìm được 354,1, 356,1.

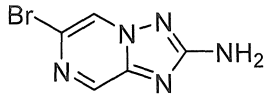
Bước 4: 6-flo-N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 1, Bước 2* với 2-bromo-7-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-flo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin thay thế cho 2-bromo-7-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH và tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{15}H_{19}FN_7O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 380,2; tìm được 380,2.

Ví dụ 8. N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-amin

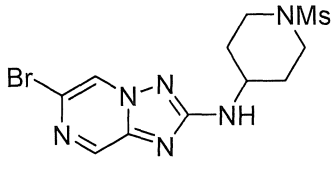


Bước 1: 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-amin



Thêm O-etyl carbonisothioxyanatidat (356 µL, 3,02 mmol) (Aldrich, cat#226327) vào dung dịch gồm 5-bromopyrazin-2-amin (500 mg, 2,87 mmol) (Ark Pharm, cat#187079) trong 1,4-dioxan (14,4 mL). Khuấy dung dịch thu được trong 18 giờ và sau đó cô đến khi khô. Thêm MeOH (12 mL), DIPEA (1,51 mL, 8,62 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (998 mg, 14,4 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 3 giờ nữa trước khi pha loãng bằng H_2O (100 mL). Lọc hỗn hợp phản ứng qua phễu thủy tinh nung kết và rửa bánh lọc bằng nước (5 mL x 3) và làm khô trong chân không thu được sản phẩm ở dạng bột màu trắng (441 mg, 72%). LC-MS theo tính toán cho $C_5H_5BrN_5$ $(M+H)^+$: m/z = 214,0, 216,0; tìm được 214,1, 216,1.

Bước 2: 6-bromo-N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-amin



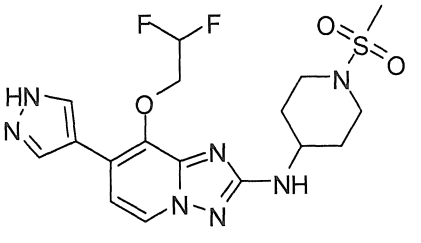
Thêm 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-on (41,4 mg, 0,234 mmol) và HOAc (10 µL) vào dung dịch gồm 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-amin (50 mg, 0,234 mmol) trong DCM (2 mL). Sau 30 phút, thêm natri triaxetoxyborohydrua (99 mg, 0,467 mmol) vào. Sau 1 giờ, thêm $NaHCO_3$ bão hòa (2 mL) vào hỗn hợp phản ứng tiếp sau đó là chiết bằng diclometan (1 mL x 5). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo tính toán cho $C_{11}H_{16}BrN_6O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 375,0; tìm được 375,1.

Bước 3: N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-

a]pyrazin-2-amin

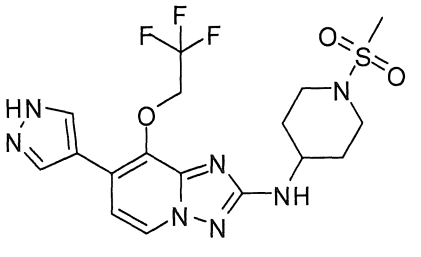
Thêm sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (38,2 mg, 0,047 mmol) vào dung dịch gồm sản phẩm thô trên đây, *tert*-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-carboxylat (137 mg, 0,467 mmol) và natri cacbonat (49,5 mg, 0,467 mmol) trong dioxan (1,6 mL) và nước (0,4 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 100°C. Sau 12 giờ, thêm axit trifloaxetic (0,5 mL) vào hỗn hợp phản ứng. Sau 3 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS theo tính toán cho $C_{14}H_{19}N_8O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 363,1; tìm được 363,2.

Ví dụ 9. 8-(2,2-difloetoxy)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 2, Bước 6* với 1,1-diflo-2-iodoetan thay thế cho iodoetan. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH và tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{17}H_{22}F_2N_7O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 442,2; tìm được 442,2.

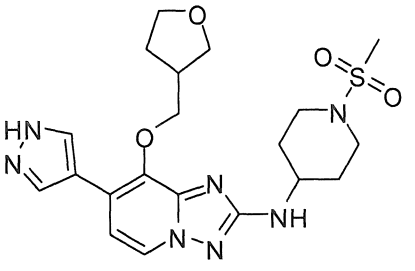
Ví dụ 10. *N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-8-(2,2,2-trifloetoxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 2, Bước 6* với 1,1,1-triflo-2-iodoetan thay thế cho iodoetan. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH và tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho

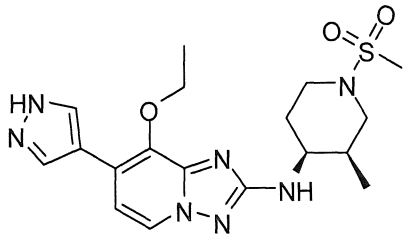
$C_{17}H_{21}F_3N_7O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 460,2; tìm được 460,2.

Ví dụ 11. *N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-8-((tetrahydrofuran-3-yl)metoxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin

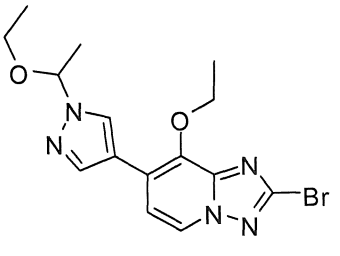


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 2, Bước 6* với 3-(iodometyl)tetrahydrofuran thay thế cho iodoetan. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH và tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{20}H_{28}N_7O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 462,2; tìm được 462,2.

Ví dụ 12. 8-etoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



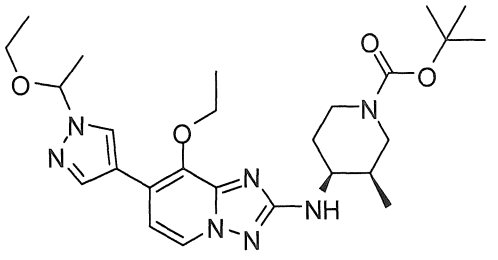
Bước 1: 2-bromo-8-etoxy-7-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 2,* các bước từ *Bước 1* đến *Bước 4* với iodoetan thay thế cho (bromometyl)benzen trong bước *1*. LC-MS theo tính toán cho $C_{15}H_{19}BrN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 380,1, 382,1; tìm được 380,2, 382,2.

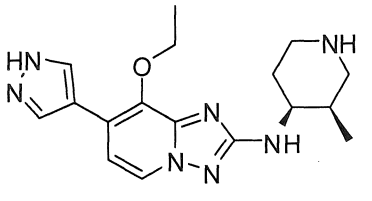
Bước 2: tert-butyl (3R,4S)-4-((8-etoxy-7-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)amino)-3-metylpiperidin-1-carboxylat



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 1, Bước 2* với 2-bromo-8-etoxy-7-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin thay thế cho 2-bromo-7-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin, và *tert*-butyl (3*R*,4*S*)-4-amino-3-metylpiperidin-1-carboxylat (J & W PharmLab, cat# 60R1020) thay thế cho 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin. LC-MS theo tính toán cho $C_{26}H_{40}N_7O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 514,3; tìm được 514,4.

Bước 3: 8-etoxy-N-((3R,4S)-3-metylpiperidin-4-yl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



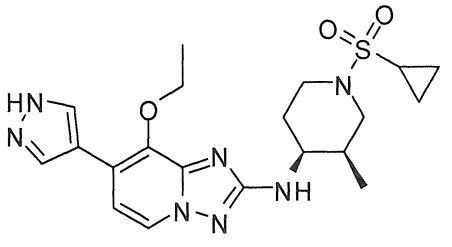
Hòa tan mẫu thô chứa tert-butyl (3R,4S)-4-((8-etoxy-7-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)amino)-3-metylpiperidin-1-carboxylat trong TFA 10% trong DCM. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH và tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{14}H_{24}N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 342,2; tìm được 342,3.

Bước 4: 8-etoxy-N-((3R,4S)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin

Thêm metansulfonyl clorua (1,020 µL, 0,013 mmol) vào dung dịch gồm 8-etoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metylpiperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin (5,0 mg, 0,015 mmol) và DIPEA (5,12 µL, 0,029 mmol) trong MeCN (1,0 mL). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH và tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu

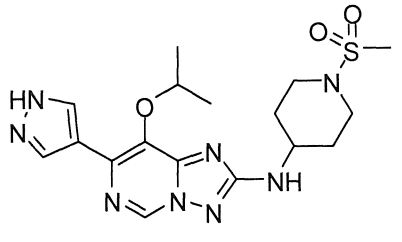
được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{18}H_{26}N_7O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 420,2; tìm được 420,2. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,17 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,52 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,25 (ddd, J = 12,0, 8,5, 3,5 Hz, 1H), 3,17 – 3,06 (m, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,84 (dtd, J = 13,5, 6,9, 3,6 Hz, 1H), 1,75 (ddt, J = 12,7, 8,0, 3,9 Hz, 1H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ví dụ 13. *N*-((3*R*,4*S*)-1-(xyclopropylsulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-8-etoxy-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin

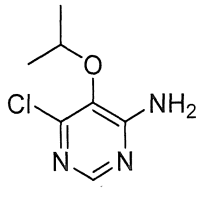


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 12, Bước 4* với xyclopropansulfonyl clorua thay thế cho metansulfonyl clorua. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH và tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{20}H_{28}N_7O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 446,2; tìm được 446,3.

Ví dụ 14. 8-isopropoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-amin



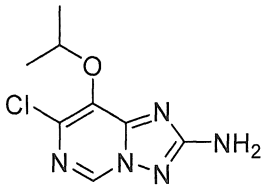
Bước 1: 6-clo-5-isopropoxypyrimidin-4-amin



Khuấy dung dịch chứa 4-amino-6-clopyrimidin-5-ol (Aldlab, cat# AP95670: 200 mg, 1,4 mmol), 2-iodopropan (0,27 mL, 2,75 mmol), và K_2CO_3 (380 mg, 2,75 mmol) trong

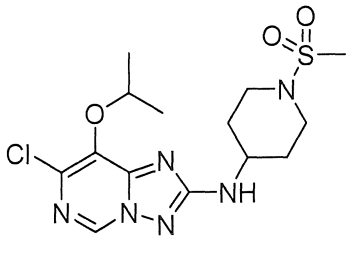
DMF khan (4,58 mL, 0,3 M) ở 60°C trong 1 giờ. Sau đó, thêm EtOAc và H_2O vào phản ứng. Rửa lớp hữu cơ bằng LiCl 10% (trong nước) (2 x) và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm thu được 6-clo-5-isopropoxypyrimidin-4-amin ở dạng chất rắn có màu kem (246,4 mg, hiệu suất 96%). LC-MS theo tính toán cho $C_7H_{11}ClN_3O$ $(M+H)^+$: m/z = 188,1; tìm được 188,0.

Bước 2: 7-clo-8-isopropoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-amin



Khuấy dung dịch chứa 6-clo-5-isopropoxypyrimidin-4-amin (246,4 mg, 1,3 mmol) và etoxycarbonyl isothioxyanat (0,16 mL, 1,4 mmol) trong dioxan khan (4,4 mL) ở 60°C qua đêm. Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 100°C, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 24 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng, rửa bằng H_2O, chiết vào EtOAc 3x, làm khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn thô trong metanol khan (3 mL) và etanol (3 mL), và thêm lần lượt hydroxylamin hydroclorua (456,0 mg, 6,6 mmol) và DIPEA (0,69 ml, 3,9 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng và thêm nước vào phản ứng. Chiết dung dịch này vào EtOAc 3x, làm khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm thu được 7-clo-8-isopropoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-amin ở dạng chất rắn có màu kem (187,3 mg, hiệu suất 63%). LC-MS theo tính toán cho $C_8H_{11}ClN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 228,1; tìm được 228,0.

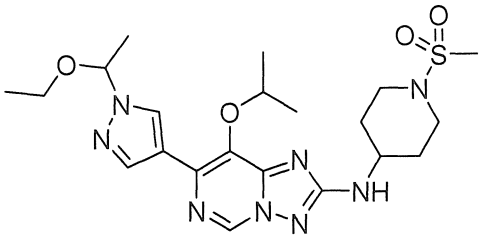
Bước 3: 7-clo-8-isopropoxy-N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-amin



Khuấy dung dịch chứa 7-clo-8-isopropoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-amin (30,0 mg, 0,13 mmol) và 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-on (70,0 mg, 0,4 mmol) trong DMF (0,3 mL)/TFA (0,3 mL) (1:1) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Sau đó, thêm từng giọt dung dịch chứa natri triaxetoxyborohydrua (98,0 mg, 0,46 mmol) trong DMF (0,3

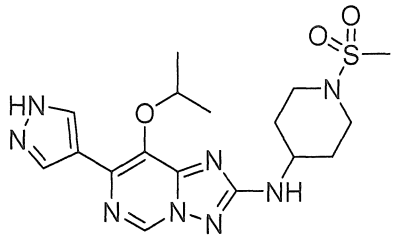
mL)/TFA (0,3 mL) (1:1) vào ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút. Sau đó, bổ sung thêm 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-on (35 mg) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dập tắt phản ứng bằng H_2O và $NaHCO_3$ bão hòa. Chiết dung dịch này vào EtOAc 3x, rửa bằng LiCl 10% (trong nước) và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (ISCO, 4 g silica, EtOAc 0 đến 100% trong các hexan) thu được 7-clo-8-isopropoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-amin ở dạng dầu trong suốt (33,8 mg, hiệu suất 66%). LC-MS theo tính toán cho $C_{14}H_{22}ClN_6O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 389,1; tìm được 389,3.

Bước 4: 7-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-8-isopropoxy-N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-amin



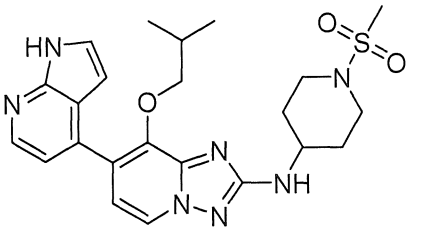
Thêm hỗn hợp gồm 7-clo-8-isopropoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-amin (33,8 mg, 0,09 mmol) và clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)(2-(2'-amino-1,1'-biphenyl))paladi(II) (6,8 mg, 8,7 µmol), 1-(1-etoxyetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (35,0 mg, 0,1 mmol), và kali phosphat (55,0 mg, 0,261 mmol) vào lọ 4 dram. Sục lọ này bằng khí nitơ 3x và sau đó thêm dioxan (2,6 mL) và nước (0,6 mL) vào. Gia nhiệt dung dịch này đến 100°C, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng và thêm EtOAc và H_2O vào. Chiết dung dịch này vào EtOAc 3x, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (ISCO, 4 g silica, EtOAc 0 đến 100% trong các hexan) thu được 7-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-isopropoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-amin ở dạng dầu màu vàng nhạt (16,8 mg, hiệu suất 39%). LC-MS theo tính toán cho $C_{21}H_{33}N_8O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 493,2; tìm được 493,2.

Bước 5: 8-isopropoxy-N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-amin

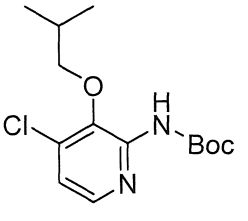


Khuấy dung dịch chứa 7-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-isopropoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-amin (16,8 mg, 0,03 mmol) và 1M HCl (trong nước) (0,5 mL, 0,5 mmol) trong dioxan (1 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, pha loãng hỗn hợp phản ứng với CH_3CN/MeOH, lọc, và tinh chế bằng HPLC điều chế (pH 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{17}H_{25}N_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 421,2; tìm được 421,2. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,11 (s, 1H), 5,59-5,51 (m, 1H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,55-3,49 (m, 2H), 2,94-2,88 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,2 Hz, 6H).

Ví dụ 15. 8-isobutoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



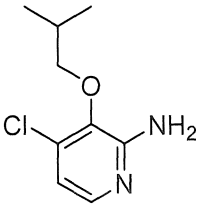
Bước 1: tert-butyl (4-clo-3-isobutoxypyridin-2-yl)carbamat



Thêm DEAD (1,242 mL, 7,85 mmol) ở 0°C vào dung dịch gồm *tert*-butyl (4-clo-3-hydroxypyridin-2-yl)carbamat (Adesis, cat# 2-492: 1,20 g, 4,90 mmol), 2-metylpropan-1-ol (0,727 g, 9,81 mmol) và triphenylphosphin (,058 g, 7,85 mmol) trong THF (15 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh với EA 0-20% trong các hexan thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo tính toán cho $C_{14}H_{22}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 301,1; tìm được

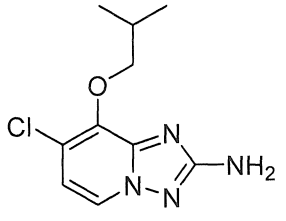
301,1.

Bước 2: 4-clo-3-isobutoxypyridin-2-amin



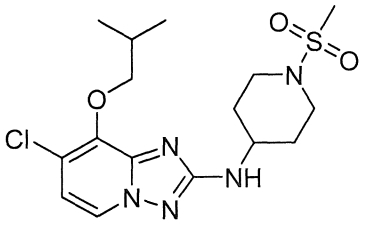
Thêm HCl 4N trong 1,4-dioxan (4 mL) vào *tert*-butyl (4-clo-3-isobutoxypyridin-2-yl)carbamat (từ bước *1*) trong MeOH (4 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối HCl. LC-MS theo tính toán cho $C_9H_{14}ClN_2O$ $(M+H)^+$: m/z = 201,1; tìm được 201,1.

Bước 3: 7-clo-8-isobutoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 2, Bước 2* với 4-clo-3-isobutoxypyridin-2-amin thay thế cho 3-(benzyloxy)-4-clopyridin-2-amin. LC-MS theo tính toán cho $C_{10}H_{14}ClN_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 241,1; tìm được 241,0.

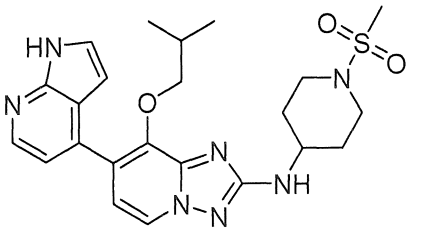
Bước 4: 7-clo-8-isobutoxy-N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



Khuấy hỗn hợp phản ứng gồm 7-clo-8-isobutoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin (0,84 g, 3,49 mmol) và 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-on (1,86 g, 10,47 mmol) trong DMF (6,0 mL) và TFA (6,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, thêm từng giọt dung dịch chứa natri triaxetoxyborohydrua (2,56 g, 12,08 mmol) trong DMF (2 mL) và TFA (2 mL) vào ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng

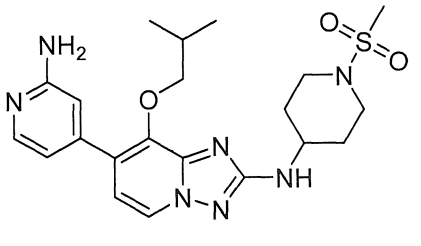
trong 30 phút nữa. Sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, và chiết bằng etyl axetat (3x50 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh với etyl axetat 0-10% trong DCM thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo tính toán cho $C_{16}H_{25}ClN_5O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 402,1; tìm được 402,1.

Bước 5: 8-isobutoxy-N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 1, Bước 1* với 7-clo-8-isobutoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrolo[2,3-b]pyridin thay thế cho 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin và 1-(1-etoxyetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH và tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{23}H_{30}N_7O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 484,2; tìm được 484,2.

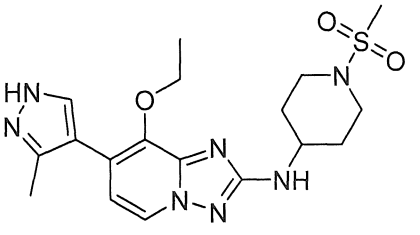
Ví dụ 16. 7-(2-aminopyridin-4-yl)-8-isobutoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



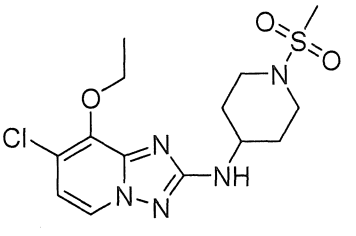
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 1, Bước 1* với 7-clo-8-isobutoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amin thay thế cho 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin và 1-(1-

etoxyetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH và tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{21}H_{30}N_7O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 460,2; tìm được 460,2.

Ví dụ 17. 8-etoxy-7-(3-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin



Bước 1: 7-clo-8-etoxy-N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin

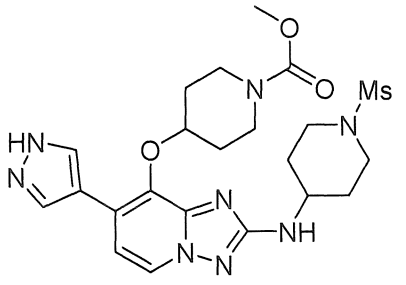


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 15,* các bước từ *bước 1* đến *bước 4* với etanol thay thế cho 2-metylpropan-1-ol trong bước *1*. LC-MS theo tính toán cho $C_{14}H_{21}ClN_5O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 374,1; tìm được 374,1.

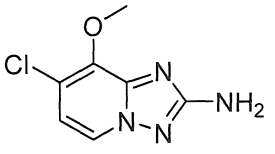
Bước 2: 8-etoxy-7-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 1, Bước 1* với 7-clo-8-etoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin và 3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol thay thế cho 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin và 1-(1-etoxyetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH và tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{18}H_{26}N_7O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 420,2; tìm được 420,2.

Ví dụ 18. Metyl 4-((2-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)amino)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-8-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat

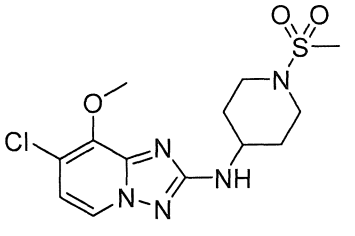


Bước 1: 7-clo-8-metoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



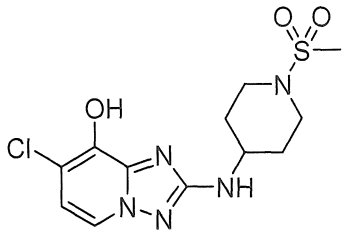
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 2,* các bước từ *bước 1* đến *bước 2* với metyl iodua thay thế cho (bromometyl)benzen trong bước *1*. LC-MS theo tính toán cho $C_7H_8ClN_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 199,1; tìm được 199,1.

Bước 2: 7-clo-8-metoxy-N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



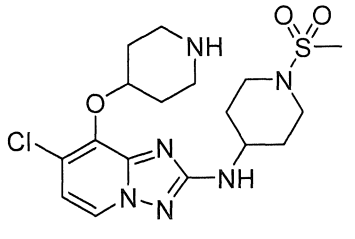
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 15, bước 4* với 7-clo-8-metoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin thay thế cho 7-clo-8-isobutoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin. LC-MS theo tính toán cho $C_{13}H_{19}ClN_5O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 360,1; tìm được 360,2.

Bước 3: 7-clo-2-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol



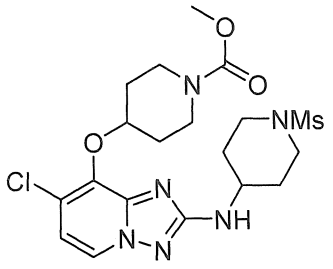
Trong bình đáy tròn, hòa tan 7-clo-8-metoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin (0,72 g, 2 mmol) trong 6,7 mL DCM. Thêm từng giọt BBr_3 1 M trong DCM (8 mL, 8 mmol) vào bình này. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 3 giờ. Làm nguội hỗn hợp thô đến nhiệt độ trong phòng. Thêm dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước vào và rửa hỗn hợp này bằng etyl axetat. Sau đó axit hóa pha nước với dung dịch HCl 1 M trong nước và chiết bằng etyl axetat. Gộp các pha hữu cơ, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Phần cặn thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo tính toán cho $C_{12}H_{17}ClN_5O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 346,1; tìm được 346,2.

Bước 4: 7-clo-N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-8-(piperidin-4-yloxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



Piperidin được bảo vệ bằng nhóm Boc được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 2, bước 1* với tert-butyl 4-bromopiperidin-1-carboxylat thay thế cho (bromometyl)benzen. Sau đó hòa tan phần cặn thô trong dioxan. Thêm HCl 4M trong dioxan vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở trong phòng trong 2 giờ nữa. Cô hỗn hợp phản ứng, và phần cặn thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo tính toán cho $C_{17}H_{26}ClN_6O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 429,2; tìm được 429,4.

Bước 5: Metyl 4-((7-clo-2-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat

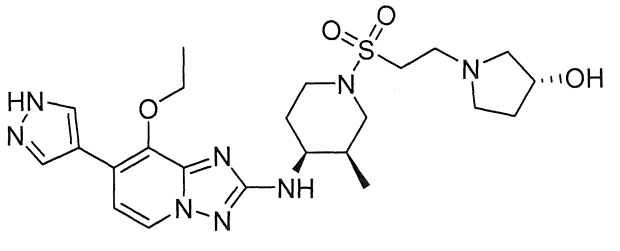


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 12, bước 4* với metyl cloroformat thay thế cho metansulfonyl clorua. LC-MS theo tính toán cho $C_{19}H_{28}ClN_6O_5S$ $(M+H)^+$: m/z = 487,2; tìm được 487,3.

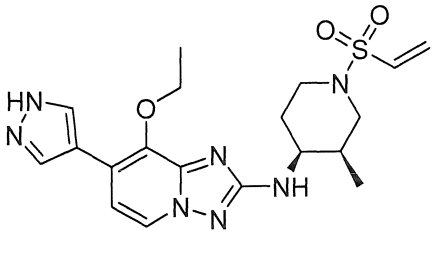
Bước 6: 4-((2-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)amino)-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat

Tiền chất được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 1, bước 1* với metyl 4-((7-clo-2-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-8-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat thay thế cho 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, thêm dung dịch HCl 1M trong nước vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH và tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{22}H_{31}N_8O_5S$ $(M+H)^+$: m/z = 519,2; tìm được 519,3.

Ví dụ 19. (*R*)-1-(2-(((3*R*,4*S*)-4-((8-etoxy-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino)-3-metylpiperidin-1-yl)sulfonyl)etyl)pyrolidin-3-ol



Bước 1: 8-etoxy-N-((3R,4S)-3-metyl-1-(vinylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin

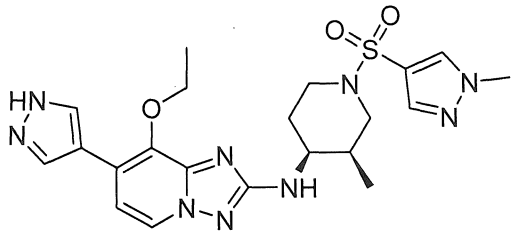


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 12, bước 4* với 2-cloetan-1-sulfonyl clorua thay thế cho metansulfonyl clorua. LC-MS theo tính toán cho $C_{19}H_{26}N_7O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 432,2; tìm được 432,3.

Bước 2: (R)-1-(2-(((3R,4S)-4-((8-etoxy-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)amino)-3-metylpiperidin-1-yl)sulfonyl)etyl)pyrolidin-3-ol

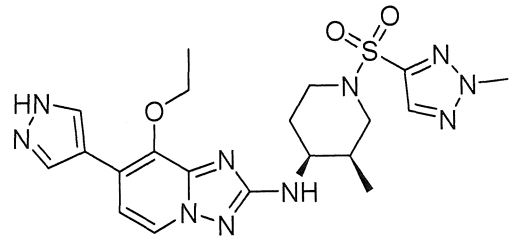
Bổ sung thêm DIPEA (2 đương lượng) và (*R*)-pyrolidin-3-ol (2 đương lượng) vào hỗn hợp phản ứng thô từ bước 1. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH và tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{23}H_{35}N_8O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 519,3; tìm được 519,4.

Ví dụ 20. 8-etoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)sulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin



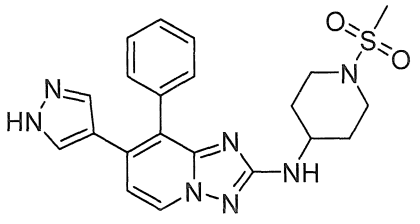
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 12, bước 4* với 1-metyl-1*H*-pyrazol-4-sulfonyl clorua thay thế cho metansulfonyl clorua. LC-MS theo tính toán cho $C_{21}H_{28}N_9O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 486,2; tìm được 486,4.

Ví dụ 21. 8-etoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-((2-metyl-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)sulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin

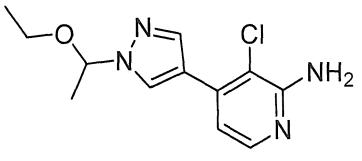


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 12, bước 4* với 2-metyl-2*H*-1,2,3-triazole-4-sulfonyl clorua thay thế cho metansulfonyl clorua. LC-MS theo tính toán cho $C_{20}H_{27}N_{10}O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 487,2; tìm được 487,4.

Ví dụ 22. N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-8-phenyl-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin

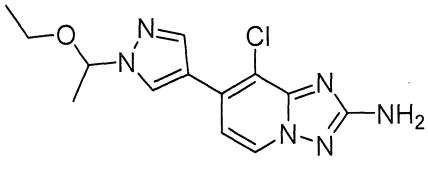


Bước 1: 3-clo-4-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-amin



Khuấy hỗn hợp phản ứng gồm 3,4-diclopyridin-2-amin (440 mg, 2,70 mmol), clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)(2-(2'-amino-1,1'-biphenyl))paladi(II) (212 mg, 0,270 mmol), kali phosphat (1719 mg, 8,10 mmol), 1-(1-etoxyetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (790 mg, 2,97 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) và nước (5 ml) trong khí N_2 ở 60°C trong 2 giờ. Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3 x 20 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh với EtOAc 0-40% trong DCM thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo tính toán cho $C_{12}H_{16}ClN_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 267,1; tìm được 267,1.

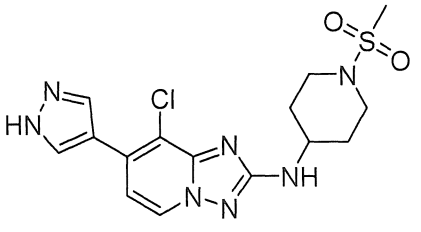
Bước 2: 8-clo-7-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



Thêm từng giọt O-etyl carbonisothioxyanatidat (0,464 mL, 3,94 mmol) vào dung dịch gồm sản phẩm trên đây 3-clo-4-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-amin (0,70 g, 2,62 mmol) trong MeCN (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Trong một bình riêng biệt, khuấy hydroxylamin hydroclorua (0,547 g, 7,87 mmol) và DIPEA (1,375 mL, 7,87 mmol) trong hỗn hợp gồm metanol và etanol (thể tích/thể tích, 1:1, 20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Sau đó gộp hai hỗn hợp phản ứng lại và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó là 50°C trong 2 giờ nữa. Loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm và xử lý phần cặn

bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh với MeOH 0-5% trong DCM thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo tính toán cho $C_{13}H_{16}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 307,1; tìm được 307,1.

Bước 3: 8-clo-N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin

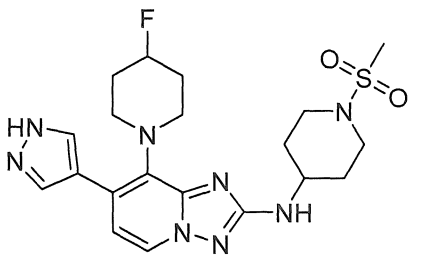


Khuấy hỗn hợp phản ứng gồm 8-clo-7-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin và 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-on (0,698 g, 3,94 mmol) trong DMF/TFA (5 mL/4 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm từng giọt dung dịch chứa natri triaxetoxyborohydrua (0,890 g, 4,20 mmol) trong DMF/TFA (4 mL/3 mL) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và dập tắt phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh với MeOH 0-5% trong DCM thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo tính toán cho $C_{15}H_{19}ClN_7O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 396,1; tìm được 396,3.

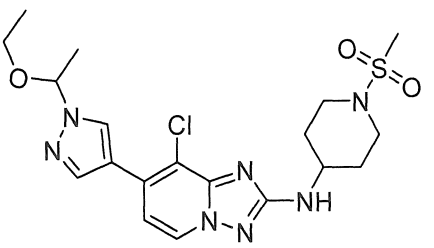
Bước 4: N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-8-phenyl-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin

Khuấy hỗn hợp phản ứng gồm 8-clo-N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin (10,0 mg, 0,025 mmol), clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)(2-(2'-amino-1,1'-biphenyl))paladi(II) (1,988 mg, 2,53 µmol), Na_2CO_3 (8,03 mg, 0,076 mmol), axit phenylboronic (4,62 mg, 0,038 mmol trong 1,4-dioxan (1 mL) và nước (0,5 mL) trong khí N_2 ở 120°C qua đêm. Điều chỉnh hỗn hợp này đến độ pH 2 bằng TFA, và tinh chế bằng HPLC (pH 2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{21}H_{24}N_7O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 438,2; tìm được 438,2.

Ví dụ 23. 8-(4-flopiperidin-1-yl)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



Bước 1: 8-clo-7-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



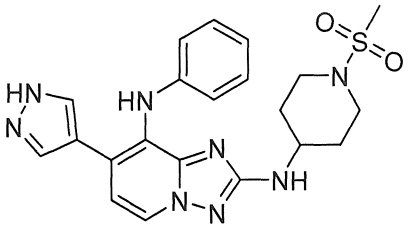
Khuấy hỗn hợp phản ứng gồm 8-clo-7-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin (*Ví dụ 22, bước 2,* 0,35 g, 1,14 mmol) và 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-on (607 mg, 3,42 mmol) trong DMF (1,9 mL) và TFA (1,9 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Sau đó, thêm từng giọt dung dịch chứa natri triaxetoxyborohydrua (725 mg, 3,42 mmol) trong DMF (1 mL) vào ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút nữa. Sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và chiết bằng etyl axetat (3 x 50 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo tính toán cho $C_{19}H_{27}ClN_7O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 468,2; tìm được 468,2.

Bước 2: 8-(4-flopiperidin-1-yl)-N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin

Thêm RuPhos Pd G3 (1,8 mg, 0,002 mmol) vào dung dịch gồm 8-clo-7-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin (20 mg, 0,043 mmol), 4-flopiperidin (4,41 mg, 0,043 mmol), và natri *tert*-butoxit (16,43 mg, 0,171 mmol) trong dioxan (2 mL). Sục lọ này bằng khí nitơ, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 12 giờ. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, thêm dung dịch HCl 1M trong nước (1 mL) vào, và khuấy hỗn hợp phản

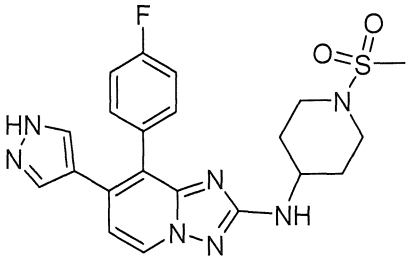
ứng trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH và tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{20}H_{28}FN_8O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 463,2; tìm được 463,2.

Ví dụ 24. N^2-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-N^8-phenyl-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2,8-diamin



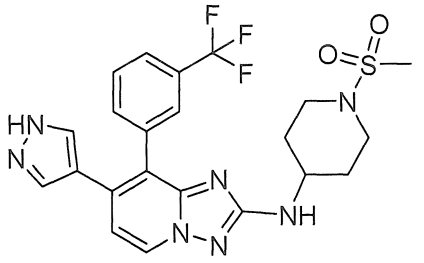
Thêm $Pd_2(dba)_3$ (3,91 mg, 4,27 µmol) vào dung dịch gồm 8-clo-7-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin (*Ví dụ 23, bước 1,* 20 mg, 0,043 mmol), anilin (4 mg, 0,043 mmol), xantphos (2,473 mg, 4,27 µmol), và Cs_2CO_3 (27,8 mg, 0,085 mmol) trong dioxan (2 mL). Sục lọ này bằng khí nitơ, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120°C trong 12 giờ. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, thêm dung dịch HCl 1M trong nước (1 mL) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH và tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{21}H_{25}N_8O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 453,2; tìm được 453,4.

Ví dụ 25. 8-(4-flophenyl)-N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



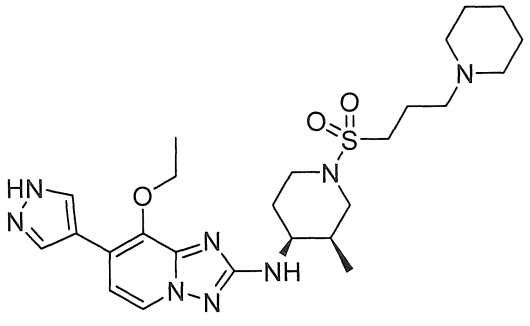
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 22, bước 4* bằng cách sử dụng axit (4-flophenyl)boronic làm axit boronic. LC-MS theo tính toán cho $C_{21}H_{23}FN_7O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 456,2; tìm được 456,1.

Ví dụ 26. N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)-8-(3-(triflometyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin

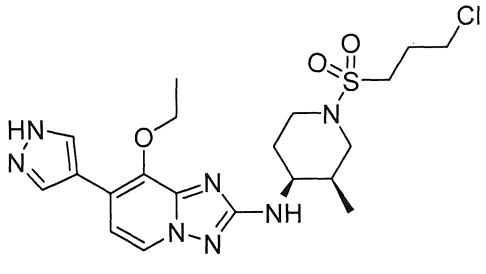


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 22, bước 4* bằng cách sử dụng axit (3-(triflometyl)phenyl)boronic làm axit boronic. LC-MS theo tính toán cho $C_{22}H_{23}F_3N_7O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 506,2; tìm được 506,1.

Ví dụ 27. 8-etoxy-N-((3R,4S)-3-metyl-1-((3-(piperidin-1-yl)propyl)sulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



Bước 1: N-((3R,4S)-1-((3-clopropyl)sulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-8-etoxy-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



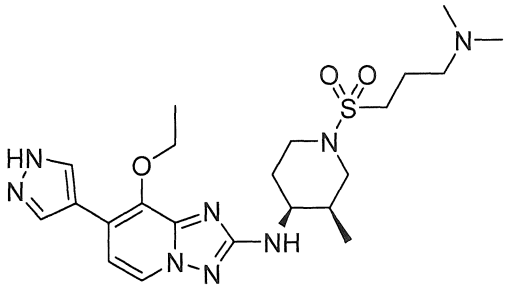
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả cho *Ví dụ 12, bước 4* với 3-clopropan-1-sulfonyl clorua thay thế cho metansulfonyl clorua. LC-MS theo tính toán cho $C_{20}H_{29}ClN_7O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 482,2; tìm được 482,1.

Bước 2: 8-etoxy-N-((3R,4S)-3-metyl-1-((3-(piperidin-1-yl)propyl)sulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin

Bổ sung thêm DIPEA (2 đương lượng) và piperidin (2 đương lượng) vào hỗn hợp phản ứng thô từ bước 1. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH và tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2,

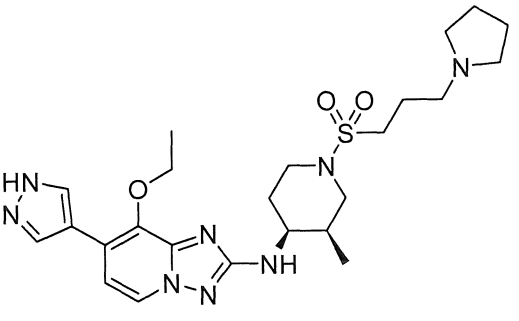
axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{25}H_{39}N_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 531,3; tìm được 531,4.

Ví dụ 28. N-((3R,4S)-1-((3-(dimetylamino)propyl)sulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-8-etoxy-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



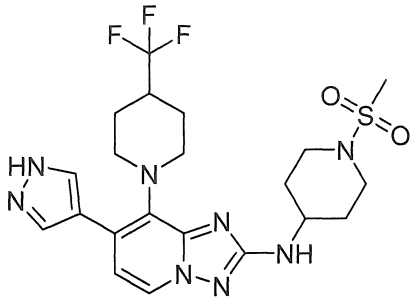
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho *Ví dụ 27,* với dimetylamin (dung dịch THF 2,0M) thay thế cho piperidin trong bước *2*. LC-MS theo tính toán cho $C_{22}H_{35}N_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 491,3; tìm được 491,2.

Ví dụ 29. 8-etoxy-N-((3R,4S)-3-metyl-1-((3-(pyrolidin-1-yl)propyl)sulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



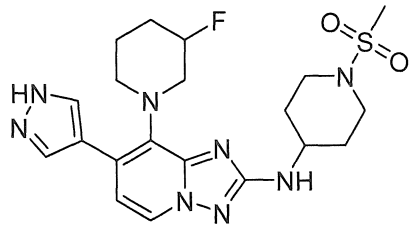
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho *Ví dụ 27,* với pyrolidin thay thế cho piperidin trong bước *2*. LC-MS theo tính toán cho $C_{24}H_{37}N_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 517,3; tìm được 517,3.

Ví dụ 30. N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)-8-(4-(triflometyl)piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



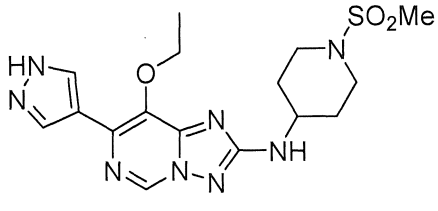
Hợp chất này được điều chế theo kiểu tương tự với *Ví dụ 23,* với 4-(triflometyl)piperidin thay thế cho 4-flopiperidin trong bước *2*. LC-MS theo tính toán cho $C_{21}H_{28}F_3N_8O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 513,2; tìm được 513,2.

Ví dụ 31. 8-(3-flopiperidin-1-yl)-N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin

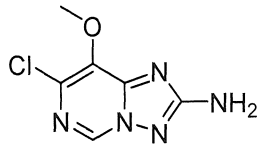


Hợp chất này được điều chế theo kiểu tương tự với *Ví dụ 23,* với 3-flopiperidin thay thế cho 4-flopiperidin trong bước *2*. LC-MS theo tính toán cho $C_{20}H_{28}FN_8O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 463,2; tìm được 463,2.

Ví dụ 32. 8-Etoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin



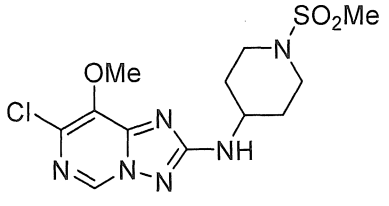
Bước 1. 7-Clo-8-metoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-amin



Khuấy dung dịch chứa 6-clo-5-metoxypyrimidin-4-amin (1,0 g, 6,3 mmol) và *O*-etyl carbonisothioxyanatidat (0,8 mL, 6,6 mmol) trong dioxan khan (12 mL) ở 80°C trong 30 phút. Bổ sung thêm *O*-etyl carbonisothioxyanatidat (0,3 mL) vào và khuấy dung dịch

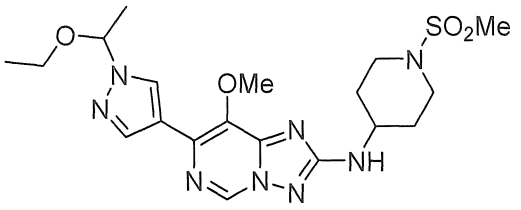
này ở 80°C qua đêm. Loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm. Sau đó, hòa tan phần cặn trong metanol khan/etanol (thể tích/thể tích, 1:1, 6,6 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (2,18 g, 31,3 mmol) và bazơ Hunig (2,2 mL, 12,5 mmol) vào. Khuấy dung dịch này ở 60°C trong 90 phút. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng và thêm nước vào phản ứng. Chiết dung dịch này vào etyl axetat 3x, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (etyl axetat 0-100% trong các hexan) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS theo tính toán cho $C_6H_7ClN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 200,0; tìm được 200,0. ^1H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9,05 (s, 1H), 6,62 (s, 2H), 4,20 (s, 3H).

*Bước 2. 7-Clo-8-metoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-amin*



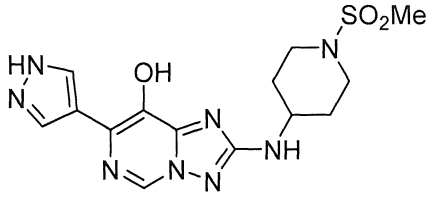
Khuấy dung dịch chứa 7-clo-8-metoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin (1,69 g, 8,17 mmol) và 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-on (4,34 g, 24,5 mmol) trong DMF (20 mL)/TFA (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Sau đó, thêm từng giọt dung dịch chứa natri triaxetoxyborohydrua (6,06 g, 28,6 mmol) trong DMF (20 mL)/TFA (20 mL) vào ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung từng giọt nước và natri bicacbonat đến khi đạt độ pH 7, sau đó chiết vào etyl axetat 3x, rửa bằng lithi clorua 10% (trong nước) và nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Bổ sung diclometan và metanol tạo ra chất rắn màu vàng nhẹ mà không tan. Gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng diclometan, và tinh chế bằng Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (metanol 0-20% trong diclometan) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (1,99 g, 65%). LC-MS theo tính toán cho $C_{12}H_{18}ClN_6O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 361,1; tìm được 361,2.

*Bước 3. 7-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-metoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-amin*



Thêm 7-clo-8-metoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin (1,12 g, 3,10 mmol), 1-(1-etoxyetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (1,24 g, 4,66 mmol), XPhos Pd G2 (0,131 mg, 0,166 mmol), và kali phosphat (2,12 g, 9,98 mmol) vào lọ 40-mL. [Ba phản ứng được thiết lập cho tổng cộng 2,16 g 7-clo-8-metoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin.] Sục lọ này bằng khí nitơ 3x, và sau đó thêm dioxan (1,3 mL) và nước (0,3 mL) vào. Khuấy dung dịch này ở 100°C qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng, và thêm etyl axetat và nước vào. Tất cả các phản ứng được gộp lại với nhau để làm sạch và tinh chế. Lọc dung dịch này qua Celite, sau đó chiết vào etyl axetat, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc qua Celite, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (etyl axetat 0-100% trong các hexan) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (276,4, mg, hiệu suất toàn phần 18%). LC-MS theo tính toán cho $C_{19}H_{29}N_8O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 465,2; tìm được 465,4.

*Bước 4. 2-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)amino)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-8-ol*



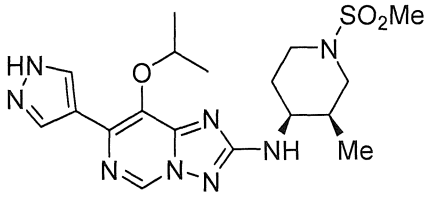
Thêm từng giọt dung dịch chứa bo tribromua 1,0M trong diclometan (1,8 mL, 1,8 mmol) vào dung dịch chứa 7-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-metoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin (0,276 g, 0,595 mmol) trong diclometan khan (3,0 mL) ở 0°C trong khí nitơ. Khuấy dung dịch này ở 0°C trong 90 phút. Bổ sung thêm dung dịch 1,0M của bo tribromua trong diclometan (1,8 mL, 1,8 mmol) vào phản ứng ở 0°C. Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung thêm dung dịch 1,0M của bo tribromua trong diclometan (1,8 mL, 1,8 mmol) vào phản ứng. Khuấy dung dịch này qua cuối tuần ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung thêm dung dịch 1,0M của bo tribromua trong diclometan (3 mL, 3 mmol) vào phản ứng. Khuấy dung

dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Thêm dung dịch bo tribromua 1,0M trong diclometan (3 mL) vào phản ứng, và khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong 22 giờ. Bổ sung thêm dung dịch 1,0M của bo tribromua trong diclometan (6 mL) vào phản ứng, và khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung thêm dung dịch 1,0M của bo tribromua trong diclometan (6 mL) vào phản ứng, và khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, làm lạnh dung dịch này đến 0°C và dập tắt phản ứng bằng metanol từng giọt. Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu nâu. LC-MS theo tính toán cho $C_{14}H_{19}N_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 379,1; tìm được 379,1.

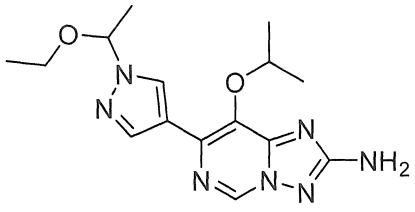
*Bước 5. 8-Etoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-amin*

Khuấy dung dịch chứa 2-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)amino)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-8-ol (0,150 g, 0,396 mmol), iodoetan (0,03 mL, 0,4 mmol), và kali cacbonat (0,164 g, 1,19 mmol) trong DMF khan (2,0 mL) ở 50°C trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien của axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng là 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng, ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{16}H_{23}N_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 407,2; tìm được 407,1. ^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 9,11 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,12 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,62 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,56-3,48 (m, 2H), 2,94-2,89 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,64-1,54 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ví dụ 33. 8-isopropoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin

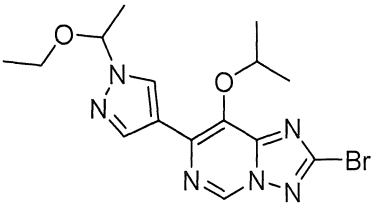


Bước 1. 7-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-8-isopropoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-amin



Thêm hỗn hợp gồm 7-clo-8-isopropoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin (*Ví dụ 14, Bước 2*, 0,1 g, 0,44 mmol) và clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)(2-(2'-amino-1,1'-biphenyl))paladi(II) (42,0 mg, 0,053 mmol), 1-(1-etoxyetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (0,213 g, 7,99 mmol), và kali phosphat (0,339 g, 1,60 mmol) vào lọ 40 dram. Sục lọ này bằng khí nitơ 3x và sau đó thêm dioxan (16 mL) và nước (4 mL) vào. Gia nhiệt dung dịch này đến 100°C, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, và thêm etyl axetat và nước vào. Chiết dung dịch này vào etyl axetat 3x, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (etyl axetat 0-100% trong các hexan) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu nâu (47,4 mg, hiệu suất 32%). LC-MS theo tính toán cho $C_{15}H_{22}N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 332,2; tìm được 332,2.

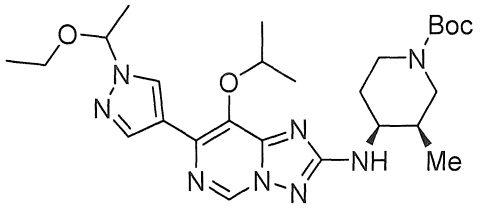
*Bước 2. 2-bromo-7-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-isopropoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin*



Gia nhiệt dung dịch chứa đồng(II) bromua (0,030 g, 0,136 mmol) và *tert*-butylnitrit (0,039 mL, 0,326 mmol) trong axetonitril khan (0,7 mL) đến 60°C trong 10 phút. Sau đó, thêm dung dịch này vào dung dịch chứa 7-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-isopropoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin (0,045 g, 0,136 mmol) trong axetonitril khan (0,7 mL). Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. [Ba phản ứng được thiết lập với tổng cộng 127 mg 7-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-isopropoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin. Kết hợp các phản ứng để làm sạch.] Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng diclometan, lọc qua Celite, rửa bằng nước, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (etyl axetat 0-100% trong các hexan) thu được sản phẩm mong muốn ở

dạng chất rắn màu vàng nhạt (85,5 mg, hiệu suất 56%). LC-MS theo tính toán cho $C_{11}H_{12}BrN_6O$ $(M+H-PG)^+$: m/z = 323,0; tìm được 323,0.

Bước 3. tert-*butyl (3*R,*4*S*)-4-((7-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-isopropoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-yl)amino)-3-metylpiperidin-1-carboxylat*



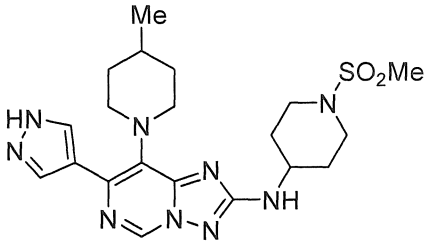
Thêm 2-bromo-7-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-isopropoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin (0,0829 g, 0,210 mmol), *tert*-butyl (3*R*,4*S*)-4-amino-3-metylpiperidin-1-carboxylat (0,045 g, 0,210 mmol), AdBrettPhos Pd G3 (10,6 mg, 10,5 µmol), và natri *tert*-butoxit (0,081 g, 0,839 mmol) vào lọ 4 dram. Tạo chân không/sục khí nitơ lọ này 3x và thêm dioxan khan (3 mL) vào. Khử khí dung dịch này bằng cách phun khí nitơ. Thêm dung dịch này vào đĩa khuấy được gia nhiệt trước ở 100°C, và khuấy dung dịch này ở 100°C trong 21 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, và thêm etyl axetat và nước vào. Chiết lớp nước vào etyl axetat 3x. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (etyl axetat 0-100% trong các hexan) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (11,5 mg, hiệu suất 10%). LC-MS theo tính toán cho $C_{26}H_{41}N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 529,3; tìm được 529,3.

Bước 4. 8-isopropoxy-N-*((3*R,*4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin*

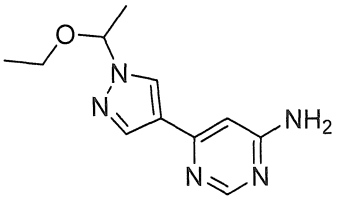
Khuấy dung dịch chứa *tert*-butyl (3*R*,4*S*)-4-((7-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-isopropoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-yl)amino)-3-metylpiperidin-1-carboxylat (19,4 mg, 0,037 mmol) và HCl 4M trong dioxan (0,15 mL, 0,6 mmol) trong metanol khan (0,2 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong THF khan (1 mL) và thêm metansulfonyl clorua (2,86 µL, 0,037 mmol) và bazơ Hunig (13 µL, 0,073 mmol) ở 0°C vào. Khuấy dung dịch này ở 0°C trong 10 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng metanol/axetonitril, lọc, và tinh chế bằng HPLC điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien của axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng là 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu

trắng, ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{18}H_{27}N_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 435,2; tìm được 435,2.

Ví dụ 34. 8-(4-metylpiperidin-1-yl)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin

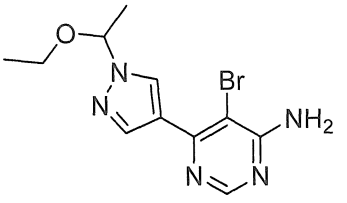


Bước 1. 6-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-4-amin



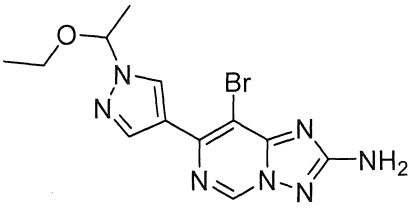
Thêm hỗn hợp gồm 6-clopyrimidin-4-amin (0,5 g, 3,9 mmol), 1-(1-etoxyetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (1,54 g, 5,79 mmol), clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)(2-(2'-amino-1,1'-biphenyl))paladi(II) (0,304 g, 0,386 mmol), và kali phosphat (2,45 g, 11,6 mmol) vào lọ 40 mL. Sục lọ này bằng khí nitơ 3x và sau đó thêm dioxan (10,3 mL)/nước (2,6 mL) vào. [Sáu phản ứng được thiết lập cho tổng cộng 3,6 gram 6-clopyrimidin-4-amin.] Khuấy dung dịch này ở 100°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, và thêm etyl và nước vào. Tất cả các phản ứng được gộp lại với nhau để làm sạch và tinh chế. Chiết dung dịch này vào etyl axetat 3x, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc qua Celite, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng Teledyne ISCO CombiFlash™ RF+ (etyl axetat 0-40% trong các hexan, sau đó metanol 0-20% trong diclometan) thu được sản phẩm mong muốn (3,34 g, hiệu suất toàn phần 52%). LC-MS theo tính toán cho $C_{11}H_{16}N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 234,1; tìm được 234,1. ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,42 (s, 1H), 8,31 (d, J = 0,98 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,74 (s, 2H), 6,60 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,58 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 3,49-3,39 (m, 1H), 3,26-3,15 (m, 1H), 1,61 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước 2. 5-bromo-6-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-4-amin



Khuấy dung dịch chứa 6-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)pyrimidin-4-amin (0,879 g, 3,77 mmol) và *N*-bromosucxinimit (0,704 g, 3,96 mmol) trong etanol (5,62 mL) ở 82°C trong 1 giờ. [Bốn phản ứng được thiết lập cho tổng cộng 3,34 gram 6-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)pyrimidin-4-amin.] Sau đó, làm nguội các hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm. Gộp bốn phản ứng để làm sạch. Pha loãng phần cặn bằng nước và etyl axetat, chiết vào etyl axetat 3x, rửa bằng natri bicacbonat và nước muối, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn hữu cơ bằng Teledyne ISCO CombiFlash™ RF+ (etyl axetat 0-100% trong các hexan) thu được sản phẩm mong muốn (1,99 g, hiệu suất toàn phần 45%). LC-MS theo tính toán cho $C_{11}H_{15}BrN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 312,1; tìm được 312,1.

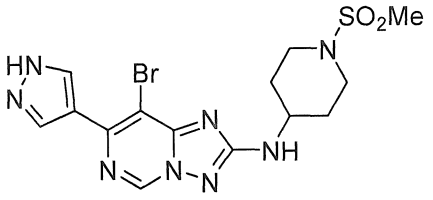
*Bước 3. 8-bromo-7-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-amin*



Khuấy dung dịch chứa 5-bromo-6-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)pyrimidin-4-amin (1,99 g, 6,38 mmol) và *O*-etyl carbonisothioxyanatidat (0,790 mL, 6,70 mmol) trong dioxan khan (12,8 mL) ở 80°C qua đêm. [Bốn phản ứng được thiết lập cho tổng cộng 2,0 g 5-bromo-6-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)pyrimidin-4-amin.] Bổ sung thêm *O*-etyl carbonisothioxyanatidat (0,08 mL, 6,8 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm. Sau đó, hòa tan phần cặn trong metanol khan/etanol (thể tích/thể tích, 1:1, 2 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (2,22 g, 31,9 mmol) và bazơ Hunig (3,3 mL, 19,1 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 1 giờ. Sau đó, làm lạnh hỗn hợp phản ứng, và thêm nước vào phản ứng. Chiết dung dịch này vào etyl axetat 3x, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng Teledyne ISCO CombiFlash™ RF+ (etyl axetat 0-100% trong các hexan) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (1,19 g, hiệu suất toàn phần 53%). LC-

MS theo tính toán cho $C_{12}H_{15}BrN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 352,1; tìm được 352,1.

*Bước 4. 8-bromo-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-amin*



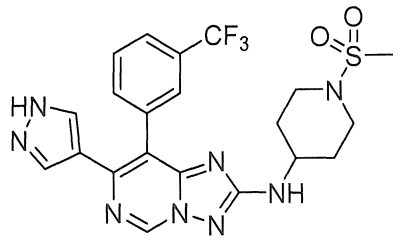
Khuấy dung dịch chứa 8-bromo-7-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin (0,150 g, 0,426 mmol) và 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-on (0,226 g, 1,28 mmol) trong DMF (1,1 mL)/TFA (1,1 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Sau đó, thêm từng giọt dung dịch chứa natri triaxetoxyborohydrua (0,316 g, 1,491 mmol) trong DMF (1,1 mL)/TFA (1 mL) ở nhiệt độ trong phòng và bổ sung thêm 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-on (0,226 g, 1,28 mmol) vào phản ứng này. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, bổ sung thêm 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-on (100 mg, 0,6 mmol) vào phản ứng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ nữa trước khi thêm tiếp 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-on (150 mg, 0,85 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2,5 giờ nữa, trước khi bổ sung 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-on (150 mg, 0,85 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua cuối tuần. Sau đó, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung từng giọt nước và natri bicacbonat bão hòa đến khi đạt độ pH 7, sau đó chiết vào etyl axetat 3x, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. [Gộp hai phản ứng để làm sạch và tạo ra sản phẩm.] Tinh chế phần cặn bằng Teledyne ISCO CombiFlash™ RF+ (metanol 0-20% trong diclometan) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng cặn dính màu vàng (135,4 mg, hiệu suất 33%). LC-MS theo tính toán cho $C_{14}H_{18}BrN_8O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 441,1; tìm được 441,1.

*Bước 5. 8-(4-metylpiperidin-1-yl)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-amin*

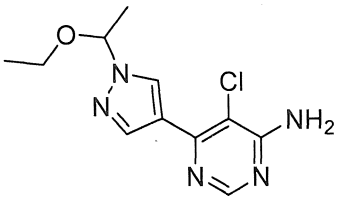
Khuấy dung dịch chứa 8-bromo-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin (0,017 g, 0,039 mmol), 4-metylpiperidin (0,01 mL, 0,077 mmol), và kali cacbonat (10,7 mg, 0,085 mmol) trong DMSO khan (0,2 mL) ở 80°C trong 90 phút. Bổ sung thêm 4-metylpiperidin (0,02 mL, 0,17 mmol) vào phản ứng, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 1,5 giờ. Bổ sung thêm

4-metylpiperidin (0,01 mL, 0,077 mmol) vào phản ứng, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C qua đêm. Làm nguội dung dịch này, pha loãng bằng metanol/axetonitril, và lọc. Tinh chế dung dịch này bằng HPLC điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien của axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng là 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{20}H_{30}N_9O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 460,2; tìm được 460,3.

Ví dụ 35. *N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-8-(3-(triflometyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin

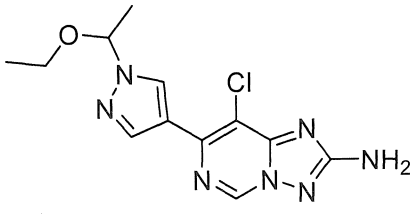


*Bước 1. 5-clo-6-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)pyrimidin-4-amin*



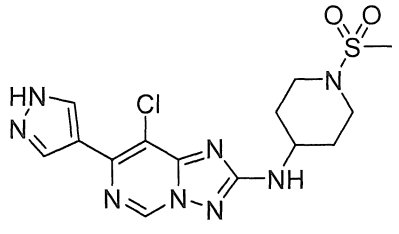
Khuấy dung dịch chứa 5,6-diclopyrimidin-4-amin (450 mg, 2,74 mmol), 1-(1-etoxyetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (803 mg, 3,02 mmol), sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan (224 mg, 0,274 mmol), và natri cacbonat (873 mg, 8,23 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) và nước (2,5 mL) trong khí nitơ ở 80°C trong 2 giờ. Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3 x 20 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (etyl axetat 0-100% trong các hexan) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS theo tính toán cho $C_{11}H_{15}ClN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 268,1; tìm được 268,1.

*Bước 2. 8-clo-7-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin*



Thêm *O*-etyl carbonisothioxyanatidat (0,264 mL, 2,24 mmol) vào dung dịch chứa 5-clo-6-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)pyrimidin-4-amin (0,4 g, 1,5 mmol) trong axetonitril (15 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 5 giờ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm. Sau đó, hòa tan phần cặn trong metanol và etanol (thể tích/thể tích, 1:1, 20 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (0,311 g, 4,48 mmol) và bazơ Hunig (0,78 mL, 4,48 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 3 giờ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm, và xử lý phần cặn bằng nước và natri bicacbonat và chiết vào etyl axetat (3 x 50 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (metanol 0-5% trong diclometan) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS theo tính toán cho $C_{12}H_{15}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 308,1; tìm được 308,0.

*Bước 3. 8-clo-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-amin*

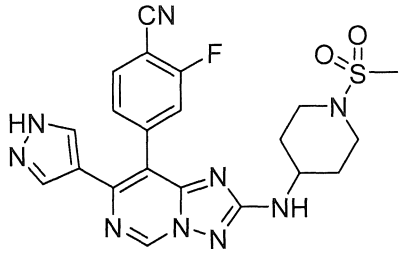


Khuấy dung dịch chứa 8-clo-7-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin (200 mg, 0,650 mmol) và 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-on (173 mg, 0,975 mmol) trong DMF (2,2 mL)/TFA (1,1 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm từng giọt dung dịch chứa natri triaxetoxyborohydrua (220 mg, 1,04 mmol) trong DMF (2,2 mL) và TFA (1,1 mL) vào. Thêm nước (2 mL) vào phản ứng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này natri bicacbonat, và chiết hỗn hợp phản ứng vào etyl axetat (3 x 50 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (metanol 0-5% trong diclometan) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS theo tính toán cho $C_{14}H_{18}ClN_8O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 397,1; tìm được 397,1.

*Bước 4. N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-8-(3-(triflometyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-amin*

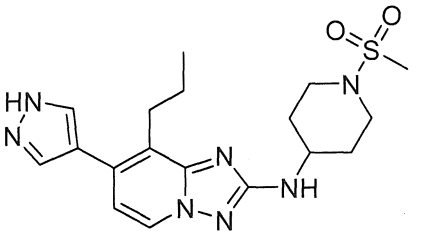
Sục hỗn hợp gồm 8-clo-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin (10 mg, 0,025 mmol), axit (4-(hydroxymetyl)phenyl)boronic (7,66 mg, 0,050 mmol), clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)(2-(2'-amino-1,1'-biphenyl))paladi(II) (1,98 mg, 2,52 µmol), và natri cacbonat (8,01 mg, 0,076 mmol) trong 1,4-dioxan (1 mL) và nước (0,5 mL) bằng khí nitơ, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 2 giờ. Dập tắt phản ứng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và chiết vào diclometan. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien của axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng là 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{21}H_{22}F_3N_8O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 507,2; tìm được 507,2.

Ví dụ 36. 2-flo-4-(2-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)amino)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-8-yl)benzonitril

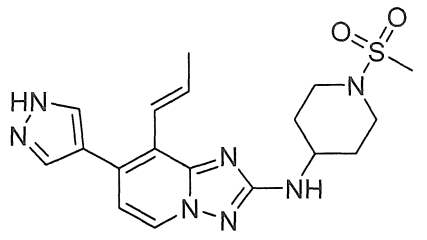


Hợp chất này được điều chế theo kiểu tương tự với *Ví dụ 35, bước 4* bằng cách sử dụng axit 3-xyano-2-flophenyl)boronic làm axit boronic. LC-MS theo tính toán cho $C_{21}H_{21}FN_9O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 482,2; tìm được 482,1.

Ví dụ 37. N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-8-propyl-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



Bước 1: (E)-N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-8-(prop-1-en-1-yl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin

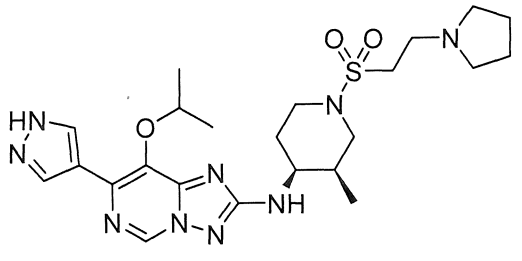


Khuấy hỗn hợp gồm 8-clo-N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin (10,0 mg, 0,025 mmol), clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)(2-(2'-amino-1,1'-biphenyl))paladi(II) (1,988 mg, 2,53 µmol), Na_2CO_3 (8,03 mg, 0,076 mmol), axit (E)-prop-1-en-1-ylboronic (3,25 mg, 0,038 mmol) trong 1,4-dioxan (1 mL) và nước (0,5 mL) trong khí N_2 ở 120°C qua đêm. Điều chỉnh hỗn hợp này đến độ pH 2 bằng TFA, và tinh chế bằng HPLC (pH 2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{18}H_{24}N_7O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 402,2; tìm được 402,2.

Bước 2: N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-8-propyl-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin

Khuấy hỗn hợp gồm (E)-N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-8-(prop-1-en-1-yl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin (2,072 mg, 5,16 µmol) và Pd/C (1 mg) trong MeOH (1,00 mL) trong khí H_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp này, điều chỉnh đến độ pH 2 bằng TFA, và tinh chế bằng HPLC (pH 2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{18}H_{26}N_7O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 404,2; tìm được 404,2.

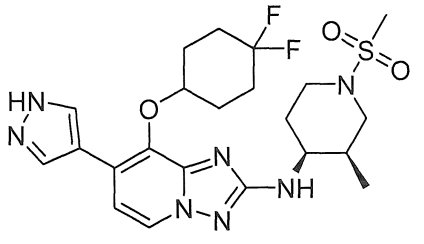
Ví dụ 38. 8-isopropoxy-N-((3R,4S)-3-metyl-1-((2-(pyrolidin-1-yl)etyl)sulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-amin



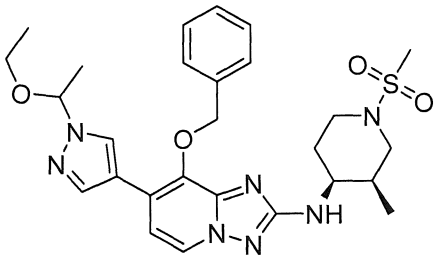
Thêm 2-cloetan-1-sulfonyl clorua (0,056 g, 0,343 mmol) vào dung dịch chứa muối HCl của 8-isopropoxy-N-((3R,4S)-3-metylpiperidin-4-yl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-amin (0,080 g, 0,172 mmol) và DIPEA (0,150 mL, 0,859 mmol) trong axetonitril/nước (10 mL/2 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong

30 phút, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này $NaHCO_3$ trong nước, chiết bằng EtOAc (3 x 10 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong DMF (1,0 mL). Thêm pyrolidin (0,043 mL, 0,515 mmol) và DIPEA (0,090 mL, 0,515 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp này ở 110°C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH và tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{23}H_{36}N_9O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 518,3; tìm được 518,4.

Ví dụ 39. 8-((4,4-difloxyclohexyl)oxy)-N-((3R,4S)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



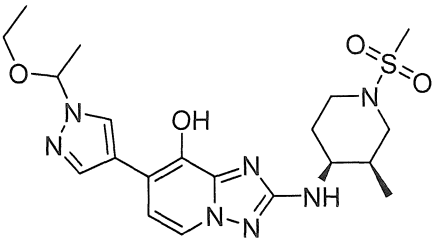
Bước 1: 8-(benzyloxy)-7-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3R,4S)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



Thêm AdBrettPhos Pd G3 (37 mg, 0,037 mmol) vào dung dịch gồm 8-(benzyloxy)-2-bromo-7-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin (*Ví dụ 2, bước 4,* 325 mg, 0,735 mmol), (3R,4S)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin (170 mg, 0,882 mmol), và natri *tert*-butoxit (282 mg, 2,94 mmol) trong dioxan (3 mL). Sục lọ này bằng khí nitơ, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 4 giờ. Sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này dung dịch NH_4Cl trong nước và chiết vào etyl axetat. Gộp các pha hữu cơ, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh trên cột silica gel thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo tính toán cho $C_{27}H_{36}N_7O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 554,2; tìm được 554,1.

Bước 2: 7-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(((3R,4S)-3-metyl-1-

(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol

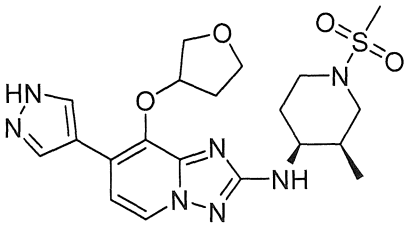


Thêm paladi trên cacbon (nạp 10% khối lượng, 40 mg) vào dung dịch chứa 8-(benzyloxy)-7-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3R,4S)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin (407 mg, 0,735 mmol) trong MeOH (5 mL). Khuấy hỗn hợp này trong áp suất 4 bar của khí hydro ở 50°C trong 48 giờ. Lọc hỗn hợp thu được và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh trên cột silica gel thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo tính toán cho $C_{20}H_{30}N_7O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 464,2; tìm được 464,1.

Bước 3: 8-((4,4-difloxyclohexyl)oxy)-N-((3R,4S)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin

Thêm Cs_2CO_3 (10,5 mg, 0,032 mmol) vào dung dịch gồm 7-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(((3R,4S)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol (5,0 mg, 0,011 mmol) và 4-bromo-1,1-difloxyclohexan (2,2 mg, 0,011 mmol) trong MeCN (0,5 mL). Khuấy dung dịch thu được ở 50°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, thêm dung dịch HCl 1M trong nước (0,5 mL) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH và tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 2, axetonitril/nước+TFA) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{22}H_{30}F_2N_7O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 510,2; tìm được 510,1.

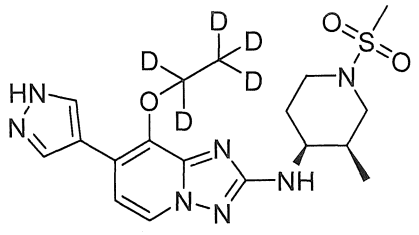
Ví dụ 40. N-((3R,4S)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)-8-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả

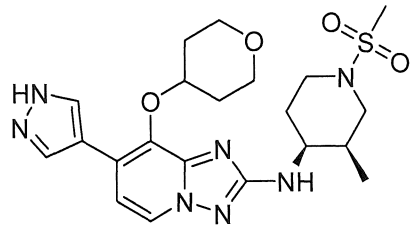
cho *Ví dụ 39,* với 3- 3-bromotetrahydrofuran thay thế cho 4-bromo-1,1-difloxyclohexan trong bước *3*. LC-MS theo tính toán cho $C_{20}H_{28}N_7O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 462,2; tìm được 461,1.

Ví dụ 41. 8-(etoxy-d5)-N-((3R,4S)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



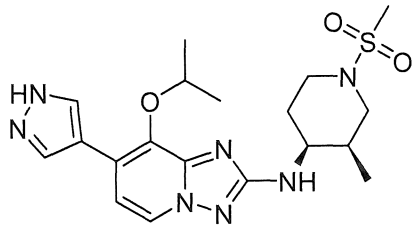
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho *Ví dụ 39,* với iodoetan-d_5 thay thế cho 4-bromo-1,1-difloxyclohexan trong bước *3*. LC-MS theo tính toán cho $C_{18}H_{21}D_5N_7O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 425,2; tìm được 425,1.

Ví dụ 42. N-((3R,4S)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)-8-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho *Ví dụ 39,* với 4-bromotetrahydro-2H-pyran thay thế cho 4-bromo-1,1-difloxyclohexan trong bước *3*. LC-MS theo tính toán cho $C_{21}H_{30}N_7O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 476,2; tìm được 476,1.

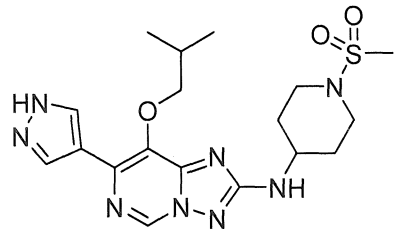
Ví dụ 43. 8-isopropoxy-N-((3R,4S)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự được mô tả cho *Ví dụ 39,* với 2-iodopropan thay thế cho 4-bromo-1,1-difloxyclohexan trong bước *3*.

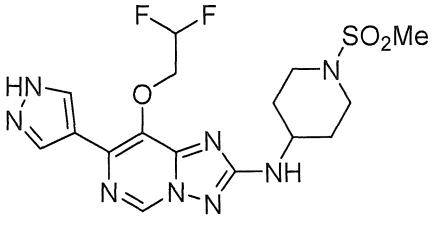
LC-MS theo tính toán cho $C_{19}H_{28}N_7O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 434,2; tìm được 434,1.

Ví dụ 44. 8-Isobutoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin



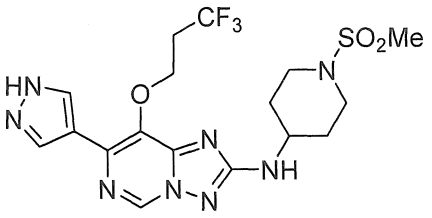
Hợp chất này được điều chế theo kiểu tương tự với *Ví dụ 14*, với 1-iodo-2-metylpropan thay thế cho 2-iodopropan trong bước *1*, thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó, chất rắn màu trắng. LC-MS theo tính toán cho $C_{18}H_{27}N_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 435,2; tìm được 435,2.

Ví dụ 45. 8-(2,2-difloetoxy)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin



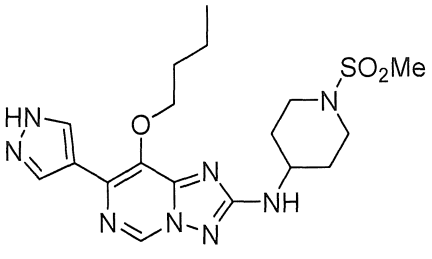
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình cho *Ví dụ 32* có biến đổi, với 1,1-diflo-2-iodoetan thay thế cho iodoetan trong bước *5*. Bổ sung thêm kali cacbonat (0,022 g, 0,159 mmol, 2 đương lượng) và 1,1-diflo-2-iodoetan (0,02 mL, 2 đương lượng) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ nữa. Pha loãng hỗn hợp này bằng metanol và axetonitril, lọc, và tinh chế bằng HPLC điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien của axetonitril/nước chứa NH_4OH 0,15% ở tốc độ dòng là 60 mL/phút). Cô các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn và tinh chế bằng HPLC điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien của axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng là 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó, phần cặn trong suốt. LC-MS theo tính toán cho $C_{16}H_{21}F_2N_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 443,1; tìm được 443,2.

Ví dụ 46. *N*-(1-(Metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-8-(3,3,3-triflopropoxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin



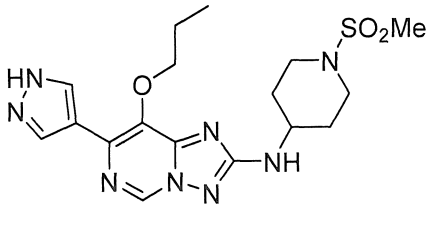
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình cho *Ví dụ 32* có biến đổi, với 1,1,1-triflo-3-iodopropan thay thế cho iodoetan trong bước *5*. Bổ sung thêm kali cacbonat (0,022 g, 0,159 mmol, 2 đương lượng) và 1,1,1-triflo-3-iodopropan (0,02 mL, 2 đương lượng) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ nữa. Pha loãng hỗn hợp này bằng metanol và axetonitril, lọc, và tinh chế bằng HPLC điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien của axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng là 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó, chất rắn màu trắng. LC-MS theo tính toán cho $C_{17}H_{22}F_3N_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 475,2; tìm được 475,2.

Ví dụ 47. 8-Butoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin



Hợp chất này được điều chế theo kiểu tương tự với *Ví dụ 32*, với 1-iodobutan thay thế cho iodoetan trong bước *5* thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó, chất rắn màu trắng. LC-MS theo tính toán cho $C_{18}H_{27}N_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 435,2; tìm được 435,2.

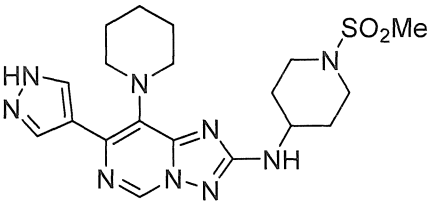
Ví dụ 48. *N*-(1-(Metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-8-propoxy-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin



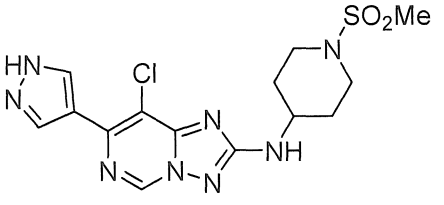
Hợp chất này được điều chế theo kiểu tương tự với *Ví dụ 32*, với 1-iodopropan thay thế cho iodoetan trong bước *5* thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó,

chất rắn màu trắng. LC-MS theo tính toán cho $C_{17}H_{25}N_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 421,2; tìm được 421,2.

Ví dụ 49. *N*-(1-(Metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-8-(piperidin-1-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin



*Bước 1. 8-Clo-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin*



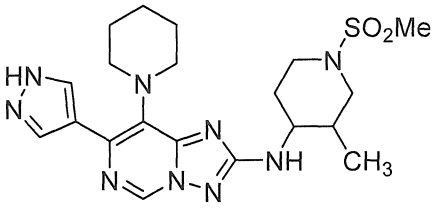
Khuấy dung dịch chứa 8-clo-7-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin (0,1515 g, 0,492 mmol) và 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-on (0,262 g, 1,477 mmol) trong DMF (1,2 mL)/TFA (1,2 mL) (1:1) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Sau đó, thêm từng giọt dung dịch chứa natri triaxetoxyborohydrua (0,365 g, 1,723 mmol) trong DMF (1,2 mL)/TFA (1,2 mL) (1:1) vào ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung thêm 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-on (0,262 g, 1,477 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung từng giọt nước và natri bicacbonat bão hòa (trong nước) đến khi đạt độ pH 7, sau đó chiết vào etyl axetat 3 lần, rửa bằng lithi clorua 10% (trong nước) và nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (ISCO, 20 g silica, metanol 0 đến 20% trong diclometan) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (61,8 mg, 32%). LC-MS theo tính toán cho $C_{14}H_{18}ClN_8O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 397,1; tìm được 397,1.

Bước 2. N-*(1-(Metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-8-(piperidin-1-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin*

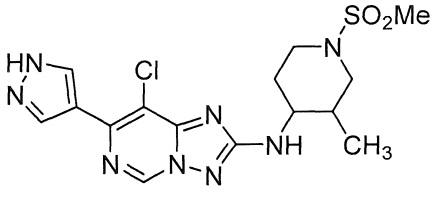
Khuấy dung dịch chứa 8-clo-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-

yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin (0,015 g, 0,038 mmol), piperidin (10 µL, 0,101 mmol), và kali cacbonat (10,45 mg, 0,076 mmol) trong DMSO khan (0,189 mL) ở 80°C trong 1 giờ. Bổ sung thêm piperidin (0,02 mL) vào phản ứng và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 90 phút. Bổ sung thêm piperidin (0,04 mL) và kali cacbonat (10,45 mg, 0,076 mmol) vào phản ứng, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng metanol và axetonitril, và lọc. Tinh chế dung dịch này bằng HPLC điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien của axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng là 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó, chất rắn màu trắng. LC-MS theo tính toán cho $C_{19}H_{28}N_9O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 446,2; tìm được 446,3.

Ví dụ 50. *N*-(3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-8-(piperidin-1-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin



*Bước 1. 8-Clo-*N*-(3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-amin*



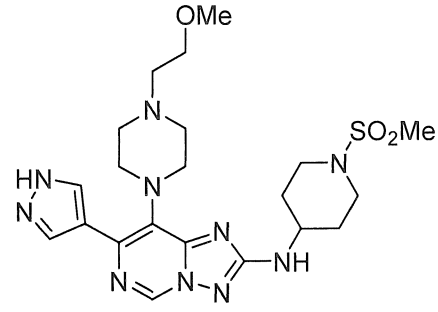
Hợp chất này được điều chế theo kiểu tương tự với *Ví dụ 49*, với 3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-on thay thế cho 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-on trong bước *1* thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn có màu kem (13,6 mg, 13%). LC-MS theo tính toán cho $C_{15}H_{20}ClN_8O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 411,1; tìm được 411,1.

Bước 2. N-*(3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-8-(piperidin-1-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-amin*

Khuấy dung dịch chứa 8-clo-*N*-(3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin (13,6 mg, 0,033 mmol) và piperidin (10 µL, 0,101 mmol) trong DMSO khan (0,165 mL) ở 80°C trong 30 phút. Thêm kali cacbonat (9,15 mg, 0,066 mmol) vào, và khuấy dung dịch này ở 80°C trong 1 giờ. Bổ sung

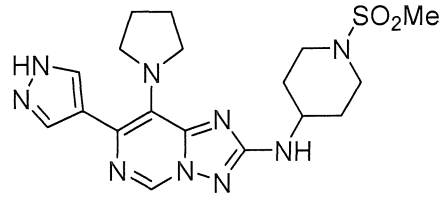
thêm piperidin (0,02 mL) và DMSO (0,4 mL) vào phản ứng, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 1 giờ. Bổ sung thêm kali cacbonat (9,15 mg, 0,066 mmol) vào phản ứng, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 2 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng và để yên trong hai tháng ở nhiệt độ trong phòng, trong thời gian đó biến đổi hoàn toàn để tạo thành sản phẩm mong muốn. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với metanol và axetonitril, và lọc. Tinh chế dung dịch này bằng HPLC điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien của axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng là 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó, chất rắn màu trắng. LC-MS theo tính toán cho $C_{20}H_{30}N_9O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 460,2; tìm được 460,4.

Ví dụ 51. 8-(4-(2-Metoxyetyl)piperazin-1-yl)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin



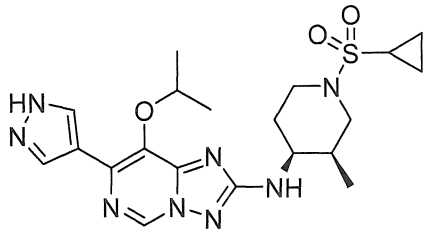
Hợp chất này được điều chế theo kiểu tương tự với *Ví dụ 49*, với 1-(2-metoxyetyl)piperazin thay thế cho piperidin trong bước *2* thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA, chất rắn màu trắng. LC-MS theo tính toán cho $C_{21}H_{33}N_{10}O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 505,3; tìm được 505,3.

Ví dụ 52. *N*-(1-(Metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-8-(pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin



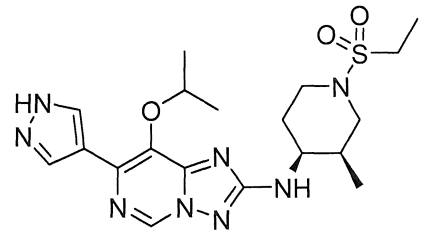
Hợp chất này được điều chế theo kiểu tương tự với *Ví dụ 34*, với pyrolidin thay thế cho 4-metylpiperidin trong bước *5* thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA, chất rắn màu trắng. LC-MS theo tính toán cho $C_{18}H_{26}N_9O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 432,2; tìm được 432,3.

Ví dụ 53. *N*-((3*R*,4*S*)-1-(Xyclopropylsulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-8-isopropoxy-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin



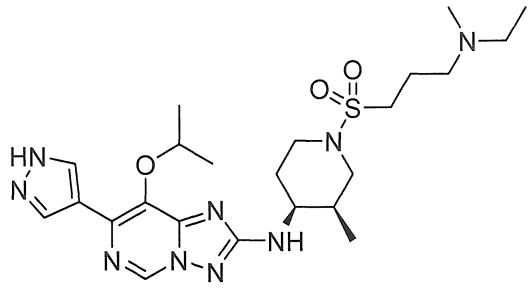
Thêm *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (487 µL, 2,79 mmol) sau đó là bổ sung từng giọt xyclopropansulfonyl clorua (196 mg, 1,39 mmol) vào hỗn hợp gồm 8-isopropoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metylpiperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin hydroclorua (*Chất trung gian 1*, 547,5 mg, 1,39 mmol) trong CH_3CN (5,80 mL) và H_2O (1,16 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và axetonitril và tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Sunfire C18, rửa giải bằng gradien của axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng là 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{20}H_{29}N_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 461,2; tìm được 461,2.

Ví dụ 54. *N*-((3*R*,4*S*)-1-(Etylsulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-8-isopropoxy-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin



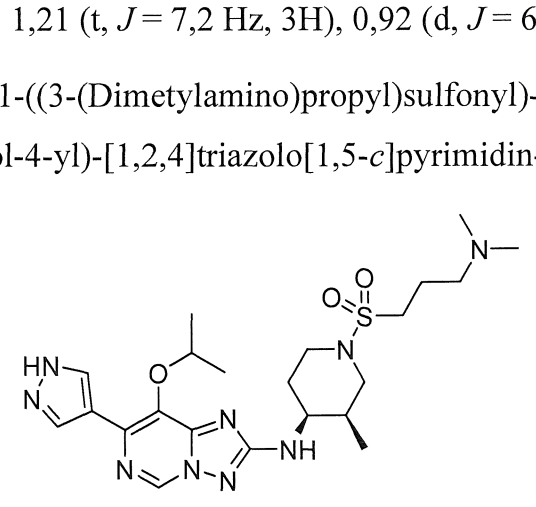
Hợp chất này được điều chế theo các quy trình được mô tả trong *Ví dụ 53*, với etansulfonyl clorua thay thế cho xyclopropansulfonyl clorua. LC-MS theo tính toán cho $C_{19}H_{29}N_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 449,2; tìm được 449,1.

Ví dụ 55. *N*-((3*R*,4*S*)-1-((3-(Etyl(metyl)amino)propyl)sulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-8-isopropoxy-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin



Thêm *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (348 µL, 2,00 mmol) sau đó là bổ sung từng giọt 3-clopropan-1-sulfonyl clorua (177 mg, 1,00 mmol) vào hỗn hợp gồm 8-isopropoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metylpiperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin hydroclorua (*Chất trung gian 1*, 392,9 mg, 1,00 mmol) trong CH_3CN (4,17 ml) và H_2O (0,833 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Thêm xesi cacbonat (1,63 g, 5,00 mmol), kali iodua (830 mg, 5,00 mmol), và *N*-metyletanamin (296 mg, 5,00 mmol) vào và sục hỗn hợp phản ứng bằng khí nitơ và chiếu xạ trong bình phản ứng vi sóng ở 130°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và axetonitril và tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Sunfire C18, rửa giải bằng gradien của axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng là 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{23}H_{38}N_9O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 520,3; tìm được 520,2. ^1H NMR (muối TFA, 600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (br s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,59 – 5,52 (m, 1H), 3,93 – 3,86 (m, 1H), 3,40 – 3,32 (m, 1H), 3,28 – 3,07 (m, 9H), 2,78 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 2,24 – 2,15 (m, 1H), 2,13 – 1,99 (m, 2H), 1,88 – 1,72 (m, 2H), 1,34 – 1,28 (m, 6H), 1,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,92 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

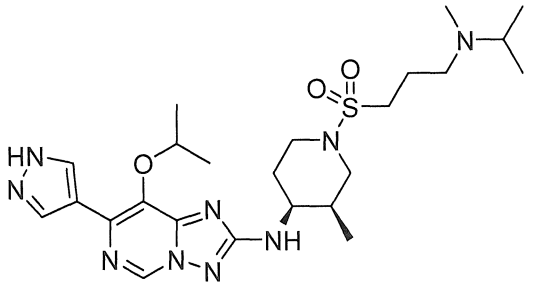
Ví dụ 56. *N*-((3*R*,4*S*)-1-((3-(Dimetylamino)propyl)sulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-8-isopropoxy-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình được mô tả trong *Ví dụ 55*, với dimetylamin (dung dịch 2,0 M trong THF) thay thế cho *N*-metyletanamin. LC-MS theo tính toán cho $C_{22}H_{36}N_9O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 506,3; tìm được 506,3. ^1H NMR (muối TFA,

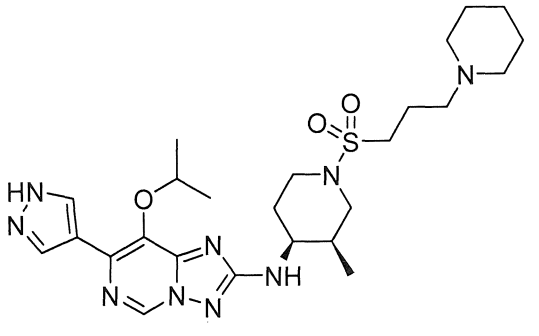
600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,51 (br s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,60 – 5,52 (m, 1H), 3,93 – 3,86 (m, 1H), 3,40 – 3,32 (m, 1H), 3,28 – 3,10 (m, 7H), 2,81 (d, J = 4,6 Hz, 6H), 2,24 – 2,15 (m, 1H), 2,10 – 2,02 (m, 2H), 1,88 – 1,72 (m, 2H), 1,34 – 1,29 (m, 6H), 0,92 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ví dụ 57. 8-Isopropoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-1-((3-(isopropyl(metyl)amino)propyl)sulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin



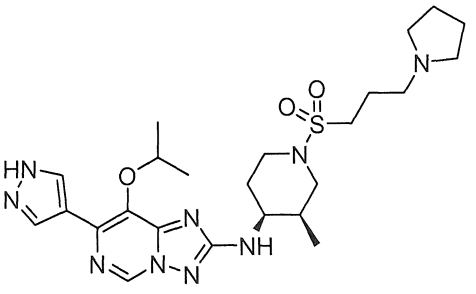
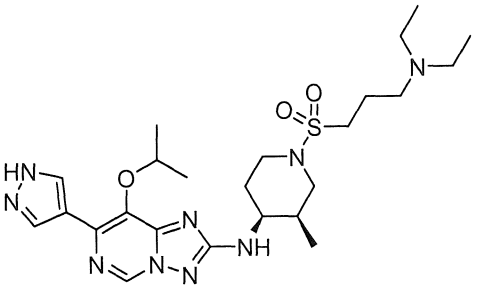
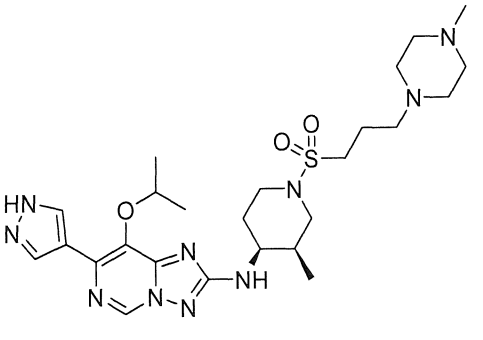
Hợp chất này được điều chế theo các quy trình được mô tả trong *Ví dụ 55*, có N-metylpropan-2-amin thay thế cho *N*-metyletanamin. LC-MS theo tính toán cho $C_{24}H_{40}N_9O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 534,3; tìm được 534,3. ^{1}H NMR (muối TFA, 600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,19 (br s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,59 – 5,52 (m, 1H), 3,93 – 3,87 (m, 1H), 3,60 – 3,54 (m, 1H), 3,40 – 3,33 (m, 1H), 3,28 – 3,11 (m, 6H), 3,11 – 3,03 (m, 1H), 2,71 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,24 – 2,16 (m, 1H), 2,15 – 2,00 (m, 2H), 1,88 – 1,80 (m, 1H), 1,80 – 1,72 (m, 1H), 1,34 – 1,29 (m, 6H), 1,24 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

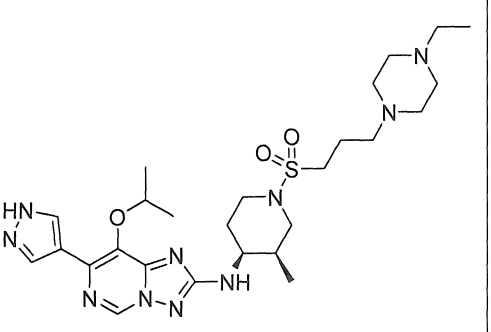
Ví dụ 58. 8-Isopropoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-((3-(piperidin-1-yl)propyl)sulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin



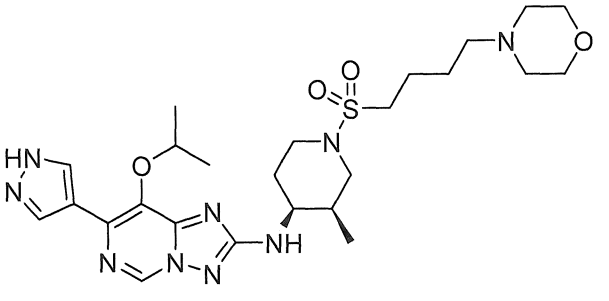
Hợp chất này được điều chế theo các quy trình được mô tả trong *Ví dụ 55*, có piperidin thay thế cho *N*-metyletanamin. LC-MS theo tính toán cho $C_{25}H_{40}N_9O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 546,3; tìm được 546,4.

Bảng 1. Các hợp chất trong Bảng 1 được điều chế theo các quy trình tổng hợp chuẩn nêu trong Ví dụ 55 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ	Tên gọi	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
59	8-Isopropoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-((3-(pyrolidin-1-yl)propyl)sulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin		LC-MS tìm được 532,3
60	*N*-((3*R*,4*S*)-1-((3-(Dietylamino)propyl) sulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-8-isopropoxy-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin		LC-MS tìm được 534,4
61	8-Isopropoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-((3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl)sulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin		LC-MS tìm được 561,4

62	*N*-((3*R*,4*S*)-1-((3-(4-Etylpiperazin-1-yl)propyl)sulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-8-isopropoxy-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin		LC-MS tìm được 575,4

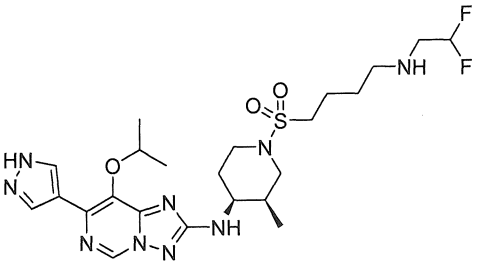
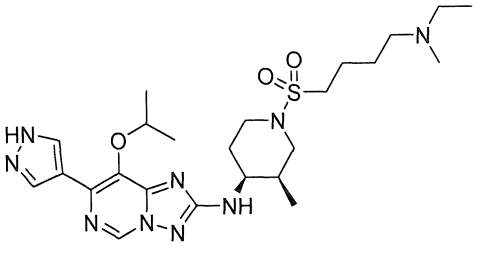
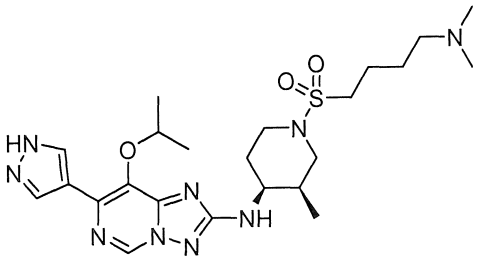
Ví dụ 63. 8-Isopropoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-((4-morpholinobutyl)sulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin

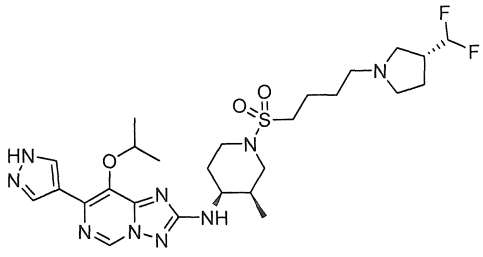


Thêm *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (41,7 µL, 0,240 mmol) sau đó là 4-clobutan-1-sulfonyl clorua (22,9 mg, 0,120 mmol) vào hỗn hợp gồm 8-isopropoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metylpiperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin hydroclorua (*Chất trung gian 1*, 47,2 mg, 0,120 mmol) trong CH_3CN (0,5 mL) và H_2O (0,1 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút trước khi gia nhiệt đến 100°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, thêm xesi cacbonat (195 mg, 0,599 mmol), kali iodua (99,0 mg, 0,599 mmol), và morpholin (52,2 mg, 0,599 mmol) vào và sục hỗn hợp phản ứng bằng khí nitơ và chiếu xạ trong bình phản ứng vi sóng ở 130°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và axetonitril và tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Sunfire C18, rửa giải bằng gradien của axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng là 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{25}H_{40}N_9O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 562,3; tìm được 562,3.

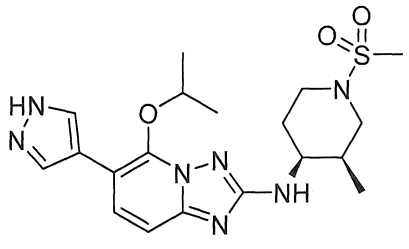
Bảng 2. Các hợp chất trong Bảng 2 được điều chế theo các quy trình tổng hợp chuẩn nêu

trong Ví dụ 63 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

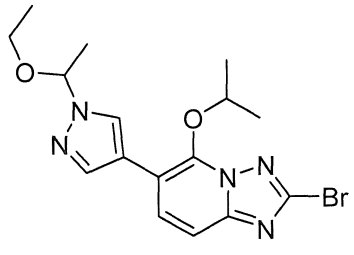
Ví dụ	Tên gọi	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
64	*N*-((3*R*,4*S*)-1-((4-((2,2-Difloetyl)amino)butyl)sulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-8-isopropoxy-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin		LC-MS tìm được 556,2
65	*N*-((3*R*,4*S*)-1-((4-(Etyl(metyl)amino)butyl)sulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-8-isopropoxy-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin		LC-MS tìm được 534,2
66	*N*-((3*R*,4*S*)-1-((4-(Dimetylamino)butyl)sulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-8-isopropoxy-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin		LC-MS tìm được 520,2

67	*N*-((3*R*,4*S*)-1-((4-((*R*)-3-(Diflometyl)pyrolidin-1-yl)butyl)sulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-8-isopropoxy-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin		LC-MS tìm được 596,3

Ví dụ 68. 5-Isopropoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin



Bước 1: 2-Bromo-6-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-isopropoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin



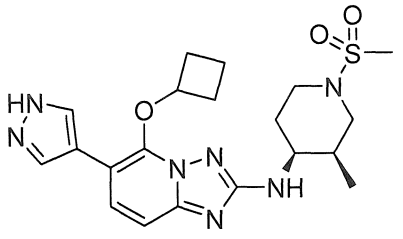
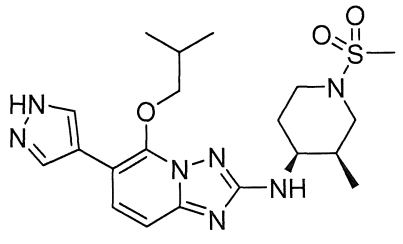
Trong lọ vi sóng có que khuấy được làm khô trong lò, thêm từng phần nhỏ NaH (24,1 mg, 1,00 mmol) vào hỗn hợp gồm propan-2-ol (60,3 mg, 1,00 mmol) trong 1,4-dioxan (2,0 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Thêm 2-bromo-5-clo-6-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (*Chất trung gian 2*, 371,6 mg, 1,00 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi chiếu xạ hỗn hợp này trong bình phản ứng vi sóng ở 150°C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp này và tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột nhanh (SiO_2, EtOAc/các hexan). LC-MS

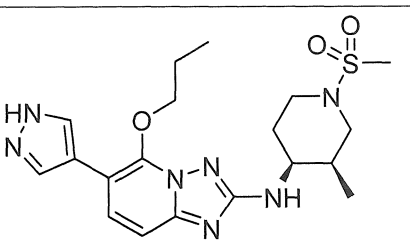
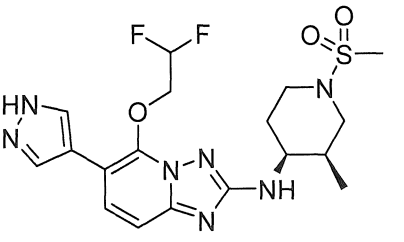
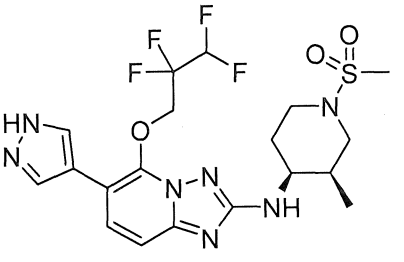
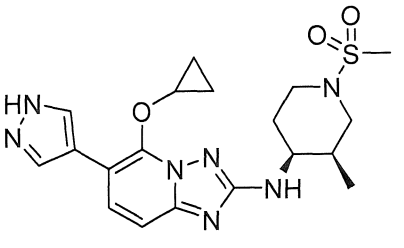
theo tính toán cho $C_{16}H_{21}BrN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 394,1; tìm được 394,1.

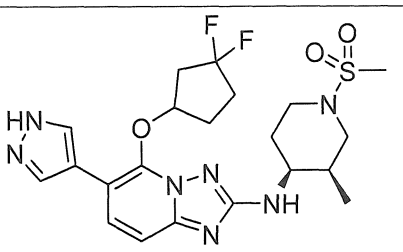
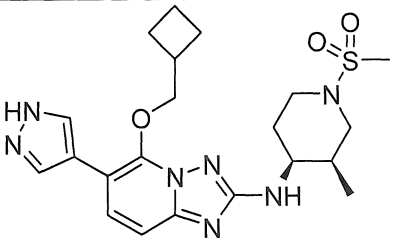
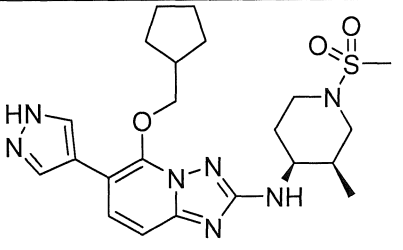
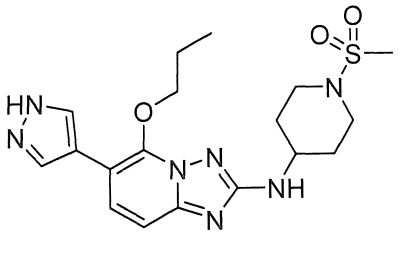
Bước 2: 5-Isopropoxy-N-((3R,4S)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin

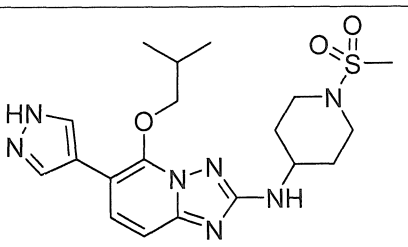
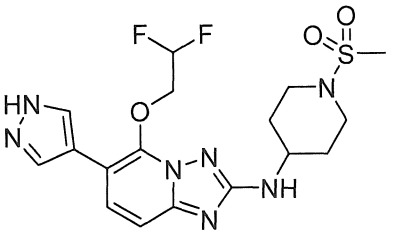
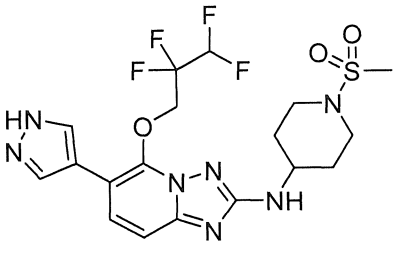
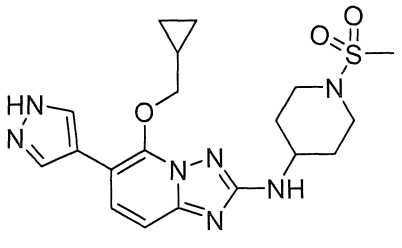
Trong lọ có que khuấy được làm khô trong lò, sục hỗn hợp gồm 2-bromo-6-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-isopropoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (*Bước 1*), (3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin (*Chất trung gian 3*, 193 mg, 1,00 mmol), metansulfonato[2-(di-1-adamantylphosphino)-3,6-dimetoxy-2',4',6'-tri-*i*-propyl-1,1'-biphenyl](2'-amino-1,1'-biphenyl-2-yl)paladi(II) (203 mg, 0,201 mmol), và natri *tert*-butoxit (193 mg, 2,00 mmol) trong 1,4-dioxan (5,0 mL) bằng nitơ và khuấy ở 110°C trong 30 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH (5 mL) và lọc qua hộp chứa thiol trên nền SiliaPrep SPE silica (2 g). Thêm dung dịch HCl 4M trong 1,4-dioxan (2,5 mL, 10,0 mmol) vào dịch lọc và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước, lọc, và tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Sunfire C18, rửa giải bằng gradien của axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng là 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{19}H_{28}N_7O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 434,2; tìm được 434,3. ^{1}H NMR (muối TFA, 600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (s, 2H), 7,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,87 (br s, 1H), 5,46 – 5,37 (m, 1H), 3,98 – 3,88 (m, 1H), 3,31 – 3,24 (m, 1H), 3,17 – 3,07 (m, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,24 – 2,16 (m, 1H), 1,88 – 1,73 (m, 2H), 1,29 – 1,23 (m, 6H), 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Bảng 3. Các hợp chất trong Bảng 3 được điều chế theo các quy trình tổng hợp chuẩn nêu trong Ví dụ 68 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

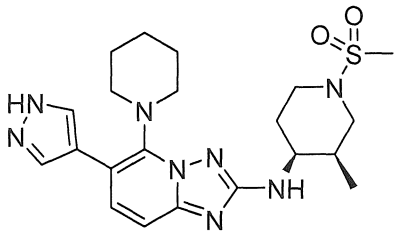
Ví dụ	Tên gọi	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
69	5-Xyclobutoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin		LC-MS tìm được 446,1. ^{1}H NMR (muối TFA, 600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (s, 2H), 7,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,88 (br s, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,32 – 3,23 (m, 1H), 3,19 – 3,06 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,27 – 2,15 (m, 6H), 1,88 – 1,74 (m, 2H), 1,74 – 1,66 (m, 1H), 1,53 – 1,42 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
70	5-Isobutoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin		LC-MS tìm được 448,2

71	*N*-((3*R*,4S)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-propoxy-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin		LC-MS tìm được 434,2
72	5-(2,2-Difloetoxy)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin		LC-MS tìm được 456,1
73	*N*-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin		LC-MS tìm được 506,2
74	5-Xyclopropoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin		LC-MS tìm được 432,1

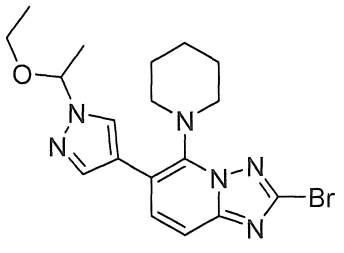
75	5-((3,3-Difloxyclopentyl)oxy)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin		LC-MS tìm được 496,1
76	5-(Xyclobutylmetoxy)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin		LC-MS tìm được 460,2
77	5-(Xyclopentylmetoxy)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin		LC-MS tìm được 474,2
78	*N*-(1-(Metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-propoxy-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-		LC-MS tìm được 420,2

	[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin		
79	5-Isobutoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin		LC-MS tìm được 434,2
80	5-(2,2-Difloetoxy)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin		LC-MS tìm được 442,1
81	*N*-(1-(Metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin		LC-MS tìm được 492,2
82	5-(Xyclopropylmetoxy)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin		LC-MS tìm được 432,1

Ví dụ 83. *N*-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-(piperidin-1-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin

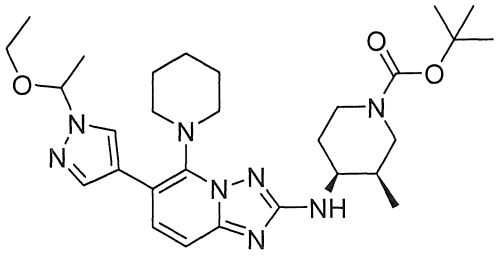


Bước 1: 2-Bromo-6-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin



Thêm piperidin (42,7 mg, 0,501 mmol), *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (175 µL, 1,00 mmol), và xesi florua (76,0 mg, 0,501 mmol) vào hỗn hợp gồm 2-bromo-5-clo-6-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (*Chất trung gian 2*, 185,8 mg, 0,501 mmol) trong DMSO (1,0 mL) và sục hỗn hợp phản ứng bằng khí nitơ và chiếu xạ trong bình phản ứng vi sóng ở 150°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng CH_2Cl_2. Làm khô các pha hữu cơ được gộp lại trên $MgSO_4$, cô, và tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột nhanh (12 g SiO_2, EtOAc/các hexan). LC-MS theo tính toán cho $C_{18}H_{24}BrN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 419,1; tìm được 419,2.

Bước 2: tert-Butyl (3R,4S)-4-((6-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)amino)-3-metylpiperidin-1-carboxylat



Trong lọ có que khuấy được làm khô trong lò, sục hỗn hợp gồm 2-bromo-6-(1-(1-

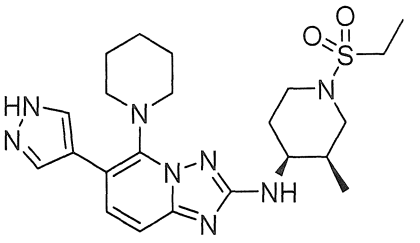
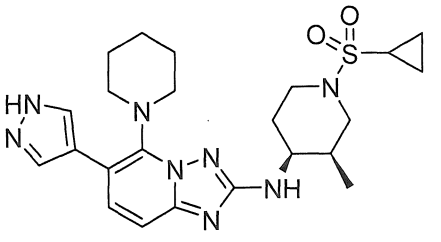
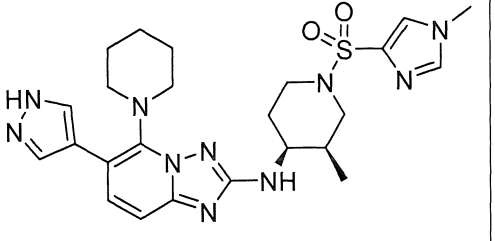
etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (64,1 mg, 0,153 mmol), *tert*-butyl (3*R*,4*S*)-4-amino-3-metylpiperidin-1-carboxylat (32,8 mg, 0,153 mmol), metansulfonato[2-(di-1-adamantylphosphino)-3,6-dimetoxy-2',4',6'-tri-*i*-propyl-1,1'-biphenyl](2'-amino-1,1'-biphenyl-2-yl)paladi(II) (30,9 mg, 0,031 mmol), và natri *tert*-butoxit (29,4 mg, 0,306 mmol) trong 1,4-dioxan (0,76 mL) bằng nitơ và khuấy ở 110°C trong 30 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng CH_2Cl_2. Làm khô các pha hữu cơ được gộp lại trên $MgSO_4$, cô, và tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột nhanh (12 g SiO_2, EtOAc/các hexan). LC-MS theo tính toán cho $C_{29}H_{45}N_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 553,4; tìm được 553,4.

Bước 3: N-((3R,4S)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-(piperidin-1-yl)-6-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin

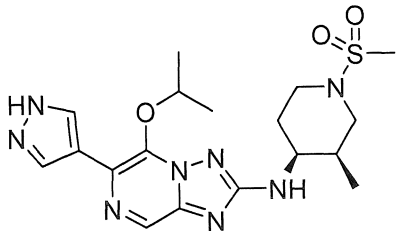
Thêm dung dịch HCl 4M trong 1,4-dioxan (0,76 mL, 3,0 mmol) vào hỗn hợp gồm *tert*-butyl (3*R*,4*S*)-4-((6-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino)-3-metylpiperidin-1-carboxylat (*Bước 1*) trong MeOH (0,76 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không, và thêm *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (53 µL, 0,30 mmol) sau đó là bổ sung từng giọt metansulfonyl clorua (17,5 mg, 0,153 mmol) vào hỗn hợp gồm phần cặn thô trong CH_3CN (637 µL) và H_2O (127 µL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước và axetonitril và tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Sunfire C18, rửa giải bằng gradien của axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng là 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{21}H_{31}N_8O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 459,2; tìm được 459,2.

Bảng 4. Các hợp chất trong Bảng 4 được điều chế theo các quy trình tổng hợp chuẩn nêu trong Ví dụ 83 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ	**Tên gọi**	**Cấu trúc**	**Dữ liệu phân tích**

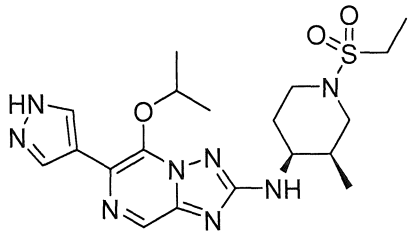
84	*N*-((3*R*,4*S*)-1-(Etylsulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-5-(piperidin-1-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin		LC-MS tìm được 473,2
85	*N*-((3*R*,4*S*)-1-(Xyclopropylsulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-5-(piperidin-1-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin		LC-MS tìm được 485,2
86	*N*-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-((1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)sulfonyl)piperidin-4-yl)-5-(piperidin-1-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin		LC-MS tìm được 525,2

Ví dụ 87. 5-Isopropoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin

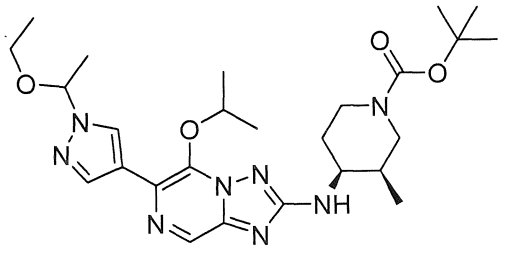


Trong lọ có que khuấy được làm khô trong lò, sục hỗn hợp gồm 2-bromo-6-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-isopropoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin (*Chất trung gian 4*, 908,4 mg, 2,30 mmol), (3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin (*Chất trung gian 3*, 442 mg, 2,30 mmol), metansulfonato[2-(di-1-adamantylphosphino)-3,6-dimetoxy-2',4',6'-tri-*i*-propyl-1,1'-biphenyl](2'-amino-1,1'-biphenyl-2-yl)paladi(II) (465 mg, 0,460 mmol), và natri *tert*-butoxit (442 mg, 4,60 mmol) trong 1,4-dioxan (11,5 mL) bằng nitơ và khuấy ở 110°C trong 30 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH (11,5 mL) và lọc qua hộp chứa thiol trên nền SiliaPrep SPE silica (2 g). Thêm dung dịch HCl 4M trong 1,4-dioxan (5,75 mL, 23,0 mmol) vào dịch lọc và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước, lọc, và tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Sunfire C18, rửa giải bằng gradien của axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng là 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{18}H_{27}N_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 435,2; tìm được 435,3. ^{1}H NMR (muối TFA, 600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,56 – 5,49 (m, 1H), 4,01 – 3,95 (m, 1H), 3,31 – 3,23 (m, 1H), 3,17 – 3,08 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,23 – 2,16 (m, 1H), 1,89 – 1,75 (m, 2H), 1,36 – 1,31 (m, 6H), 0,92 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Ví dụ 88. *N*-((3*R*,4*S*)-1-(Etylsulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-5-isopropoxy-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin



Bước 1: tert-Butyl (3R,4S)-4-((6-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-isopropoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)amino)-3-metylpiperidin-1-carboxylat



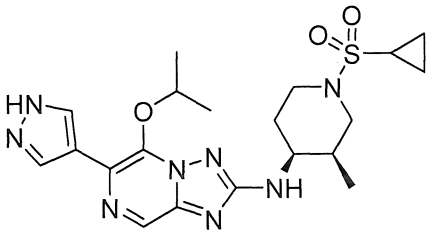
Trong lọ có que khuấy được làm khô trong lò, sục hỗn hợp gồm 2-bromo-6-(1-(1-

etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-isopropoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin (*Chất trung gian 4*, 110 mg, 0,278 mmol), *tert*-butyl (3*R*,4*S*)-4-amino-3-metylpiperidin-1-carboxylat (59,6 mg, 0,278 mmol), metansulfonato[2-(di-1-adamantylphosphino)-3,6-dimetoxy-2',4',6'-tri-*i*-propyl-1,1'-biphenyl](2'-amino-1,1'-biphenyl-2-yl)paladi(II) (56,3 mg, 0,056 mmol), và natri *tert*-butoxit (53,5 mg, 0,557 mmol) trong 1,4-dioxan (1,39 mL) bằng nitơ và khuấy ở 110°C trong 30 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng CH_2Cl_2. Làm khô các pha hữu cơ được gộp lại trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột nhanh (SiO_2, EtOAc/các hexan). LC-MS theo tính toán cho $C_{26}H_{41}N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 529,3; tìm được 529,3.

Bước 2: N-((3R,4S)-1-(Etylsulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-5-isopropoxy-6-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-amin

Thêm dung dịch HCl 4M trong 1,4-dioxan (696 µL, 2,78 mmol) vào hỗn hợp gồm *tert*-butyl (3*R*,4*S*)-4-((6-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-isopropoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-yl)amino)-3-metylpiperidin-1-carboxylat (*Bước 1*) trong MeOH (1,39 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không, và thêm *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (97 µL, 0,557 mmol) sau đó là bổ sung từng giọt etansulfonyl clorua (35,8 mg, 0,278 mmol) vào hỗn hợp gồm phần cặn thô trong CH_3CN (1,16 mL) và H_2O (232 µL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và axetonitril và tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Sunfire C18, rửa giải bằng gradien của axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng là 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{19}H_{29}N_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 449,2; tìm được 449,2.

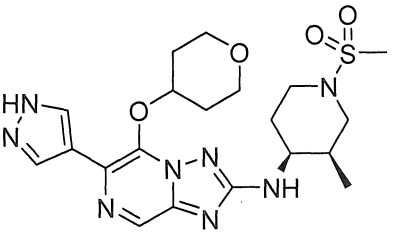
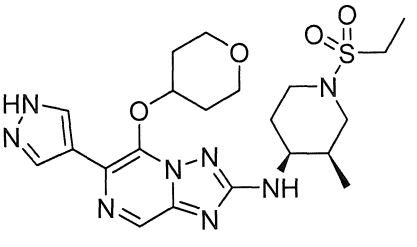
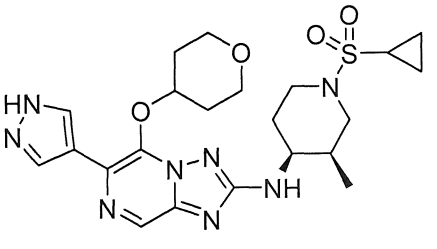
Ví dụ 89. *N*-((3*R*,4*S*)-1-(Xyclopropylsulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-5-isopropoxy-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin

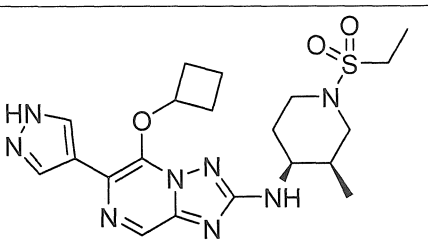
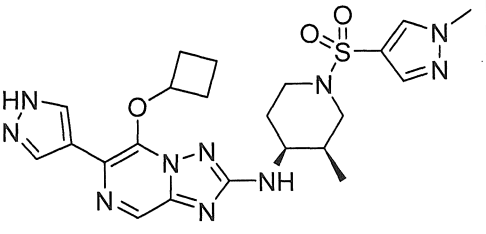
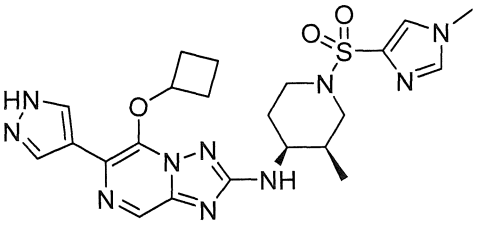
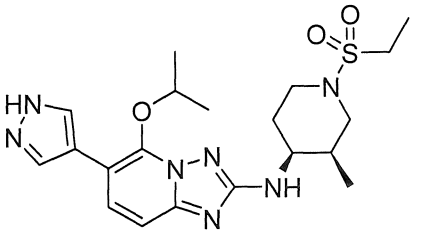


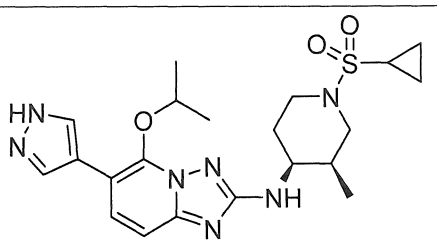
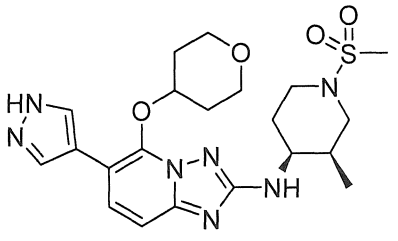
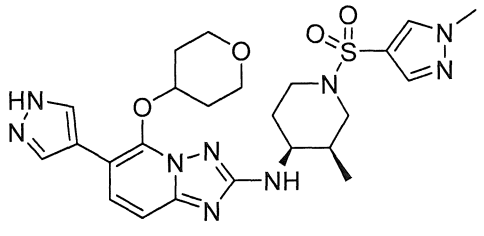
Hợp chất này được điều chế theo các quy trình được mô tả trong *Ví dụ 88*, với xyclopropansulfonyl clorua thay thế cho etansulfonyl clorua trong bước *2*. LC-MS theo

tính toán cho $C_{20}H_{29}N_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 461,2; tìm được 461,1.

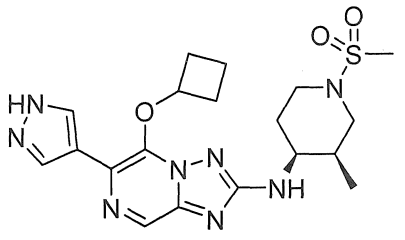
Bảng 5. Các hợp chất trong Bảng 5 được điều chế theo các quy trình tổng hợp chuẩn nêu trong Ví dụ 88 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ	**Tên gọi**	**Cấu trúc**	**Dữ liệu phân tích**
90	*N*-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-5-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)oxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin		LC-MS tìm được 477,3
91	*N*-((3*R*,4*S*)-1-(Etylsulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-5-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)oxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin		LC-MS tìm được 491,2
92	*N*-((3*R*,4*S*)-1-(Xyclopropylsulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-5-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)oxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin		LC-MS tìm được 503,2

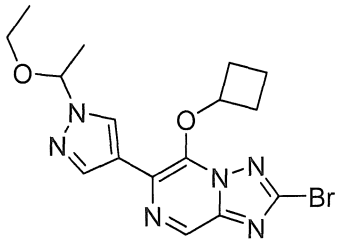
93	5-Xyclobutoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-1-(etylsulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin		LC-MS tìm được 461,1
94	5-Xyclobutoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)sulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin		LC-MS tìm được 513,1
95	5-Xyclobutoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-((1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)sulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin		LC-MS tìm được 513,2
96	*N*-((3*R*,4*S*)-1-(Etylsulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-5-isopropoxy-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-		LC-MS tìm được 448,1

	a]pyridin-2-amin		
97	*N*-((3*R*,4*S*)-1-(Xyclopropylsulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-5-isopropoxy-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin		LC-MS tìm được 460,1
98	*N*-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-5-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)oxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin		LC-MS tìm được 476,2
99	*N*-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)sulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-5-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)oxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin		LC-MS tìm được 542,3

Ví dụ 100. 5-Xyclobutoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin



Bước 1: 2-Bromo-5-xyclobutoxy-6-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin



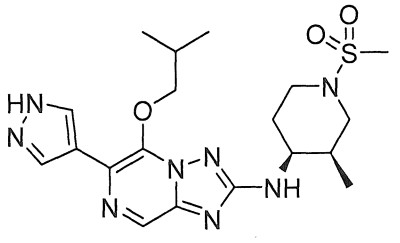
Trong lọ có que khuấy được làm khô trong lò, thêm từng phần nhỏ NaH (24,0 mg, 1,00 mmol) vào hỗn hợp gồm xyclobutanol (72,1 mg, 1,00 mmol) trong 1,4-dioxan (2,00 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Thêm 2-bromo-5-clo-6-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin (*Chất trung gian 6*, 371,6 mg, 1,00 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi chiếu xạ hỗn hợp này trong bình phản ứng vi sóng ở 150°C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột nhanh (20 g SiO_2, EtOAc/các hexan). LC-MS theo tính toán cho $C_{16}H_{20}BrN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 407,1; tìm được 407,1.

Bước 2: 5-Xyclobutoxy-N-((3R,4S)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-amin

Trong lọ có que khuấy được làm khô trong lò, sục hỗn hợp gồm 2-bromo-5-xyclobutoxy-6-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin (*Bước 1*), (3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin (*Chất trung gian 3*, 192 mg, 1,00 mmol), metansulfonato[2-(di-1-adamantylphosphino)-3,6-dimetoxy-2',4',6'-tri-*i*-propyl-1,1'-biphenyl](2'-amino-1,1'-biphenyl-2-yl)paladi(II) (202 mg, 0,200 mmol), và natri *tert*-butoxit (192 mg, 2,00 mmol) trong 1,4-dioxan (5,00 mL) bằng nitơ và khuấy ở 110°C trong 30 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH (5 mL) và lọc qua hộp chứa thiol trên nền SiliaPrep SPE silica (2 g). Thêm dung dịch HCl 4M trong dioxan (2,5 mL, 10,0 mmol) vào dịch lọc và khuấy hỗn hợp phản ứng

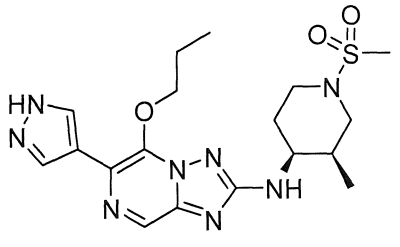
ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước, lọc, và tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Sunfire C18, rửa giải bằng gradien của axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng là 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{19}H_{27}N_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 447,2; tìm được 447,2.

Ví dụ 101. 5-Isobutoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin



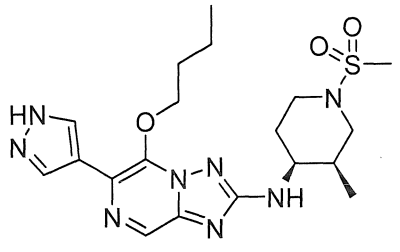
Hợp chất này được điều chế theo các quy trình được mô tả trong *Ví dụ 100*, với 2-metylpropan-1-ol thay thế cho xyclobutanol trong bước *1*. LC-MS theo tính toán cho $C_{19}H_{29}N_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 449,2; tìm được 449,1.

Ví dụ 102. *N*-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-propoxy-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin



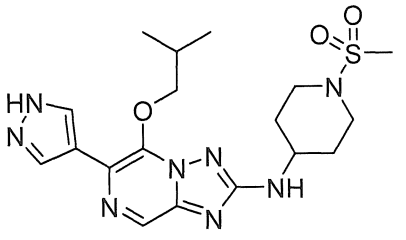
Hợp chất này được điều chế theo các quy trình được mô tả trong *Ví dụ 100*, có propan-1-ol thay thế cho xyclobutanol trong bước *1*. LC-MS theo tính toán cho $C_{18}H_{27}N_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 435,2; tìm được 435,2.

Ví dụ 103. 5-Butoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin



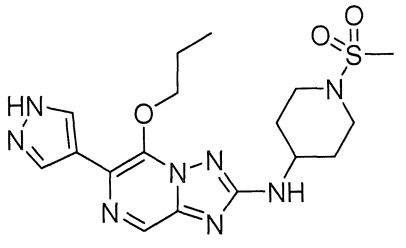
Hợp chất này được điều chế theo các quy trình được mô tả trong *Ví dụ 100*, có butan-1-ol thay thế cho xyclobutanol trong bước *1*. LC-MS theo tính toán cho $C_{19}H_{29}N_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 449,2; tìm được 449,2.

Ví dụ 104. 5-Isobutoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin



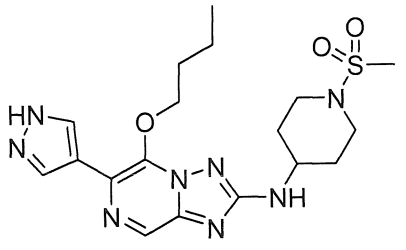
Hợp chất này được điều chế theo các quy trình được mô tả trong *Ví dụ 100*, với 2-metylpropan-1-ol thay thế cho xyclobutanol trong bước *1* và 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin thay thế cho (3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin trong bước *2*. LC-MS theo tính toán cho $C_{18}H_{27}N_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 435,2; tìm được 435,2.

Ví dụ 105. *N*-(1-(Metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-propoxy-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin



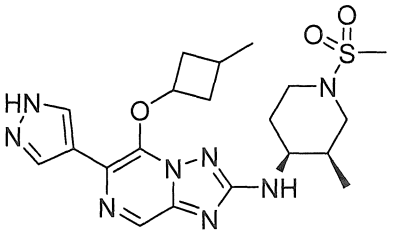
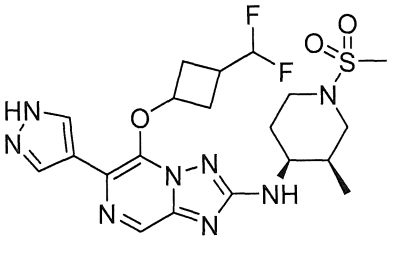
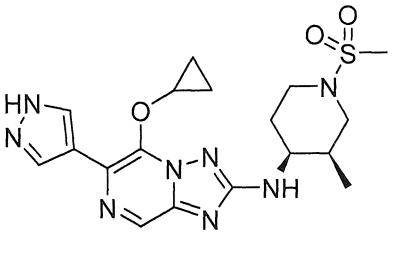
Hợp chất này được điều chế theo các quy trình được mô tả trong *Ví dụ 100*, có propan-1-ol thay thế cho xyclobutanol trong bước *1* và 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin thay thế cho (3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin trong bước *2*. LC-MS theo tính toán cho $C_{17}H_{25}N_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 421,2; tìm được 421,2.

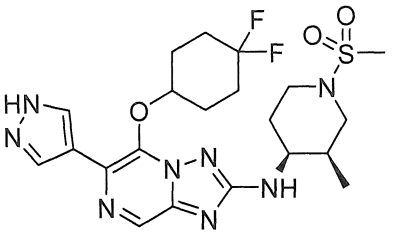
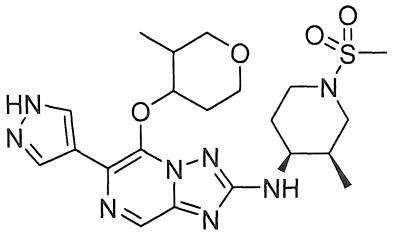
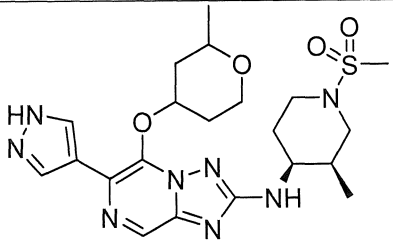
Ví dụ 106. 5-Butoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin

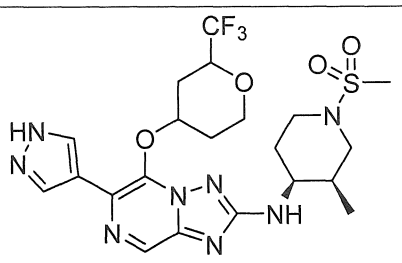
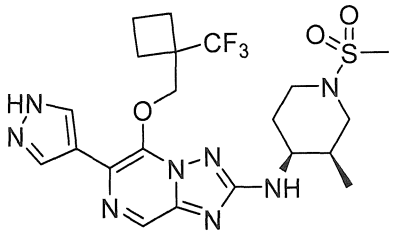
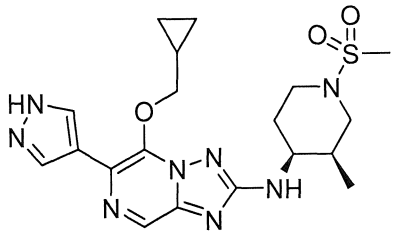


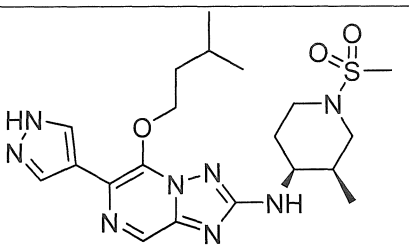
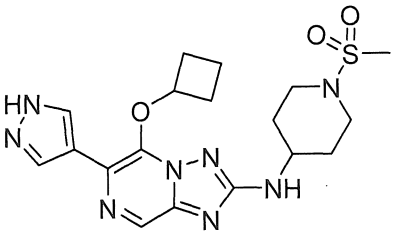
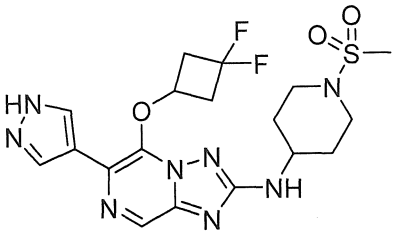
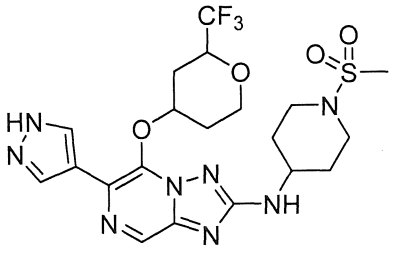
Hợp chất này được điều chế theo các quy trình được mô tả trong *Ví dụ 100*, có butan-1-ol thay thế cho xyclobutanol trong bước *1* và 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin thay thế cho (3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin trong bước *2*. LC-MS theo tính toán cho $C_{18}H_{27}N_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 435,2; tìm được 435,2.

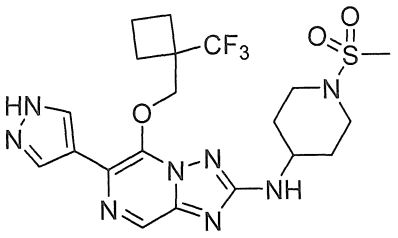
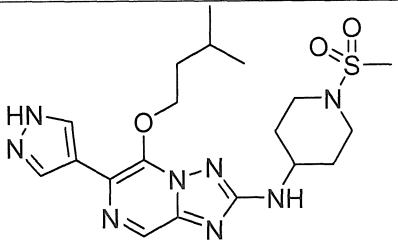
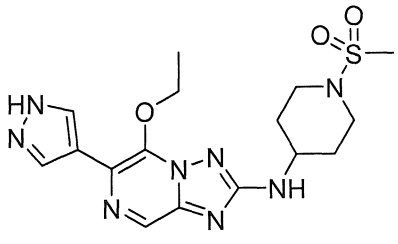
Bảng 6. Các hợp chất trong Bảng 6 được điều chế theo các quy trình tổng hợp chuẩn nêu trong Ví dụ 100 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ	**Tên gọi**	**Cấu trúc**	**Dữ liệu phân tích**
107	*N*-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-(3-metylxyclobutoxy)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin		LC-MS tìm được 461,3
108	5-(3-(Diflometyl)xyclobutoxy)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin		LC-MS tìm được 497,2
109	5-Xyclopropoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-		LC-MS tìm được 433,1

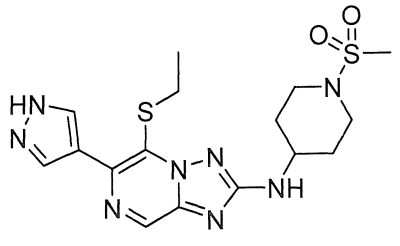
	a]pyrazin-2-amin		
110	5-((4,4-Difloxyclohexyl)oxy)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin		LC-MS tìm được 511,2
111	*N*-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-((3-metyltetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)oxy)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin		LC-MS tìm được 491,2
112	*N*-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-((2-metyltetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)oxy)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin		LC-MS tìm được 491,2

113	*N*-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-5-((2-(triflometyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)oxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin		LC-MS tìm được 545,3
114	*N*-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-5-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metoxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin		LC-MS tìm được 529,2
115	5-(Xyclopropylmetoxy)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin		LC-MS tìm được 447,3

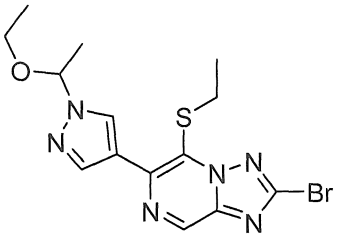
116	5-(Isopentyloxy)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin		LC-MS tìm được 463,2
117	5-Xyclobutoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin		LC-MS tìm được 433,3
118	5-(3,3-Difloxyclobutoxy)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin		LC-MS tìm được 469,2
119	*N*-(1-(Metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-5-((2-(triflometyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)oxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin		LC-MS tìm được 531,3

120	*N*-(1-(Metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-5-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metoxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin		LC-MS tìm được 515,2
121	5-(Isopentyloxy)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin		LC-MS tìm được 449,2
122	5-Etoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin		LC-MS tìm được 407,2

Ví dụ 123. 5-(Etylthio)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin



Bước 1: 2-Bromo-6-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(etylthio)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin

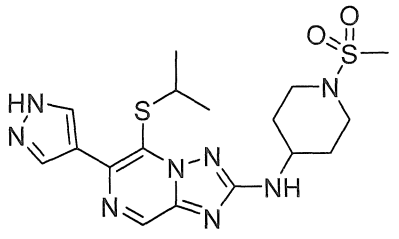


Trong lọ vi sóng có que khuấy được làm khô trong lò, thêm từng phần nhỏ NaH (6,0 mg, 0,25 mmol) vào hỗn hợp gồm etanthiol (15,5 mg, 0,250 mmol) trong 1,4-dioxan (0,50 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Thêm 2-bromo-5-clo-6-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin (*Chất trung gian 6*, 92,9 mg, 0,250 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi chiếu xạ hỗn hợp này trong bình phản ứng vi sóng ở 150°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp này và tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột nhanh (SiO_2, EtOAc/các hexan). LC-MS theo tính toán cho $C_{14}H_{18}BrN_6OS$ $(M+H)^+$: m/z = 397,0; tìm được 397,1.

Bước 2: 5-(Etylthio)-N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-amin

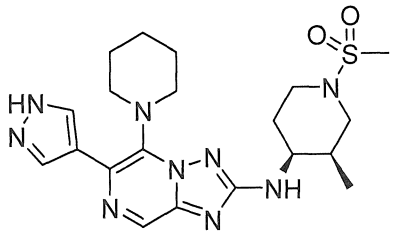
Trong lọ có que khuấy được làm khô trong lò, sục hỗn hợp gồm 2-bromo-6-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(etylthio)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin (*Bước 1*), 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin (44,6 mg, 0,250 mmol), metansulfonato[2-(di-1-adamantylphosphino)-3,6-dimetoxy-2',4',6'-tri-*i*-propyl-1,1'-biphenyl](2'-amino-1,1'-biphenyl-2-yl)paladi(II) (50,5 mg, 0,050 mmol), và natri *tert*-butoxit (24,0 mg, 0,250 mmol) trong 1,4-dioxan (1,25 mL) bằng nitơ và khuấy ở 110°C trong 30 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH (1,25 mL) và lọc qua hộp chứa thiol trên nền SiliaPrep SPE silica (500 mg). Thêm dung dịch HCl 4M trong 1,4-dioxan (625 µL, 2,50 mmol) vào dịch lọc và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước, lọc, và tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Sunfire C18, rửa giải bằng gradien của axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng là 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{16}H_{23}N_8O_2S_2$ $(M+H)^+$: m/z = 423,1; tìm được 423,1.

Ví dụ 124. 5-(Isopropylthio)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin

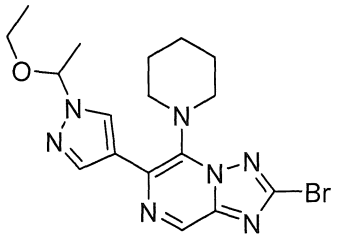


Hợp chất này được điều chế theo các quy trình được mô tả trong *Ví dụ 123*, có propan-2-thiol thay thế cho etanthiol trong bước *1*. LC-MS theo tính toán cho $C_{17}H_{25}N_8O_2S_2$ $(M+H)^+$: m/z = 437,2; tìm được 437,1.

Ví dụ 125. *N*-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-(piperidin-1-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin



Bước 1: 2-Bromo-6-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin

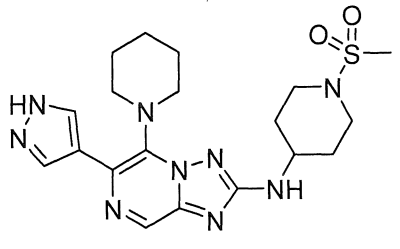


Thêm piperidin (85,0 mg, 1,00 mmol), *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (0,35 mL, 2,0 mmol), và CsF (152 mg, 1,00 mmol) vào hỗn hợp gồm 2-bromo-5-clo-6-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin (*Chất trung gian 6*, 371,6 mg, 1,00 mmol) trong DMSO (2,0 mL) và sục hỗn hợp phản ứng bằng khí nitơ và chiếu xạ trong bình phản ứng vi sóng ở 150°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng CH_2Cl_2. Làm khô các pha hữu cơ được gộp lại trên $MgSO_4$, cô, và tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột nhanh (20 g SiO_2, EtOAc/các hexan). LC-MS theo tính toán cho $C_{17}H_{23}BrN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 420,1; tìm được 420,2.

Bước 2: N-((3R,4S)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-(piperidin-1-yl)-6-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-amin

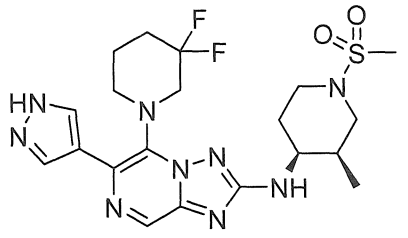
Trong lọ có que khuấy được làm khô trong lò, sục hỗn hợp gồm 2-bromo-6-(1-(1-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin (*Bước 1*), (3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin (*Chất trung gian 3*, 192 mg, 1,00 mmol), metansulfonato[2-(di-1-adamantylphosphino)-3,6-dimetoxy-2',4',6'-tri-*i*-propyl-1,1'-biphenyl](2'-amino-1,1'-biphenyl-2-yl)paladi(II) (202 mg, 0,200 mmol), và natri *tert*-butoxit (192 mg, 2,00 mmol) trong 1,4-dioxan (5,0 mL) bằng nitơ và khuấy ở 110°C trong 30 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH (5 mL) và lọc qua khay chứa thiol trên nền SiliaPrep SPE silica (2 g). Thêm dung dịch HCl 4M trong 1,4-dioxan (2,5 mL, 10,0 mmol) vào dịch lọc và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước, lọc, và tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Sunfire C18, rửa giải bằng gradien của axetonitril/nước chứa TFA 0,1%, ở tốc độ dòng là 60 mL/phút) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA của nó. LC-MS theo tính toán cho $C_{20}H_{30}N_9O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 460,2; tìm được 460,2. ^1H NMR (muối TFA, 600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,01 – 3,94 (m, 1H), 3,35 – 3,20 (m, 5H), 3,20 – 3,08 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,25 – 2,18 (m, 1H), 1,90 – 1,76 (m, 2H), 1,76 – 1,69 (m, 4H), 1,67 – 1,58 (m, 2H), 0,92 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Ví dụ 126. *N*-(1-(Metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-(piperidin-1-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin



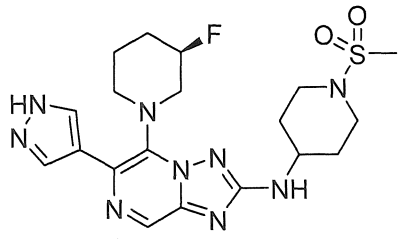
Hợp chất này được điều chế theo các quy trình được mô tả trong *Ví dụ 125*, với 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin thay thế cho (3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-in *Bước 2*. LC-MS theo tính toán cho $C_{19}H_{28}N_9O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 446,2; tìm được 446,2.

Ví dụ 127. 5-(3,3-Diflopiperidin-1-yl)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin



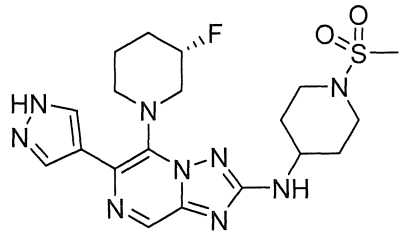
Hợp chất này được điều chế theo các quy trình được mô tả trong *Ví dụ 125*, với 3,3-diflopiperidin hydroclorua thay thế cho piperidin trong bước *1*. LC-MS theo tính toán cho $C_{20}H_{28}F_2N_9O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 496,2; tìm được 496,3.

Ví dụ 128. (*R*)-5-(3-Flopiperidin-1-yl)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin



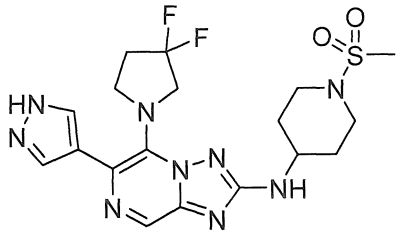
Hợp chất này được điều chế theo các quy trình được mô tả trong *Ví dụ 125*, với (*R*)-3-flopiperidin hydroclorua thay thế cho piperidin trong bước *1* và 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin thay thế cho (3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin trong bước *2*. LC-MS theo tính toán cho $C_{19}H_{27}FN_9O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 464,2; tìm được 464,1.

Ví dụ 129. (*S*)-5-(3-Flopiperidin-1-yl)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin



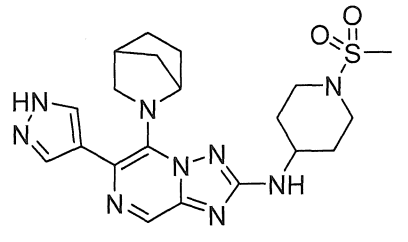
Hợp chất này được điều chế theo các quy trình được mô tả trong *Ví dụ 125*, với (*S*)-3-flopiperidin hydroclorua thay thế cho piperidin trong bước *1* và 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin thay thế cho (3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin trong bước *2*. LC-MS theo tính toán cho $C_{19}H_{27}FN_9O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 464,2; tìm được 464,1.

Ví dụ 130. 5-(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin



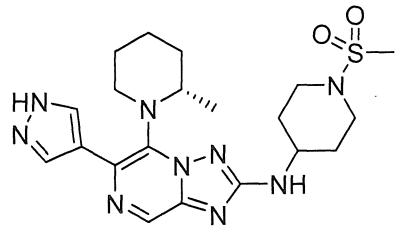
Hợp chất này được điều chế theo các quy trình được mô tả trong *Ví dụ 125*, với 3,3-diflopyrolidin thay thế cho piperidin trong bước *1* và 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin thay thế cho (3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin trong bước *2*. LC-MS theo tính toán cho $C_{18}H_{24}F_2N_9O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 468,2; tìm được 468,3.

Ví dụ 131. 5-(2-Azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình được mô tả trong *Ví dụ 125*, với 2-azabixyclo[2.2.1]heptan hydroclorua thay thế cho piperidin trong bước *1* và 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin thay thế cho (3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin trong bước *2*. LC-MS theo tính toán cho $C_{20}H_{28}N_9O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 458,2; tìm được 458,1.

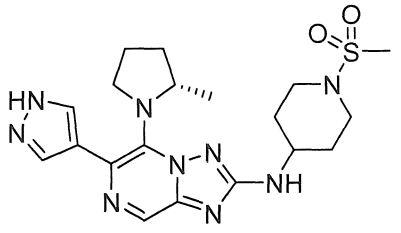
Ví dụ 132. (*S*)-5-(2-Metylpiperidin-1-yl)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình được mô tả trong *Ví dụ 125*, với (*S*)-2-metylpiperidin thay thế cho piperidin trong bước *1* và 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin

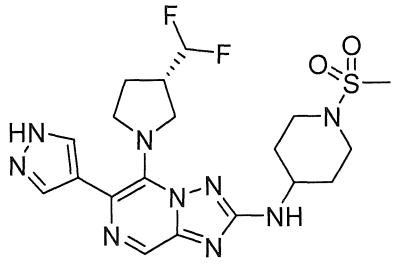
thay thế cho (3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin trong bước *2*. LC-MS theo tính toán cho $C_{20}H_{30}N_9O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 460,2; tìm được 460,2.

Ví dụ 133. (*S*)-5-(2-Metylpyrolidin-1-yl)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin



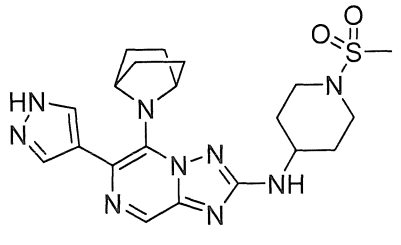
Hợp chất này được điều chế theo các quy trình được mô tả trong *Ví dụ 125*, với (*S*)-2-metylpyrolidin thay thế cho piperidin trong bước *1* và 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin thay thế cho (3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin trong bước *2*. LC-MS theo tính toán cho $C_{19}H_{28}N_9O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 446,2; tìm được 446,1.

Ví dụ 134. (*S*)-5-(3-(Diflometyl)pyrolidin-1-yl)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin



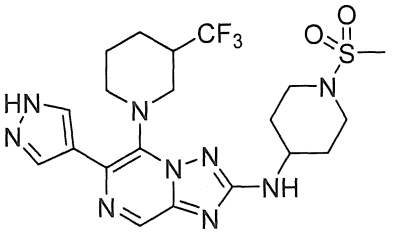
Hợp chất này được điều chế theo các quy trình được mô tả trong *Ví dụ 125*, với (*S*)-3-(diflometyl)pyrolidin hydroclorua thay thế cho piperidin trong bước *1* và 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin thay thế cho (3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin trong bước *2*. LC-MS theo tính toán cho $C_{19}H_{26}F_2N_9O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 482,2; tìm được 482,3.

Ví dụ 135. 5-(7-Azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin



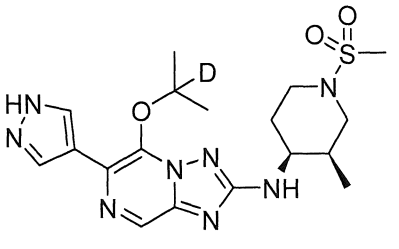
Hợp chất này được điều chế theo các quy trình được mô tả trong *Ví dụ 125*, với 7-azabixyclo[2.2.1]heptan hydroclorua thay thế cho piperidin trong bước *1* và 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin thay thế cho (3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin trong bước *2*. LC-MS theo tính toán cho $C_{20}H_{28}N_9O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 458,2; tìm được 458,3.

Ví dụ 136. *N*-(1-(Metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(3-(triflometyl)piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin



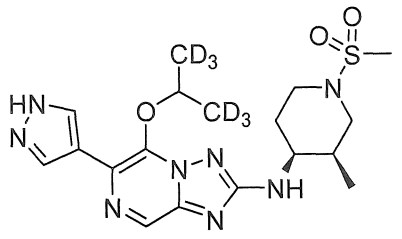
Hợp chất này được điều chế theo các quy trình được mô tả trong *Ví dụ 125*, với 3-(triflometyl)piperidin thay thế cho piperidin trong bước *1* và 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin thay thế cho (3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin trong bước *2*. LC-MS theo tính toán cho $C_{20}H_{27}F_3N_9O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 514,2; tìm được 514,2.

Ví dụ 137. *N*-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-((propan-2-yl-2-*d*)oxy)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin



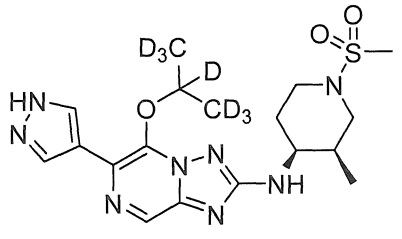
Hợp chất này được điều chế theo các quy trình được mô tả trong *Ví dụ 100*, có propan-2-*d*-2-ol thay thế cho xyclobutanol trong bước *1*. LC-MS theo tính toán cho $C_{18}H_{26}DN_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 436,2; tìm được 436,3.

Ví dụ 138. *N*-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-((propan-2-yl-1,1,1,3,3,3-d_6)oxy)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin



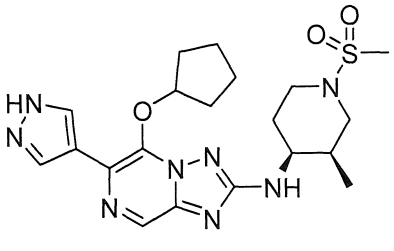
Hợp chất này được điều chế theo các quy trình được mô tả trong *Ví dụ 100*, có propan-1,1,1,3,3,3-d_6-2-ol thay thế cho xyclobutanol trong bước *1*. LC-MS theo tính toán cho $C_{18}H_{21}D_6N_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 441,2; tìm được 441,4.

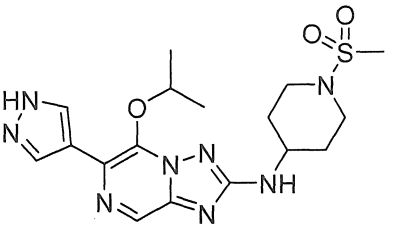
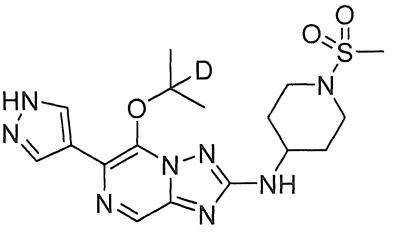
Ví dụ 139. *N*-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-((propan-2-yl-d_7)oxy)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình được mô tả trong *Ví dụ 100*, có propan-d_7-2-ol thay thế cho xyclobutanol trong bước *1*. LC-MS theo tính toán cho $C_{18}H_{20}D_7N_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 442,2; tìm được 442,3.

Bảng 7. Các hợp chất trong Bảng 7 được điều chế theo các quy trình tổng hợp chuẩn nêu trong Ví dụ 100 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ	**Tên gọi**	**Cấu trúc**	**Dữ liệu phân tích**
140	5-(Xyclopentyloxy)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin		LC-MS tìm được 461,1

141	5-Isopropoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin		LC-MS tìm được 421,2
142	*N*-(1-(Metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-((propan-2-yl-2-d)oxy)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin		LC-MS tìm được 422,3

Ví dụ A. Các thử nghiệm về hoạt tính của enzym CDK2/Xyclin E1 HTRF

Các thử nghiệm về hoạt tính của enzym CDK2/Xyclin E1 sử dụng CDK2 có chiều dài đầy đủ của người được đồng biểu hiện dưới dạng protein được gắn thẻ GST ở đầu tận cùng N với FLAG-Xyclin E1 trong hệ thống biểu hiện baculovirut (Số sản phẩm của Carna 04-165). Các thử nghiệm được tiến hành trong các đĩa polystyren 384 giếng màu trắng với thể tích phản ứng cuối cùng là 8 µL. CDK2/Xyclin E1 (0,25 nM) được ủ với các hợp chất của các ví dụ (40 nL được pha loãng theo dãy trong DMSO) với sự có mặt của ATP (50 µM hoặc 1 mM) và peptit protein liên kết eIF4E 1 gắn nhãn U*Light*™ 50 nM (THR37/46) (PerkinElmer) trong chất đệm thử nghiệm (chứa HEPES pH=7,5 50 mM, EGTA 1 mM, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 2 mM, BSA 0,05mg/mL và Tween 20 0,01%) trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dừng các phản ứng bằng cách bổ sung EDTA và kháng thể kháng phospho-4E-BP1 gắn nhãn Europi (PerkinElmer), để có nồng độ cuối cùng tương ứng là 15 mM và 1,5 nM. Tín hiệu HTRF được đọc sau 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng trên đầu đọc đĩa PHERAstar FS (BMG Labtech). Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm IDBS XLFit và GraphPad Prism 5.0 sử dụng đường cong đáp ứng liều lượng ba hoặc bốn tham số để xác định IC_{50} cho từng hợp chất. Dữ liệu IC_{50} như được đo cho các hợp chất của các Ví dụ ở ATP 1 mM trong thử nghiệm của Ví dụ A được trình bày trong Bảng 8.

Bảng 8

Ví dụ	IC_{50} (nM)
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	+

24	+
25	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
37	+
38	+
39	+
40	+
41	+
42	+
43	+
44	+
45	+
46	+
47	+
48	+

49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+
55	+
56	+
57	+
58	+
59	+
60	+
61	+
62	+
63	+
64	+
65	+
66	+
67	+
68	+
69	+
70	+
71	+
72	+
73	+

74	+
75	+
76	+
77	+
78	+
79	+
80	+
81	+
82	+
83	+
84	+
85	+
86	+
87	+
88	+
89	+
90	+
91	+
92	+
93	+
94	+
95	+
96	+
97	+
98	+

99	+
100	+
101	+
102	+
103	+
104	+
105	+
106	+
107	+
108	+
109	+
110	+
111	+
112	+
113	+
114	+
115	+
116	+
117	+
118	+
119	+
120	+
121	+
122	+
123	+

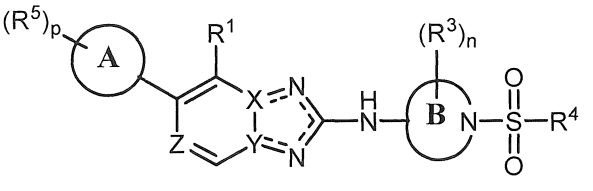
124	+
125	+
126	+
127	+
128	+
129	+
130	+
131	+
132	+
133	+
134	+
135	+
136	+
137	+
138	+
139	+
140	+
141	+
142	+

+ đề cập đến ≤ 20 nM

Các sửa đổi khác nhau của sáng chế, ngoài những sửa đổi được mô tả ở đây, sẽ là hiển nhiên đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này từ phần mô tả ở trên. Những sửa đổi như vậy cũng được dự tính là nằm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo. Mỗi tài liệu tham khảo, bao gồm tất cả Bằng độc quyền sáng chế, đơn đăng ký sáng chế và công bố, được trích dẫn trong đơn này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



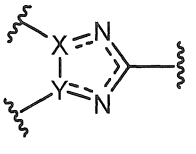
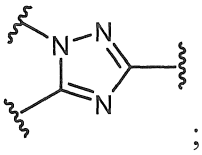
(I)

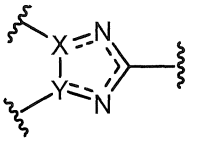
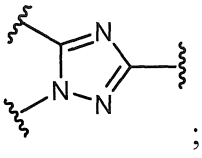
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

n bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4;

p bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4;

---- là liên kết đơn hoặc đôi;

X là N, Y là C, và vòng  là  ; hoặc

X là C, Y là N, và vòng  là  ;

Z là CR^2 hoặc N;

gốc vòng A là heteroaryl có 5-10 cạnh;

gốc vòng B là heteroxycloalkyl đơn vòng có 4-7 cạnh, trong đó gốc vòng B được gắn vào nhóm -NH- của công thức (I) tại thành phần vòng của vòng bão hòa hoặc bão hòa một phần của heteroxycloalkyl đơn vòng có 4-7 cạnh này;

R^1 độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a1}, SR^{a1}, $NHOR^{a1}$, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)NR^{c1}(OR^{a1})$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$,

$NR^{c1}C(=NR^{e1})R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $OS(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $OS(O)_2R^{b1}$, $S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, SF_5, $P(O)R^{f1}R^{g1}$, $OP(O)(OR^{h1})(OR^{i1})$, $P(O)(OR^{h1})(OR^{i1})$, và $BR^{j1}R^{k1}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

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

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

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

mỗi nhóm R^{e1} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{f1} và R^{g1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{h1} và R^{i1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{j1} và R^{k1} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc nhóm R^{j1} và R^{k1} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử B, cùng với nguyên tử B mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{1A} độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a11}, SR^{a11}, $NHOR^{a11}$, $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)NR^{c11}(OR^{a11})$, $C(O)OR^{a11}$, $OC(O)R^{b11}$, $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(=NR^{e11})R^{b11}$, $C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(=NR^{e11})R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}S(O)R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)(=NR^{e11})R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)R^{b11}$, $S(O)NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$, $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $OS(O)(=NR^{e11})R^{b11}$, $OS(O)_2R^{b11}$, $S(O)(=NR^{e11})R^{b11}$, SF_5, $P(O)R^{f11}R^{g11}$, $OP(O)(OR^{h11})(OR^{i11})$, $P(O)(OR^{h11})(OR^{i11})$, và $BR^{j11}R^{k11}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a11}, R^{c11}, và R^{d11} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4}

alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1B} được chọn độc lập;

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

mỗi nhóm R^{b11} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e11} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{f11} và R^{g11} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{h11} và R^{i11} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{j11} và R^{k11} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc nhóm R^{j11} và R^{k11} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử B, cùng với nguyên tử B mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{1B} độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a12}, SR^{a12}, $NHOR^{a12}$, $C(O)R^{b12}$, $C(O)NR^{c12}R^{d12}$, $C(O)NR^{c12}(OR^{a12})$, $C(O)OR^{a12}$, $OC(O)R^{b12}$, $OC(O)NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}C(O)R^{b12}$, $NR^{c12}C(O)OR^{a12}$, $NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$, $C(=NR^{e12})R^{b12}$, $C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}C(=NR^{e12})R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}S(O)R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)(=NR^{e12})R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$, $S(O)R^{b12}$, $S(O)NR^{c12}R^{d12}$, $S(O)_2R^{b12}$, $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$, $OS(O)(=NR^{e12})R^{b12}$, $OS(O)_2R^{b12}$, $S(O)(=NR^{e12})R^{b12}$, SF_5, $P(O)R^{f12}R^{g12}$, $OP(O)(OR^{h12})(OR^{i12})$, $P(O)(OR^{h12})(OR^{i12})$, và $BR^{j12}R^{k12}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^G được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a12}, R^{c12}, và R^{d12} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^G được chọn độc lập;

hoặc, nhóm R^{c12} và R^{d12} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^G được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b12} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế

R^G được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e12} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{f12} và R^{g12} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{h12} và R^{i12} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{j12} và R^{k12} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc nhóm R^{j12} và R^{k12} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử B, cùng với nguyên tử B mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

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

mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, OH, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, di(C_{1-3} alkyl)amino, xyano-C_{1-4} alkyl, HO-C_{1-4} alkyl, C_{1-3} alkoxy-C_{1-4} alkyl, và C_{3-4} xycloalkyl;

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

mỗi nhóm R^{4A} độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a41}, SR^{a41}, $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)NR^{c41}(OR^{a41})$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(=NR^{e41})R^{b41}$, $C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(=NR^{e41})R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)(=NR^{e41})R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)R^{b41}$, $S(O)NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $OS(O)(=NR^{e41})R^{b41}$, $OS(O)_2R^{b41}$, $S(O)(=NR^{e41})R^{b41}$, SF_5, $P(O)R^{f41}R^{g41}$, $OP(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$, $P(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$, và $BR^{j41}R^{k41}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a41}, R^{c41}, và R^{d41} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

hoặc, nhóm R^{c41} và R^{d41} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b41} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e41} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{f41} và R^{g41} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{h41} và R^{i41} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{j41} và R^{k41} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc nhóm R^{j41} và R^{k41} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử B, cùng với nguyên tử B mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{4B} độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-

7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a42}, SR^{a42}, $NHOR^{a42}$, $C(O)R^{b42}$, $C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $C(O)NR^{c42}(OR^{a42})$, $C(O)OR^{a42}$, $OC(O)R^{b42}$, $OC(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(O)R^{b42}$, $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$, $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $C(=NR^{e42})R^{b42}$, $C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(=NR^{e42})R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}S(O)R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)(=NR^{e42})R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, $S(O)R^{b42}$, $S(O)NR^{c42}R^{d42}$, $S(O)_2R^{b42}$, $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, $OS(O)(=NR^{e42})R^{b42}$, $OS(O)_2R^{b42}$, $S(O)(=NR^{e42})R^{b42}$, SF_5, $P(O)R^{f42}R^{g42}$, $OP(O)(OR^{h42})(OR^{i42})$, $P(O)(OR^{h42})(OR^{i42})$, và $BR^{j42}R^{k42}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{4C} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a42}, R^{c42}, và R^{d42} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{4C} được chọn độc lập;

hoặc, nhóm R^{c42} và R^{d42} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{4C} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b42} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{4C} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e42} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl,

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

mỗi nhóm R^{f42} và R^{g42} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{h42} và R^{i42} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{j42} và R^{k42} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc nhóm R^{j42} và R^{k42} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử B, cùng với nguyên tử B mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{4C} độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a43}, SR^{a43}, $NHOR^{a43}$, $C(O)R^{b43}$, $C(O)NR^{c43}R^{d43}$, $C(O)NR^{c43}(OR^{a43})$, $C(O)OR^{a43}$, $OC(O)R^{b43}$, $OC(O)NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}C(O)R^{b43}$, $NR^{c43}C(O)OR^{a43}$, $NR^{c43}C(O)NR^{c43}R^{d43}$, $C(=NR^{e43})R^{b43}$, $C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}C(=NR^{e43})R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}S(O)R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)_2R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)(=NR^{e43})R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$, $S(O)R^{b43}$, $S(O)NR^{c43}R^{d43}$, $S(O)_2R^{b43}$, $S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$, $OS(O)(=NR^{e43})R^{b43}$, $OS(O)_2R^{b43}$, $S(O)(=NR^{e43})R^{b43}$, SF_5, $P(O)R^{f43}R^{g43}$, $OP(O)(OR^{h43})(OR^{i43})$, $P(O)(OR^{h43})(OR^{i43})$, và $BR^{j43}R^{k43}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^G được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a43}, R^{c43}, và R^{d43} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có

5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^G được chọn độc lập;

hoặc, nhóm R^{c43} và R^{d43} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^G được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b43} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^G được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e43} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{f43} và R^{g43} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{h43} và R^{i43} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{j43} và R^{k43} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc nhóm R^{j43} và R^{k43} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử B, cùng với nguyên tử B mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được

thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ H, D, halo, NO_2, CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)NR^{c5}(OR^{a5})$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $OS(O)_2R^{b5}$, $S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, SF_5, $P(O)R^{f5}R^{g5}$, $OP(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$, $P(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$, và $BR^{j5}R^{k5}$; trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập;

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

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

mỗi nhóm R^{b5} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-

10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e5} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{f5} và R^{g5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{h5} và R^{i5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{j5} và R^{k5} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

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

mỗi nhóm R^{5A} độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a51}, SR^{a51}, $NHOR^{a51}$, $C(O)R^{b51}$, $C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(O)NR^{c51}(OR^{a51})$, $C(O)OR^{a51}$, $OC(O)R^{b51}$, $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(O)R^{b51}$, $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$, $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(=NR^{e51})R^{b51}$, $C(=NR^{e51})NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(=NR^{e51})NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(=NR^{e51})R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}S(O)R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)(=NR^{e51})R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)R^{b51}$, $S(O)NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)_2R^{b51}$, $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $OS(O)(=NR^{e51})R^{b51}$, $OS(O)_2R^{b51}$, $S(O)(=NR^{e51})R^{b51}$, SF_5, $P(O)R^{f51}R^{g51}$, $OP(O)(OR^{h51})(OR^{i51})$, $P(O)(OR^{h51})(OR^{i51})$, và $BR^{j51}R^{k51}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6}

alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a51}, R^{c51}, và R^{d51} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5B} được chọn độc lập;

hoặc, nhóm R^{c51} và R^{d51} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, mà tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b51} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e51} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{f51} và R^{g51} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{h51} và R^{i51} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, aryl có 6-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{j51} và R^{k51} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc nhóm R^{j51} và R^{k51} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử B, cùng với nguyên tử B mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{5B} độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a52}, SR^{a52}, $NHOR^{a52}$, $C(O)R^{b52}$, $C(O)NR^{c52}R^{d52}$, $C(O)NR^{c52}(OR^{a52})$, $C(O)OR^{a52}$, $OC(O)R^{b52}$, $OC(O)NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}C(O)R^{b52}$, $NR^{c52}C(O)OR^{a52}$, $NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}$, $C(=NR^{e52})R^{b52}$, $C(=NR^{e52})NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}C(=NR^{e52})NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}C(=NR^{e52})R^{b52}$, $NR^{c52}S(O)NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}S(O)R^{b52}$, $NR^{c52}S(O)_2R^{b52}$, $NR^{c52}S(O)(=NR^{e52})R^{b52}$, $NR^{c52}S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$, $S(O)R^{b52}$, $S(O)NR^{c52}R^{d52}$, $S(O)_2R^{b52}$, $S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$, $OS(O)(=NR^{e52})R^{b52}$, $OS(O)_2R^{b52}$, $S(O)(=NR^{e52})R^{b52}$, SF_5, $P(O)R^{f52}R^{g52}$, $OP(O)(OR^{h52})(OR^{i52})$, $P(O)(OR^{h52})(OR^{i52})$, và $BR^{j52}R^{k52}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5C} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a52}, R^{c52}, và R^{d52} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5C} được chọn độc lập;

hoặc, nhóm R^{c52} và R^{d52} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, mà tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5C} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b52} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5C} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e52} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{f52} và R^{g52} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{h52} và R^{i52} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{j52} và R^{k52} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc nhóm R^{j52} và R^{k52} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử B, cùng với nguyên tử B mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{5C} độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a53}, SR^{a53}, $NHOR^{a53}$, $C(O)R^{b53}$, $C(O)NR^{c53}R^{d53}$, $C(O)NR^{c53}(OR^{a53})$, $C(O)OR^{a53}$, $OC(O)R^{b53}$, $OC(O)NR^{c53}R^{d53}$, $NR^{c53}R^{d53}$, $NR^{c53}NR^{c53}R^{d53}$, $NR^{c53}C(O)R^{b53}$, $NR^{c53}C(O)OR^{a53}$, $NR^{c53}C(O)NR^{c53}R^{d53}$, $C(=NR^{e53})R^{b53}$,

$C(=NR^{e53})NR^{c53}R^{d53}$, $NR^{c53}C(=NR^{e53})NR^{c53}R^{d53}$, $NR^{c53}C(=NR^{e53})R^{b53}$, $NR^{c53}S(O)NR^{c53}R^{d53}$, $NR^{c53}S(O)R^{b53}$, $NR^{c53}S(O)_2R^{b53}$, $NR^{c53}S(O)(=NR^{e53})R^{b53}$, $NR^{c53}S(O)_2NR^{c53}R^{d53}$, $S(O)R^{b53}$, $S(O)NR^{c53}R^{d53}$, $S(O)_2R^{b53}$, $S(O)_2NR^{c53}R^{d53}$, $OS(O)(=NR^{e53})R^{b53}$, $OS(O)_2R^{b53}$, $S(O)(=NR^{e53})R^{b53}$, SF_5, $P(O)R^{f53}R^{g53}$, $OP(O)(OR^{h53})(OR^{i53})$, $P(O)(OR^{h53})(OR^{i53})$, và $BR^{j53}R^{k53}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^G được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a53}, R^{c53}, và R^{d53} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^G được chọn độc lập;

hoặc, nhóm R^{c53} và R^{d53} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, mà tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^G được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b53} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^G được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{e53} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{f53} và R^{g53} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-

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

mỗi nhóm R^{h53} và R^{i53} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{j53} và R^{k53} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc nhóm R^{j53} và R^{k53} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử B, cùng với nguyên tử B mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl; và

mỗi nhóm R^G độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-3} alkyl, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-3} haloalkyl, xyano-C_{1-3} alkyl, HO-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, di(C_{1-3} alkyl)amino, thio, C_{1-3} alkylthio, C_{1-3} alkylsulfinyl, C_{1-3} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-3} alkylcarbamyl, di(C_{1-3} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-3} alkylcarbonyl, C_{1-3} alkoxycarbonyl, C_{1-3} alkylcarbonyloxy, C_{1-3} alkylcarbonylamino, C_{1-3} alkoxycarbonylamino, C_{1-3} alkylaminocarbonyloxy, C_{1-3} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-3} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-3} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-3} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-3} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-3} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-3} alkyl)aminocarbonylamino.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1 độc lập được chọn từ H, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập.

3. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1 độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, phenyl-C_{1-3} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-3} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkyl, OR^{a1}, SR^{a1}, và $NR^{c1}R^{d1}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, phenyl-C_{1-3} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-3} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkyl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập.

4. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1 độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 5-7 cạnh, OR^{a1}, SR^{a1}, và $NR^{c1}R^{d1}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, phenyl, và heteroxycloalkyl có 5-7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập.

5. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1 độc lập được chọn từ H và OR^{a1}.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

mỗi nhóm R^{a1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b1} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{1A} độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a11}, $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)OR^{a11}$, $OC(O)R^{b11}$,

$OC(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$, và $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1B} được chọn độc lập;

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

mỗi nhóm R^{b11} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{1B} độc lập được chọn từ H, D, và OR^{a12}; và

mỗi nhóm R^{a12} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

mỗi nhóm R^{a1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh-C_{1-3} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh-C_{1-3} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b1} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-2} alkyl, và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh-C_{1-2} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập; và

mỗi nhóm R^{1A} độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, OR^{a11}, và $C(O)OR^{a11}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{1B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a11} độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{1B} được chọn độc lập; và

mỗi nhóm R^{1B} độc lập được chọn từ H, D, và O-C_{1-4} alkyl.

8. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1 là OR^{a1} và R^{a1} là C_{1-3} alkyl.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^2 được chọn từ H, halo, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, OH, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, di(C_{1-3} alkyl)amino, xyano-C_{1-4} alkyl, HO-C_{1-4} alkyl, C_{1-3} alkoxy-C_{1-4} alkyl, và C_{3-4} xycloalkyl.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^2 là H hoặc halo.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^2 là H hoặc F.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó gốc vòng B là piperidinyl.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó n bằng 0 hoặc 1.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ H, F, và metyl.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ H và metyl.

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^4 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl; trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{4A} được chọn độc lập.

17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^4 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl; trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{4A} được chọn độc lập.

18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^4 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl; trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{4A} được chọn độc lập.

19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^4 là C_{1-6} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl.

20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

mỗi nhóm R^{4A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a41}, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, và $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a41}, R^{c41}, và R^{d41} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b41} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{4B} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, OR^{a42}, và $NR^{c42}R^{d42}$;

mỗi nhóm R^{a42}, R^{c42}, và R^{d42} độc lập được chọn từ H, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} haloalkyl; và

mỗi nhóm R^{b42} độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl và C_{1-3} haloalkyl.

21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

mỗi nhóm R^{4A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a41}, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$,

$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, và $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$;

mỗi nhóm R^{a41}, R^{c41}, và R^{d41} độc lập được chọn từ H, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} haloalkyl; và

mỗi nhóm R^{b41} độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl và C_{1-3} haloalkyl.

22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

mỗi nhóm R^{4A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, OR^{a41}, và $NR^{c41}R^{d41}$;

mỗi nhóm R^{a41}, R^{c41}, và R^{d41} độc lập được chọn từ H và C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} haloalkyl; và

mỗi nhóm R^{b41} độc lập là C_{1-3} alkyl.

23. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 22, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó gốc vòng A là heteroaryl có 5-6 cạnh.

24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 22, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó gốc vòng A là 1H-pyrolo[2,3-b]pyridinyl, pyridinyl, hoặc pyrazolyl.

25. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 22, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó gốc vòng A là pyrazolyl.

26. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó p bằng 0 hoặc 1.

27. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 26, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a5}, và $NR^{c5}R^{d5}$; và mỗi nhóm R^{a5}, R^{c5}, và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl.

28. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 26, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ CH_3 hoặc NH_2.

29. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

n bằng 0, 1, hoặc 2;

p bằng 0, 1, hoặc 2;

gốc vòng A được chọn từ C_{3-10} xycloalkyl, aryl có 6-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, và heteroaryl có 5-10 cạnh;

gốc vòng B là azetidinyl, pyrolidinyl hoặc piperidinyl;

R^1 là H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, phenyl-C_{1-3} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-3} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkyl, OR^{a1}, SR^{a1}, và $NR^{c1}R^{d1}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, phenyl-C_{1-3} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-3} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-3} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, và C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, và C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{1A} độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a11}, $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)OR^{a11}$, $OC(O)R^{b11}$, $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$, và $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{1B} được chọn độc lập;

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

mỗi nhóm R^{b11} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{1B} độc lập được chọn từ H, D, và OR^{a12};

mỗi nhóm R^{a12} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

R^2 được chọn từ H, halo, CN, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} haloalkyl;

mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-3} alkyl, và xyclopropyl;

R^4 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl

có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl; trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{4A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{4A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a41}, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, và $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a41}, R^{c41}, và R^{d41} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{b41} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{3-4} xycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{4B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{4B} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, OR^{a42}, và $NR^{c42}R^{d42}$;

mỗi nhóm R^{a42}, R^{c42}, và R^{d42} độc lập được chọn từ H, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{b42} độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl và C_{1-3} haloalkyl.

mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ H, halo, NO_2, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a5}, R^{c5}, và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7}

xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập; và

mỗi nhóm R^{b5} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, phenyl-C_{1-4} alkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl, và heteroaryl có 5-6 cạnh-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{5A} được chọn độc lập.

mỗi nhóm R^{5A} độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a51}, SR^{a51}, $NHOR^{a51}$, $C(O)R^{b51}$, $C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(O)OR^{a51}$, $OC(O)R^{b51}$, $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(O)R^{b51}$, $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$, $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)_2R^{b51}$, và $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$;

mỗi nhóm R^{a51}, R^{c51}, và R^{d51} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl; và

mỗi nhóm R^{b51} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl.

30. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

n bằng 0 hoặc 1;

p bằng 0 hoặc 1;

gốc vòng A là heteroaryl có 5-10 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử N tạo vòng;

gốc vòng B là piperidinyl;

R^1 độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 5-7 cạnh, OR^{a1}, SR^{a1}, và $NR^{c1}R^{d1}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, phenyl, và heteroxycloalkyl có 5-7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh-C_{1-3} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl,

và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh-C_{1-3} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{1A} độc lập được chọn từ D, halo, CN, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a11}, và $C(O)OR^{a11}$, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{1B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{a11} độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{1B} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{1B} độc lập được chọn từ H, D, và O-C_{1-4} alkyl;

R^2 là H hoặc F;

mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ H hoặc metyl;

R^4 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl; trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh-C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{4A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{4A} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, OH, và $NR^{c41}R^{d41}$;

mỗi nhóm R^{c41} và R^{d41} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a5}, và $NR^{c5}R^{d5}$; và

mỗi nhóm R^{a5}, R^{c5}, và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl.

31. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

n bằng 0 hoặc 1;

p bằng 0 hoặc 1;

gốc vòng A là heteroaryl có 5-10 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử N tạo vòng;

gốc vòng B là piperidinyl;

R^1 độc lập được chọn từ H và OR^{a1};

mỗi nhóm R^{a1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh-C_{1-3} alkyl, trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl,

heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-3} alkyl, và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh-C_{1-3} alkyl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{1A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{1A} độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OH, C_{1-3} alkoxy, và C_{1-3} haloalkoxy;

R^2 là H hoặc F;

mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ H hoặc metyl;

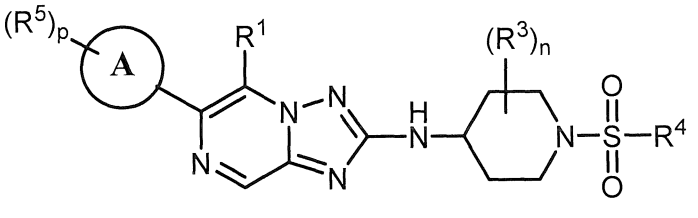
R^4 được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl; trong đó mỗi nhóm trong số C_{1-6} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{4A} được chọn độc lập;

mỗi nhóm R^{4A} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

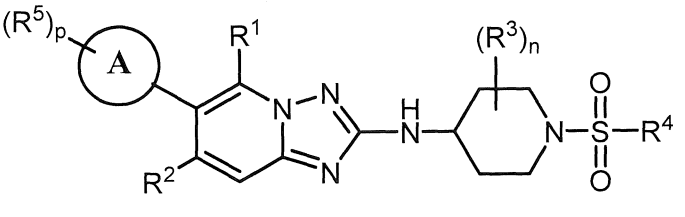
mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-4} xycloalkyl, OR^{a5}, và $NR^{c5}R^{d5}$; và

mỗi nhóm R^{a5}, R^{c5}, và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl.

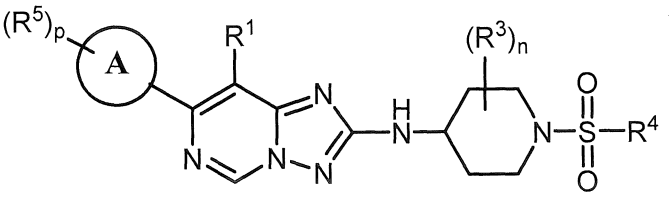
32. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 31, có công thức (Va), hoặc (Vb), hoặc (Vc), hoặc (Vd):



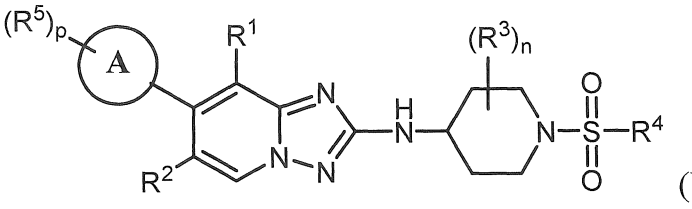
(Va), hoặc



(Vb), hoặc



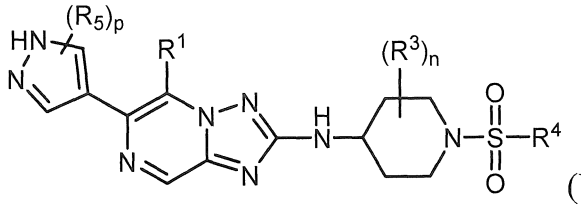
(Vc), hoặc



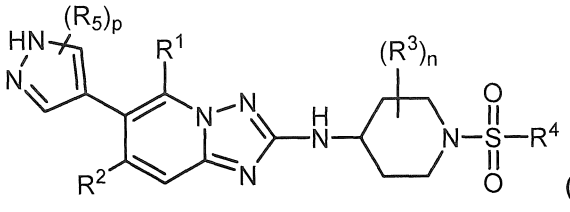
(Vd),

hoặc muối dược dụng của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên.

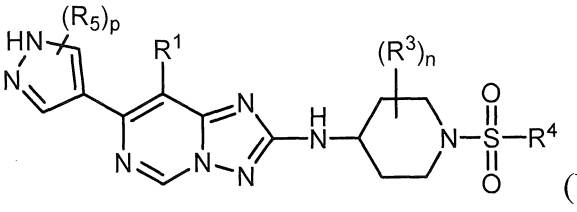
33. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 31, có công thức (VIa), hoặc (VIIa), hoặc (VIIIa), hoặc (IXa):



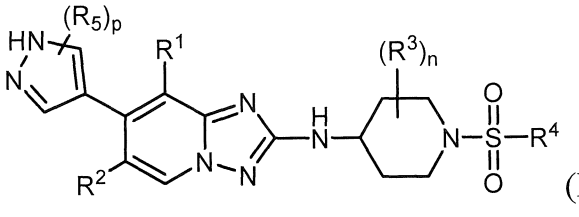
(VIa), hoặc



(VIIa), hoặc



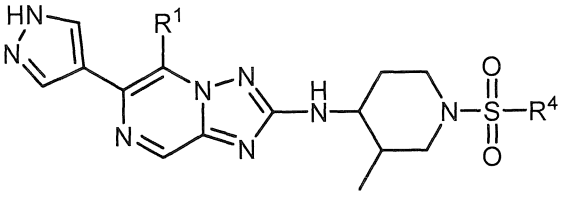
(VIIIa), hoặc



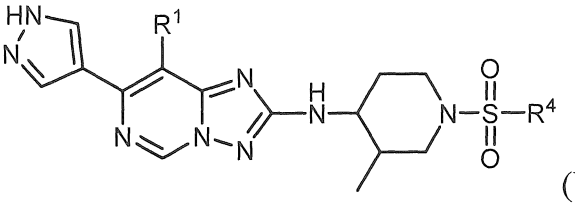
(IXa),

hoặc muối dược dụng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên.

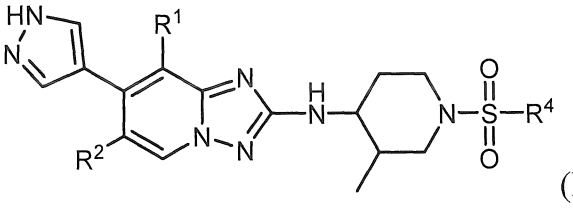
34. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 31, có công thức (VIb), hoặc (VIIIb), hoặc (IXb):



(VIb), hoặc



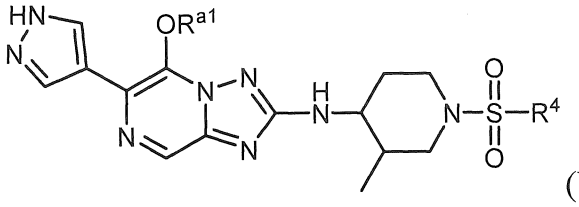
(VIIIb), hoặc



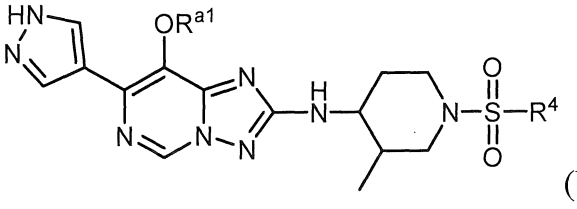
(IXb),

hoặc muối dược dụng của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên.

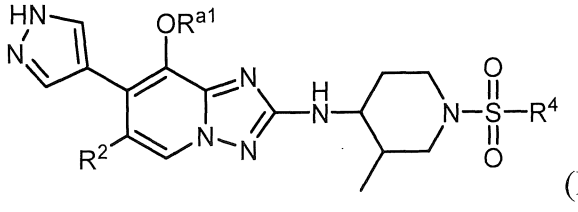
35. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 31, có công thức (VIc), hoặc (VIIIc), hoặc (IXc):



(VIc), hoặc



(VIIIc), hoặc



(IXc),

hoặc muối dược dụng của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên.

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

N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin;

8-etoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin;

8-isobutoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin;

8-(xyclopropylmetoxy)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin;

N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-8-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)oxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin;

8-(2-metoxyetoxy)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin;

6-flo-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin;

N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-amin;

8-(2,2-difloetoxy)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin;

N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-8-(2,2,2-trifloetoxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin;

N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-8-((tetrahydrofuran-3-yl)metoxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin;

8-etoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-1-(xyclopropylsulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-8-etoxy-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin;

8-isopropoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-amin;

8-isobutoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin; và

7-(2-aminopyridin-4-yl)-8-isobutoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin;

hoặc muối dược dụng của nó.

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

8-etoxy-7-(3-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

metyl 4-((2-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)amino)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-8-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat;

(*R*)-1-(2-(((3*R*,4*S*)-4-((8-etoxy-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino)-3-metylpiperidin-1-yl)sulfonyl)etyl)pyrolidin-3-ol;

8-etoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)sulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

8-etoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-((2-metyl-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)sulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-8-phenyl-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

8-(4-flopiperidin-1-yl)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

N^2-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-N^8-phenyl-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2,8-diamin;

8-(4-flophenyl)-N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-8-(3-(triflometyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

8-etoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-((3-(piperidin-1-yl)propyl)sulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-1-((3-(dimetylamino)propyl)sulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-8-etoxy-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

8-etoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-((3-(pyrolidin-1-yl)propyl)sulfonyl)piperidin-4-yl)-

7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-8-(4-(triflometyl)piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

8-(3-flopiperidin-1-yl)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

8-Etoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin;

8-isopropoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin;

8-(4-metylpiperidin-1-yl)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin;

N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-8-(3-(triflometyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin;

2-flo-4-(2-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)amino)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-8-yl)benzonitril;

N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-8-propyl-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

8-isopropoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-((2-(pyrolidin-1-yl)etyl)sulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin;

8-((4,4-difloxyclohexyl)oxy)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-8-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

8-(etoxy-d_5)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-8-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)oxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

8-isopropoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-

4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

8-Isobutoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin;

8-(2,2-difloetoxy)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin;

N-(1-(Metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-8-(3,3,3-triflopropoxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin;

8-Butoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin;

N-(1-(Metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-8-propoxy-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin;

N-(1-(Metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-8-(piperidin-1-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin;

N-(3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-8-(piperidin-1-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin;

8-(4-(2-Metoxyetyl)piperazin-1-yl)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin;

N-(1-(Metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-8-(pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-1-(Xyclopropylsulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-8-isopropoxy-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-1-(Etylsulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-8-isopropoxy-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-1-((3-(Etyl(metyl)amino)propyl)sulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-8-isopropoxy-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-1-((3-(Dimetylamino)propyl)sulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-8-isopropoxy-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin;

8-Isopropoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-1-((3-(isopropyl(metyl)amino)propyl)sulfonyl)-3-

metylpiperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin;

8-Isopropoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-((3-(piperidin-1-yl)propyl)sulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin;

8-Isopropoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-((3-(pyrolidin-1-yl)propyl)sulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-1-((3-(Dietylamino)propyl)sulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-8-isopropoxy-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin;

8-Isopropoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-((3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl)sulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-1-((3-(4-Etylpiperazin-1-yl)propyl)sulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-8-isopropoxy-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin;

8-Isopropoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-((4-morpholinobutyl)sulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-1-((4-((2,2-Difloetyl)amino)butyl)sulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-8-isopropoxy-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-1-((4-(Etyl(metyl)amino)butyl)sulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-8-isopropoxy-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-1-((4-(Dimetylamino)butyl)sulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-8-isopropoxy-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-1-((4-((*R*)-3-(Diflometyl)pyrolidin-1-yl)butyl)sulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-8-isopropoxy-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin;

5-Isopropoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

5-Xyclobutoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

5-Isobutoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

N-((3*R*,4S)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-propoxy-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

5-(2,2-Difloetoxy)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

5-Xyclopropoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

5-((3,3-Difloxyclopentyl)oxy)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

5-(Xyclobutylmetoxy)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

5-(Xyclopentylmetoxy)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

N-(1-(Metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-propoxy-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

5-Isobutoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

5-(2,2-Difloetoxy)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

N-(1-(Metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

5-(Xyclopropylmetoxy)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-(piperidin-1-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-1-(Etylsulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-5-(piperidin-1-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-1-(Xyclopropylsulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-5-(piperidin-1-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-((1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)sulfonyl)piperidin-4-yl)-5-(piperidin-1-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

5-Isopropoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-1-(Etylsulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-5-isopropoxy-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-1-(Xyclopropylsulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-5-isopropoxy-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-5-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)oxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-1-(Etylsulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-5-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)oxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-1-(Xyclopropylsulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-5-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)oxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

5-Xyclobutoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-1-(etylsulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

5-Xyclobutoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)sulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

5-Xyclobutoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-((1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)sulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-1-(Etylsulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-5-isopropoxy-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-1-(Xyclopropylsulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-5-isopropoxy-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-5-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)oxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)sulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-5-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)oxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amin;

5-Xyclobutoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

5-Isobutoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-propoxy-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

5-Butoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

5-Isobutoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

N-(1-(Metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-propoxy-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

5-Butoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-(3-metylxyclobutoxy)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

5-(3-(Diflometyl)xyclobutoxy)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

5-Xyclopropoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

5-((4,4-Difloxyclohexyl)oxy)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-((3-metyltetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)oxy)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-((2-metyltetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)oxy)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-5-((2-(triflometyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)oxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-5-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metoxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

5-(Xyclopropylmetoxy)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

5-(Isopentyloxy)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

5-Xyclobutoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

5-(3,3-Difloxyclobutoxy)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

N-(1-(Metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-5-((2-(triflometyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)oxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

N-(1-(Metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-5-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metoxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

5-(Isopentyloxy)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

5-Etoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

5-(Etylthio)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

5-(Isopropylthio)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-(piperidin-1-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

N-(1-(Metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-(piperidin-1-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

5-(3,3-Diflopiperidin-1-yl)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

(*R*)-5-(3-Flopiperidin-1-yl)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

(*S*)-5-(3-Flopiperidin-1-yl)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

5-(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

5-(2-Azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

(*S*)-5-(2-Metylpiperidin-1-yl)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

(*S*)-5-(2-Metylpyrolidin-1-yl)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

(*S*)-5-(3-(Diflometyl)pyrolidin-1-yl)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

5-(7-Azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

N-(1-(Metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(3-(triflometyl)piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-((propan-2-yl-2-*d*)oxy)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-((propan-2-yl-1,1,1,3,3,3-d_6)oxy)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

N-((3*R*,4*S*)-3-Metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-((propan-2-yl-d_7)oxy)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

5-(Xyclopentyloxy)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

5-Isopropoxy-*N*-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin; và

N-(1-(Metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-((propan-2-yl-2-d)oxy)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-amin;

hoặc muối dược dụng của chúng.

38. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 8-etoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin, hoặc muối dược dụng của nó.

39. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là *N*-((3*R*,4*S*)-1-(xyclopropylsulfonyl)-3-metylpiperidin-4-yl)-8-etoxy-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin, hoặc muối dược dụng của nó.

40. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 8-isopropoxy-*N*-((3*R*,4*S*)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-amin, hoặc muối dược dụng của nó.

41. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 8-(etoxy-d5)-N-((3R,4S)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin, hoặc muối dược dụng của nó.

42. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 8-isopropoxy-N-((3R,4S)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin, hoặc muối dược dụng của nó.

43. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 42, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> INCYTE CORPORATION

<120> HỢP CHẤT ỨC CHẾ CDK2 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY
<130> 20443-0634WO1
<150> US 62/914,114
<151> 11-10-2019
<160> 8
<170> PatentIn phiên bản 3.5
<210> 1
<211> 156
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 1

Met Glu Pro Ala Ala Gly Ser Ser Met Glu Pro Ser Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15
Ala Thr Ala Ala Ala Arg Gly Arg Val Glu Glu Val Arg Ala Leu Leu
20 25 30
Glu Ala Gly Ala Leu Pro Asn Ala Pro Asn Ser Tyr Gly Arg Arg Pro
35 40 45
Ile Gln Val Met Met Met Gly Ser Ala Arg Val Ala Glu Leu Leu Leu
50 55 60
Leu His Gly Ala Glu Pro Asn Cys Ala Asp Pro Ala Thr Leu Thr Arg
65 70 75 80
Pro Val His Asp Ala Ala Arg Glu Gly Phe Leu Asp Thr Leu Val Val
85 90 95
Leu His Arg Ala Gly Ala Arg Leu Asp Val Arg Asp Ala Trp Gly Arg
100 105 110
Leu Pro Val Asp Leu Ala Glu Glu Leu Gly His Arg Asp Val Ala Arg
115 120 125
Tyr Leu Arg Ala Ala Ala Gly Gly Thr Arg Gly Ser Asn His Ala Arg
130 135 140
Ile Asp Ala Ala Glu Gly Pro Ser Asp Ile Pro Asp
145 150 155

<210> 2
<211> 410
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 2

Met Pro Arg Glu Arg Arg Glu Arg Asp Ala Lys Glu Arg Asp Thr Met
1 5 10 15
Lys Glu Asp Gly Gly Ala Glu Phe Ser Ala Arg Ser Arg Lys Arg Lys
20 25 30
Ala Asn Val Thr Val Phe Leu Gln Asp Pro Asp Glu Glu Met Ala Lys
35 40 45
Ile Asp Arg Thr Ala Arg Asp Gln Cys Gly Ser Gln Pro Trp Asp Asn
50 55 60
Asn Ala Val Cys Ala Asp Pro Cys Ser Leu Ile Pro Thr Pro Asp Lys
65 70 75 80
Glu Asp Asp Asp Arg Val Tyr Pro Asn Ser Thr Cys Lys Pro Arg Ile
85 90 95
Ile Ala Pro Ser Arg Gly Ser Pro Leu Pro Val Leu Ser Trp Ala Asn
100 105 110
Arg Glu Glu Val Trp Lys Ile Met Leu Asn Lys Glu Lys Thr Tyr Leu

```
        115                 120                 125
Arg Asp Gln His Phe Leu Glu Gln His Pro Leu Leu Gln Pro Lys Met
    130                 135                 140
Arg Ala Ile Leu Leu Asp Trp Leu Met Glu Val Cys Glu Val Tyr Lys
145                 150                 155                 160
Leu His Arg Glu Thr Phe Tyr Leu Ala Gln Asp Phe Phe Asp Arg Tyr
                165                 170                 175
Met Ala Thr Gln Glu Asn Val Val Lys Thr Leu Leu Gln Leu Ile Gly
            180                 185                 190
Ile Ser Ser Leu Phe Ile Ala Ala Lys Leu Glu Glu Ile Tyr Pro Pro
        195                 200                 205
Lys Leu His Gln Phe Ala Tyr Val Thr Asp Gly Ala Cys Ser Gly Asp
    210                 215                 220
Glu Ile Leu Thr Met Glu Leu Met Ile Met Lys Ala Leu Lys Trp Arg
225                 230                 235                 240
Leu Ser Pro Leu Thr Ile Val Ser Trp Leu Asn Val Tyr Met Gln Val
                245                 250                 255
Ala Tyr Leu Asn Asp Leu His Glu Val Leu Leu Pro Gln Tyr Pro Gln
            260                 265                 270
Gln Ile Phe Ile Gln Ile Ala Glu Leu Leu Asp Leu Cys Val Leu Asp
        275                 280                 285
Val Asp Cys Leu Glu Phe Pro Tyr Gly Ile Leu Ala Ala Ser Ala Leu
    290                 295                 300
Tyr His Phe Ser Ser Ser Glu Leu Met Gln Lys Val Ser Gly Tyr Gln
305                 310                 315                 320
Trp Cys Asp Ile Glu Asn Cys Val Lys Trp Met Val Pro Phe Ala Met
                325                 330                 335
Val Ile Arg Glu Thr Gly Ser Ser Lys Leu Lys His Phe Arg Gly Val
            340                 345                 350
Ala Asp Glu Asp Ala His Asn Ile Gln Thr His Arg Asp Ser Leu Asp
        355                 360                 365
Leu Leu Asp Lys Ala Arg Ala Lys Lys Ala Met Leu Ser Glu Gln Asn
    370                 375                 380
Arg Ala Ser Pro Leu Pro Ser Gly Leu Leu Thr Pro Pro Gln Ser Gly
385                 390                 395                 400
Lys Lys Gln Ser Ser Gly Pro Glu Met Ala
                405                 410
```

<210> 3
<211> 928
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 3

```
Met Pro Pro Lys Thr Pro Arg Lys Thr Ala Ala Thr Ala Ala Ala Ala
1               5                   10                  15
Ala Ala Glu Pro Pro Ala Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Glu Glu Asp
            20                  25                  30
Pro Glu Gln Asp Ser Gly Pro Glu Asp Leu Pro Leu Val Arg Leu Glu
        35                  40                  45
Phe Glu Glu Thr Glu Glu Pro Asp Phe Thr Ala Leu Cys Gln Lys Leu
    50                  55                  60
Lys Ile Pro Asp His Val Arg Glu Arg Ala Trp Leu Thr Trp Glu Lys
65                  70                  75                  80
Val Ser Ser Val Asp Gly Val Leu Gly Gly Tyr Ile Gln Lys Lys Lys
                85                  90                  95
```

```
Glu Leu Trp Gly Ile Cys Ile Phe Ile Ala Ala Val Asp Leu Asp Glu
            100                 105                 110
Met Ser Phe Thr Phe Thr Glu Leu Gln Lys Asn Ile Glu Ile Ser Val
        115                 120                 125
His Lys Phe Phe Asn Leu Leu Lys Glu Ile Asp Thr Ser Thr Lys Val
    130                 135                 140
Asp Asn Ala Met Ser Arg Leu Leu Lys Lys Tyr Asp Val Leu Phe Ala
145                 150                 155                 160
Leu Phe Ser Lys Leu Glu Arg Thr Cys Glu Leu Ile Tyr Leu Thr Gln
                165                 170                 175
Pro Ser Ser Ser Ile Ser Thr Glu Ile Asn Ser Ala Leu Val Leu Lys
            180                 185                 190
Val Ser Trp Ile Thr Phe Leu Leu Ala Lys Gly Glu Val Leu Gln Met
        195                 200                 205
Glu Asp Asp Leu Val Ile Ser Phe Gln Leu Met Leu Cys Val Leu Asp
    210                 215                 220
Tyr Phe Ile Lys Leu Ser Pro Pro Met Leu Leu Lys Glu Pro Tyr Lys
225                 230                 235                 240
Thr Ala Val Ile Pro Ile Asn Gly Ser Pro Arg Thr Pro Arg Arg Gly
                245                 250                 255
Gln Asn Arg Ser Ala Arg Ile Ala Lys Gln Leu Glu Asn Asp Thr Arg
            260                 265                 270
Ile Ile Glu Val Leu Cys Lys Glu His Glu Cys Asn Ile Asp Glu Val
        275                 280                 285
Lys Asn Val Tyr Phe Lys Asn Phe Ile Pro Phe Met Asn Ser Leu Gly
    290                 295                 300
Leu Val Thr Ser Asn Gly Leu Pro Glu Val Glu Asn Leu Ser Lys Arg
305                 310                 315                 320
Tyr Glu Glu Ile Tyr Leu Lys Asn Lys Asp Leu Asp Ala Arg Leu Phe
                325                 330                 335
Leu Asp His Asp Lys Thr Leu Gln Thr Asp Ser Ile Asp Ser Phe Glu
            340                 345                 350
Thr Gln Arg Thr Pro Arg Lys Ser Asn Leu Asp Glu Glu Val Asn Val
        355                 360                 365
Ile Pro Pro His Thr Pro Val Arg Thr Val Met Asn Thr Ile Gln Gln
    370                 375                 380
Leu Met Met Ile Leu Asn Ser Ala Ser Asp Gln Pro Ser Glu Asn Leu
385                 390                 395                 400
Ile Ser Tyr Phe Asn Asn Cys Thr Val Asn Pro Lys Glu Ser Ile Leu
                405                 410                 415
Lys Arg Val Lys Asp Ile Gly Tyr Ile Phe Lys Glu Lys Phe Ala Lys
            420                 425                 430
Ala Val Gly Gln Gly Cys Val Glu Ile Gly Ser Gln Arg Tyr Lys Leu
        435                 440                 445
Gly Val Arg Leu Tyr Tyr Arg Val Met Glu Ser Met Leu Lys Ser Glu
    450                 455                 460
Glu Glu Arg Leu Ser Ile Gln Asn Phe Ser Lys Leu Leu Asn Asp Asn
465                 470                 475                 480
Ile Phe His Met Ser Leu Leu Ala Cys Ala Leu Glu Val Val Met Ala
                485                 490                 495
Thr Tyr Ser Arg Ser Thr Ser Gln Asn Leu Asp Ser Gly Thr Asp Leu
            500                 505                 510
Ser Phe Pro Trp Ile Leu Asn Val Leu Asn Leu Lys Ala Phe Asp Phe
        515                 520                 525
```

Tyr Lys Val Ile Glu Ser Phe Ile Lys Ala Glu Gly Asn Leu Thr Arg
530 535 540
Glu Met Ile Lys His Leu Glu Arg Cys Glu His Arg Ile Met Glu Ser
545 550 555 560
Leu Ala Trp Leu Ser Asp Ser Pro Leu Phe Asp Leu Ile Lys Gln Ser
565 570 575
Lys Asp Arg Glu Gly Pro Thr Asp His Leu Glu Ser Ala Cys Pro Leu
580 585 590
Asn Leu Pro Leu Gln Asn Asn His Thr Ala Ala Asp Met Tyr Leu Ser
595 600 605
Pro Val Arg Ser Pro Lys Lys Lys Gly Ser Thr Thr Arg Val Asn Ser
610 615 620
Thr Ala Asn Ala Glu Thr Gln Ala Thr Ser Ala Phe Gln Thr Gln Lys
625 630 635 640
Pro Leu Lys Ser Thr Ser Leu Ser Leu Phe Tyr Lys Lys Val Tyr Arg
645 650 655
Leu Ala Tyr Leu Arg Leu Asn Thr Leu Cys Glu Arg Leu Leu Ser Glu
660 665 670
His Pro Glu Leu Glu His Ile Ile Trp Thr Leu Phe Gln His Thr Leu
675 680 685
Gln Asn Glu Tyr Glu Leu Met Arg Asp Arg His Leu Asp Gln Ile Met
690 695 700
Met Cys Ser Met Tyr Gly Ile Cys Lys Val Lys Asn Ile Asp Leu Lys
705 710 715 720
Phe Lys Ile Ile Val Thr Ala Tyr Lys Asp Leu Pro His Ala Val Gln
725 730 735
Glu Thr Phe Lys Arg Val Leu Ile Lys Glu Glu Glu Tyr Asp Ser Ile
740 745 750
Ile Val Phe Tyr Asn Ser Val Phe Met Gln Arg Leu Lys Thr Asn Ile
755 760 765
Leu Gln Tyr Ala Ser Thr Arg Pro Pro Thr Leu Ser Pro Ile Pro His
770 775 780
Ile Pro Arg Ser Pro Tyr Lys Phe Pro Ser Ser Pro Leu Arg Ile Pro
785 790 795 800
Gly Gly Asn Ile Tyr Ile Ser Pro Leu Lys Ser Pro Tyr Lys Ile Ser
805 810 815
Glu Gly Leu Pro Thr Pro Thr Lys Met Thr Pro Arg Ser Arg Ile Leu
820 825 830
Val Ser Ile Gly Glu Ser Phe Gly Thr Ser Glu Lys Phe Gln Lys Ile
835 840 845
Asn Gln Met Val Cys Asn Ser Asp Arg Val Leu Lys Arg Ser Ala Glu
850 855 860
Gly Ser Asn Pro Pro Lys Pro Leu Lys Lys Leu Arg Phe Asp Ile Glu
865 870 875 880
Gly Ser Asp Glu Ala Asp Gly Ser Lys His Leu Pro Gly Glu Ser Lys
885 890 895
Phe Gln Gln Lys Leu Ala Glu Met Thr Ser Thr Arg Thr Arg Met Gln
900 905 910
Lys Gln Lys Met Asn Asp Ser Met Asp Thr Ser Asn Lys Glu Glu Lys
915 920 925

<210> 4
<211> 1306
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit tổng hợp
<400> 4
cctcgaattc agctgcatgg agaacttcca aaaggtggaa aagatcggag agggcacgta
60
cggagttgtg tacaaagcca gaaacaagtt gacgggagag gtggtggcgc ttaagaaaat
120
ccgcctggac actgagactg agggtgtgcc cagtactgcc atccgagaga tctctctgct
180
taaggagctt aaccatccta atattgtcaa gctgctggat gtcattcaca cagaaaataa
240
actctacctg gtttttgaat ttctgcacca agatctcaag aaattcatgg atgcctctgc
300
tctcactggc attcctcttc ccctcatcaa gagctatctg ttccagctgc tccagggcct
360
agctttctgc cattctcatc gggtcctcca ccgagacctt aaacctcaga atctgcttat
420
taacacagag ggggccatca agctagcaga ctttggacta gccagagctt ttggagtacc
480
tgttcgtact tacacccatg aagtggtgac cctgtggtac cgagctcctg aaatcctcct
540
gggctgcaaa tattattcca cagctgtgga catctggagc ctgggctgca tctttgctga
600
gatggtgact cgccgggccc tattccctgg agattctgag attgaccagc tctttcggat
660
ctttcggact ctggggaccc cagatgaggt ggtgtggcca ggagttactt ctatgcctga
720
ttacaagcca agtttcccca agtgggcccg gcaagatttt agtaaagttg tacctccct
780
ggatgaagat ggacggagct tgttatcgca aatgctgcac tacgacccta acaagcggat
840
ttcggccaag gcagccctgg ctcacccttt cttccaggat gtgaccaagc cagtacccca
900
tcttcgactc ggagtgcagg tggaaaccat ctccccagga gacgggcgca ccttccccaa
960
gcgcggccag acctgcgtgg tgcactacac cgggatgctt gaagatggaa agaaagttga
1020
ttcctcccgg gacagaaaca agccctttaa gtttatgcta ggcaagcagg aggtgatccg
1080
aggctgggaa gaaggggttg cccagatgag tgtgggtcag agagccaaac tgactatatc
1140
tccagattat gcctatggtg ccactgggca cccaggcatc atcccaccac atgccactct
1200
cgtcttcgat gtggagcttc taaaactgga aggataccct tacgacgttc ctgattacgc
1260
ttacccttac gacgttcctg attacgctgg atcctaattc gaaagc
1306
<210> 5
<211> 6
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 5

gaattc
6
<210> 6
<211> 6
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 6
ggatcc
6
<210> 7
<211> 6
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 7
ttcgaa
6
<210> 8
<211> 18
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 8
aagcagagat ctctcgga
18