(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) **1-0052350**

(51)[2020.01] **C07D 241/20**; C07D 417/04; A61P 35/00; A61P 37/02; C07B 59/00; C07D 213/40; C07D 241/28; C07D 403/04; C07D 403/08; C07D 403/14; C07D 405/12; C07D 413/04; C07D 413/14; A61K 31/497; A61P 25/28

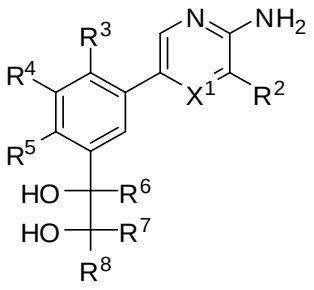
(13) **B**

(21) 1-2020-05753 (22) 07/03/2019
(86) PCT/US2019/021186 07/03/2019 (87) WO 2019/226213 28/11/2019
(30) 62/640,276 08/03/2018 US; 62/702,230 23/07/2018 US; 62/745,873 15/10/2018 US
(45) 27/10/2025 451 (43) 26/04/2021 397A
(73) Incyte Corporation (US)
1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, United States of America
(72) SHEPARD, Stacey (US); COMBS, Andrew P. (US); FALAHATPISHEH, Nikoo (US); SHAO, Lixin (CN).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT AMINOPYRAZIN DIOL DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ PI3K-GAMA, DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP ỨC CHẾ HOẠT TÍNH CỦA KINAZA PI3K-GAMA IN VITRO

(21) 1-2020-05753

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



(I)

hoặc muối dược dụng của chúng, là chất ức chế PI3K-γ, hữu ích để điều trị các rối loạn như bệnh tự miễn, ung thư, bệnh tim mạch và bệnh thoái hóa thần kinh. Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này và phương pháp ức chế hoạt tính của kinaza PI3Kγ *in vitro.*

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất các hợp chất aminopyrazin diol điều biến hoạt tính của các phosphoinositit 3-kinaza-gama (PI3Kγ) và hữu ích trong việc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính của PI3Kγ, bao gồm, ví dụ, bệnh tự miễn dịch, ung thư, bệnh tim mạch và bệnh thoái hóa thần kinh.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các phosphoinositit 3-kinaza (PI3K) thuộc họ lớn các kinaza truyền tín hiệu lipit mà phosphoryl hóa các phosphoinositit ở vị trí D3 của vòng inositol (Cantley, Science, 2002, 296(5573):1655-7). Các PI3K được chia thành ba lớp (lớp I, II và III) theo cấu trúc, hoạt tính điều biến và tính đặc hiệu đối với cơ chất của chúng. Các PI3K loại I, bao gồm PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ và PI3Kδ, là họ các kinaza protein và lipit có tính đặc hiệu kép xúc tác quá trình phosphoryl hóa phosphatidylinosito-4,5-bisphosphat (PIP_2) tạo ra phosphatidylinosito- 3,4,5-trisphosphat (PIP_3). PIP_3 có chức năng như trình tự thông tin thứ hai kiểm soát một số quá trình tế bào, bao gồm quá trình tăng trưởng, sống sót, dính bám và di cư. Tất cả bốn dạng tương tự của PI3K lớp I tồn tại dưới dạng heterođime bao gồm tiểu đơn vị xúc tác (p110) và tiểu đơn vị điều hòa liên kết chặt chẽ kiểm soát sự biểu hiện, sự hoạt hóa và khu trú của tiểu tế bào của chúng. PI3Kα, PI3Kβ, và PI3Kδ gắn liền với tiểu đơn vị điều hòa được gọi là p85 và được hoạt hóa bởi các yếu tố tăng trưởng và xytokin thông qua cơ chế phụ thuộc tyrosin kinaza (Jimenez, và đồng tác giả, J Biol Chem., 2002, 277(44):41556-62) trong khi PI3Kγ gắn liền với hai tiểu đơn vị điều hòa (p101 và p84) và sự hoạt hóa của nó được thúc đẩy bởi sự hoạt hóa của các thụ thể được liên hợp với protein G (Brock, và đồng tác giả, J Cell Biol., 2003, 160(1):89-99). PI3Kα và PI3Kβ được biểu hiện khắp nơi. Ngược lại, PI3Kγ và PI3Kδ chủ yếu được biểu hiện trong bạch cầu (Vanhaesebroeck, và đồng tác giả, Trends Biochem Sci., 2005, 30(4):194-204).

Sự biểu hiện của PI3Kγ chủ yếu hạn chế ở hệ tạo huyết, mặc dù nó cũng có thể được phát hiện ở mức độ thấp hơn trong nội mô, tim và não. Chuột bị làm ngừng hoàn toàn biểu hiện của PI3Kγ hoặc làm ngừng biểu hiện sự chết kinaza là bình thường và có khả năng

sinh sản và không có bất kỳ kiểu hình bất lợi nào. Phân tích ở cấp độ tế bào chỉ ra rằng PI3Kγ là cần thiết để sản xuất PtdIN (3,4,5) P3 do phối tử GPCR gây cảm ứng, phản ứng hóa ứng động và sự bùng nổ hô hấp trong bạch cầu trung tính. Đại thực bào và tế bào đuôi gai không có PI3Kγ có biểu hiện sự di chuyển giảm hướng đến phân tử hóa ứng động khác nhau. Tế bào T thiếu hụt PI3Kγ cho thấy sự sản xuất xytokin bị suy giảm để đáp ứng với sự kích thích kháng CD3 hoặc Con A. PI3Kγ truyền tín hiệu xuôi dòng của thụ thể adenosin A3A là rất quan trọng trong quá trình mất hạt liên tục của tế bào mast được gây cảm ứng bởi sự liên kết chéo FCεRI với IgE. PI3Kγ cũng rất cần thiết cho sự sống sót của bạch cầu ưa eosin (Ruckle và đồng tác giả, *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2006, *5*, 903-918).

Căn cứ vào mẫu biểu hiện độc đáo và các chức năng tế bào, vai trò tiềm năng của PI3Kγ trong các mô hình bệnh tự miễn và viêm khác nhau đã được nghiên cứu với các công cụ di truyền và dược lý. Trong mô hình hen suyễn và dị ứng, chuột thiếu PI3Kγ hoặc chuột được điều trị bằng chất ức chế PI3Kγ cho thấy khả năng bị khiếm khuyết trong việc tạo ra các phản ứng quá mẫn do tiếp xúc và phản ứng quá mẫn kiểu trì hoãn. Trong các mô hình này, PI3Kγ được chứng minh là rất quan trọng trong việc tuyển chọn bạch cầu trung tính và bạch cầu ưa eosin vào đường thở và làm mất hạt của các tế bào mast (xem *ví dụ,* Laffargue và đồng tác giả, *Immunity*, 2002, *16*, 441-451; Prete và đồng tác giả, *The EMBO Journal,* 2004, *23*, 3505-3515; Pinho và đồng tác giả, *L. Leukocyte Biology*, 2005, *77*, 800-810; Thomas và đồng tác giả, *Eur. J. Immunol.* 2005, *35*, 1283-1291; Doukas và đồng tác giả, *J. Pharmacol. Exp Ther.* 2009, *328*, 758-765).

Trong hai mô hình viêm tụy cấp tính khác nhau, việc cắt bỏ di truyền PI3Kγ làm giảm đáng kể mức độ của tổn thương/hoạt tử tế bào nang và sự thâm nhiễm của bạch cầu trung tính mà không có bất kỳ tác động nào đến chức năng bài tiết của tuyến nang tụy được phân lập (Lupia và đồng tác giả, *Am. J. Pathology*, 2004, *165*, 2003-2011). Chuột thiếu hụt PI3Kγ chủ yếu được bảo vệ trong bốn mô hình viêm khớp dạng thấp khác nhau (CIA, α -CII-IA, K/BxN chuyển huyết thanh và chuyển gen TNF) và ức chế PI3Kγ ngăn chặn sự tiến triển của viêm và tổn thương khớp trong các mô hình CIA và α -CII-IA (xem ví dụ Camps và đồng tác giả, *Nat. Medicine*, 2005, *11*, 939-943 ; Randis và đồng tác giả, Eur. J. Immunol, 2008, *38*, 1215-1224; Hayer và đồng tác giả, *FASB J.*, 2009, 4288-4298). Trong mô hình chuột MRL-*lpr* mắc bệnh luput ban đỏ hệ thống ở người, việc ức chế PI3Kγ làm

giảm viêm cầu thận và kéo dài tuổi thọ (Barber và đồng tác giả, *Nat. Medicine*, 2005, *9*, 933-935).

Có bằng chứng cho thấy rằng tình trạng viêm mãn tính do sự thâm nhiễm các tế bào có nguồn gốc từ tủy là một thành phần quan trọng trong quá trình tiến triển của các bệnh thoái hóa thần kinh, như bệnh Alzheimer (AD) (Giri và đồng tác giả, Am. J. Physiol. Cell Physiol., 2005, 289, C264-C276; El Khoury và đồng tác giả, Nat. Med., 2007, 13, 432-438). Phù hợp với nhận định này, sự ức chế PI3Kγ đã được chứng minh là làm giảm sự tích tụ các tế bào hình sao và vi tế bào thần kinh đệm được hoạt hóa trong vùng hải mã do Aβ(1-40) gây ra và ngăn ngừa thiếu hụt nhận thức do peptit gây ra và rối loạn chức năng synap ở mô hình chuột AD (Passos và đồng tác giả, Brain Behav. Immun. 2010, 24, 493-501). Sự thiếu hụt hoặc ức chế PI3Kγ cũng được chứng minh là làm chậm sự khởi phát và giảm bớt các hội chứng trong bệnh viêm não tủy tự miễn thử nghiệm ở chuột, mô hình chuột mắc bệnh đa xơ cứng của người, là một dạng bệnh thoái hóa thần kinh khác (xem *ví dụ,* Rodrigues và đồng tác giả, *J. Neuroimmunol.* 2010, *222*, 90-94; Berod và đồng tác giả, *Euro. J. Immunol.* 2011, *41*, 833-844; Comerford và đồng tác giả, *PLOS một*, 2012, *7*, e45095; Li và đồng tác giả, *Neuroscience*, 2013, *253*, 89-99).

Viêm mãn tính đã được chính thức công nhận là một trong những dấu hiệu của nhiều loại ung thư khác nhau. Theo đó, các loại thuốc chống viêm chọn lọc là nhóm liệu pháp chống ung thư mới (Hanahan và Weinberg, *Cell*, 2011, *144*, 646-674). Vì PI3Kγ được báo cáo là làm trung gian cho các quá trình viêm khác nhau, vai trò của nó như một đích cho ung thư miễn dịch cũng đã được nghiên cứu. Một nghiên cứu gần đây báo cáo rằng sự thiếu hụt PI3Kγ đã ngăn chặn sự phát triển của khối u trong các mô hình đồng loại về ung thư phổi, ung thư tuyến tụy và u ác tính (LLC, PAN02 và B16). Sự thiếu hụt hoặc ức chế PI3Kγ cũng ức chế sự phát triển của khối u trong mô hình ung thư vú tự phát (Schmid và đồng tác giả, *Cancer Cell*, 2011, *19*, 715-727). Một nghiên cứu khác đã báo cáo rằng sự thiếu hụt PI3Kγ có thể cải thiện tình trạng viêm và phát triển khối u ở chuột bị ung thư ruột kết liên quan đến viêm ruột kết, (Gonzalez-Garcia và đồng tác giả, *Gastroenterology*, 2010, *138*, 1373-1384). Phân tích cơ chế chi tiết chỉ ra rằng sự thâm nhiễm khối u bởi các tế bào tủy $CD11b^+$ có thể gây ra tình trạng viêm tiền tạo u tại các vị trí khối u và PI3Kγ trong tế bào tủy rất quan trọng trong việc truyền tín hiệu trung gian của các chất hóa ứng động khác nhau để đưa các tế bào đến khối u (Schmid và đồng tác giả, *Cancer Cell*, 2011, *19*, 715-

727). Các nghiên cứu khác gợi ý rằng PI3Kγ cũng cần thiết cho quá trình biệt hóa các tế bào tủy nguyên sơ thành đại thực bào M2 tại các vị trí khối u. Đại thực bào M2 thúc đẩy sự phát triển và tiến triển của khối u bằng cách tiết ra các yếu tố ức chế miễn dịch như arginaza 1, làm tiêu môi trường vi mô khối u của arginin, do đó thúc đẩy quá trình chết của tế bào T và ức chế tế bào NK (Schmidt và đồng tác giả, *Cancer Res.* 2012, *72 (Suppl*1: Abstract, *411*; Kaneda và đồng tác giả, *Cancer Res., 74 (Suppl 19: Abstact 3650)*).

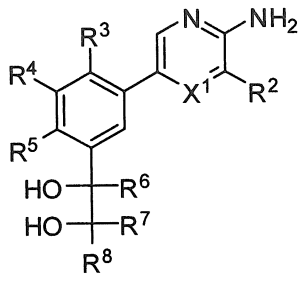
Ngoài vai trò tiềm năng trong việc thúc đẩy vi môi trường tiền tiền tạo u, PI3Kγ có thể đóng vai trò trực tiếp trong các tế bào ung thư. PI3Kγ được báo cáo là cần thiết để truyền tín hiệu từ herpevirut liên quan đến sacôm Kaposi được mã hóa *vGPCR* gây ung thư và sự phát triển khối u trong mô hình sacôm ở chuột (Martin và đồng tác giả, *Cancer Cell*, 2011, *19,* 805-813). PI3Kγ cũng được gợi ý là cần thiết cho sự phát triển của các tế bào T-ALL (Subramanjam và đồng tác giả, *Cancer Cell,* 2012, *21*, 459-472), PDAC và HCC (Falasca và Maffucci, *Frontiers in Physiology*, 2014, *5*, 1-10). Hơn nữa, trong một khảo sát về đột biến điều khiển trong ung thư tuyến tụy, gen PI3Kγ được phát hiện có chứa đột biến điều khiển được dự đoán (R839C) có điểm cao thứ hai trong số các gen mà trước đây chưa được xác định là nguyên nhân gây ung thư tuyến tụy (Carter và đồng tác giả, *Cancer Biol. Ther.* 2010, *10*, 582-587).

Cuối cùng, sự thiếu hụt PI3Kγ cũng đã được báo cáo để bảo vệ động vật thí nghiệm trong các mô hình bệnh tim mạch khác nhau. Ví dụ, sự thiếu PI3Kγ sẽ làm giảm khả năng co cơ trơn do tăng huyết áp và do đó, bảo vệ chuột khỏi chứng tăng huyết áp do co mạch (Vecchione và đồng tác giả, *J. Exp. Med.* 2005, 201, 1217-1228). Trong các mô hình nghiêm ngặt về bệnh nhồi máu cơ tim ở động vật, sự ức chế PI3Kγ cung cấp khả năng bảo vệ tim mạch mạnh mẽ, làm giảm sự phát triển nhồi máu và bảo tồn chức năng cơ tim (Doukas và đồng tác giả, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103, 19866-19871).

Vì những lý do này, có nhu cầu phải phát triển các chất ức chế PI3Kγ mới mà có thể được sử dụng để điều trị các bệnh như ung thư, rối loạn tự miễn dịch, các bệnh viêm và bệnh tim. Đơn sáng chế này là nhằm mục đích đối với nhu cầu này và các nhu cầu khác.

Bản chất kỹ thuật theo sáng chế

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



(I)

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

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

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp ức chế hoạt tính của kinaza PI3Kγ bao gồm việc cho kinaza tiếp xúc với hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng.

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến hoạt động hoặc biểu hiện kinaza PI3Kγ bất thường ở bệnh nhân bằng cách cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có Công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng.

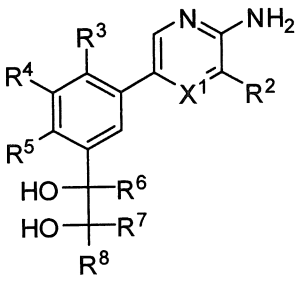
Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở đây.

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

Mô tả chi tiết sáng chế

Các hợp chất

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



(I)

hoặc muối dược dụng của chúng; trong đó:

X^1 là N hoặc CR^1;

R^1 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, CN, OH, và NH_2;

R^2 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, Cy, Cy-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $NHOR^{a1}$, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)NR^{c1}(OR^{a1})$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NOH)R^{b1}$, $C(=NCN)R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NOH)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NCN)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $OS(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $OS(O)_2R^{b1}$, 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 C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl của R^2 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

Cy được chọn từ C_{6-14} aryl, C_{3-14} xycloalkyl, heteroaryl có 5-14 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

R^3, R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, và $C(O)NR^cR^d$, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 D;

R^6, R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)NR^{c3}(OR^{a3})$, $C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NOH)R^{b3}$, $C(=NCN)R^{b3}$, và $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^6, R^7, và R^8 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^B được chọn một cách độc lập; và trong đó C_{1-6} haloalkyl của R^6, R^7, hoặc R^8 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế Y được chọn một cách độc lập;

mỗi Y độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

hoặc các nhóm thế R^6 và R^7, cùng với các nguyên tử trên vòng mà chúng được gắn vào, tạo thành C_{3-10} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^B được chọn một cách độc lập;

hoặc các nhóm thế R^7 và R^8, cùng với các nguyên tử trên vòng mà chúng được gắn vào, tạo thành C_{3-10} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^B được chọn một cách độc lập;

R^c và R^d mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^c và R^d, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^M được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a1}, R^{b1}, 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_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, và R^{d1}, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

hoặc, 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 heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

mỗi 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_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi 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_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi 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_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

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

hoặc bất kỳ R^{j1} và R^{k1} 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 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, và R^{d3} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, và R^{d3} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^B được chọn một cách độc lập;

hoặc, R^{c3} và R^{d3} bất kỳ, được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^B được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{e3} 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_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-,

(heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{b4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NOH)R^{b4}$, $C(=NCN)R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $OS(O)_2R^{b4}$, SF_5, $P(O)R^{f4}R^{g4}$, $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, và $BR^{j4}R^{k4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^A tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^B độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)NR^{c2}(OR^{b2})$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NOH)R^{b2}$, $C(=NCN)R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}C(=NOH)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NCN)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $OS(O)_2R^{b2}$, SF_5, $P(O)R^{f2}R^{g2}$, $OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, $P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, và $BR^{j2}R^{k2}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^B tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^M được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10

cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, và R^{d2} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^M được chọn một cách độc lập;

hoặc, R^{c2} và R^{d2} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^M được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{e2} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{f2} và R^{g2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{h2} và R^{i2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{j2} và R^{k2} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc bất kỳ R^{j2} và R^{k2} 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 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

hoặc, R^{c4} và R^{d4} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{e4} 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_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{f4} và R^{g4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{h4} và R^{i4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{j4} và R^{k4} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc bất kỳ R^{j4} và R^{k4} 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 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi R^D độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)NR^{c5}(OR^{b5})$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NOH)R^{b5}$, $C(=NCN)R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}C(=NOH)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NCN)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{c5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $OS(O)_2R^{b5}$, 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 C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-}

$_{7}$ xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^D mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^E được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, và R^{d5} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^E được chọn một cách độc lập;

hoặc, 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 heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^E được chọn một cách độc lập;

mỗi 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_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi 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_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi 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_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

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

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

mỗi R^E độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a6}, SR^{a6}, $NHOR^{a6}$, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)NR^{c6}(OR^{b6})$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NOH)R^{b6}$, $C(=NCN)R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}C(=NOH)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NCN)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{c6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $OS(O)_2R^{b6}$, SF_5, $P(O)R^{f6}R^{g6}$, $OP(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$, $P(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$, và $BR^{j6}R^{k6}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^E mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^G được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, và R^{d6} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, và R^{d6} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^G được chọn một cách độc lập;

hoặc, R^{c6} và R^{d6} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^G được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{e6} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{f6} và R^{g6} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{h6} và R^{i6} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

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

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

mỗi R^G độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, NO_2, SF_5, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl; và

mỗi R^M độc lập được chọn từ H, D, OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino.

Theo một số phương án:

X^1 là N hoặc CR^1;

R^1 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, CN, OH, và NH_2;

R^2 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, Cy, Cy-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $NHOR^{a1}$, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)NR^{c1}(OR^{a1})$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NOH)R^{b1}$, $C(=NCN)R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NOH)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NCN)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $OS(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $OS(O)_2R^{b1}$, 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 C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl của R^2 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

Cy được chọn từ C_{6-14} aryl, C_{3-14} xycloalkyl, heteroaryl có 5-14 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

R^3, R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, và $C(O)NR^cR^d$, trong đó C_{1-6} alkyl nói trên tùy ý có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 D;

R^6, R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)NR^{c3}(OR^{a3})$, $C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NOH)R^{b3}$, $C(=NCN)R^{b3}$, và $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^6, R^7, và R^8 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,

hoặc 8 nhóm thế R^B được chọn một cách độc lập; và trong đó said C_{1-6} haloalkyl của R^6, R^7, hoặc R^8 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế Y được chọn một cách độc lập;

mỗi Y độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

hoặc các nhóm thế R^6 và R^7, cùng với các nguyên tử trên vòng mà chúng được gắn vào, tạo thành C_{3-10} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^B được chọn một cách độc lập;

hoặc các nhóm thế R^7 và R^8, cùng với các nguyên tử trên vòng mà chúng được gắn vào, tạo thành C_{3-10} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^B được chọn một cách độc lập;

R^c và R^d mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^c và R^d, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^M được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a1}, R^{b1}, 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_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, và R^{d1}, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

hoặc, 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 heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

mỗi 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_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh,

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

mỗi 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_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi 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_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

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

hoặc bất kỳ R^{j1} và R^{k1} 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 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, và R^{d3} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, và R^{d3} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^B được chọn một cách độc lập;

hoặc, R^{c3} và R^{d3} bất kỳ, được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^B được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{e3} 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_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{b4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NOH)R^{b4}$, $C(=NCN)R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $OS(O)_2R^{b4}$, SF_5, $P(O)R^{f4}R^{g4}$, $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, và $BR^{j4}R^{k4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^A tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^B độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)NR^{c2}(OR^{b2})$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NOH)R^{b2}$, $C(=NCN)R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}C(=NOH)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NCN)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $OS(O)_2R^{b2}$, SF_5, $P(O)R^{f2}R^{g2}$, $OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, $P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, và $BR^{j2}R^{k2}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^B tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^M được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl

có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, và R^{d2} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^M được chọn một cách độc lập;

hoặc, R^{c2} và R^{d2} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^M được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{e2} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{f2} và R^{g2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{h2} và R^{i2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{j2} và R^{k2} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc bất kỳ R^{j2} và R^{k2} 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 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10

cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

hoặc, R^{c4} và R^{d4} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{e4} 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_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{f4} và R^{g4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{h4} và R^{i4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{j4} và R^{k4} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc bất kỳ R^{j4} và R^{k4} 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 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi R^D độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)NR^{c5}(OR^{b5})$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NOH)R^{b5}$, $C(=NCN)R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}C(=NOH)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NCN)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$,

$NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{c5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $OS(O)_2R^{b5}$, 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 C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^D mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^E được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, và R^{d5} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^E được chọn một cách độc lập;

hoặc, 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 heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^E được chọn một cách độc lập;

mỗi 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_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi 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_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi 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_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

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

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

mỗi R^E độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a6}, SR^{a6}, $NHOR^{a6}$, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)NR^{c6}(OR^{b6})$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NOH)R^{b6}$, $C(=NCN)R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}C(=NOH)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NCN)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{c6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $OS(O)_2R^{b6}$, SF_5, $P(O)R^{f6}R^{g6}$, $OP(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$, $P(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$, và $BR^{j6}R^{k6}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^E mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^G được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, và R^{d6} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, và R^{d6} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^G được chọn một cách độc lập;

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

mỗi R^{e6} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{f6} và R^{g6} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{h6} và R^{i6} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

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

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

mỗi R^G độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, NO_2, SF_5, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl; và

mỗi R^M độc lập được chọn từ H, D, OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino.

Theo một số phương án,

X^1 là N hoặc CR^1;

R^1 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, CN, OH, và NH_2;

R^2 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, Cy, Cy-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $NHOR^{a1}$, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)NR^{c1}(OR^{a1})$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NOH)R^{b1}$, $C(=NCN)R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NOH)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NCN)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $OS(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $OS(O)_2R^{b1}$, 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 C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl của R^2 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

Cy được chọn từ C_{6-14} aryl, C_{3-14} xycloalkyl, heteroaryl có 5-14 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

R^3, R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, và $C(O)NR^cR^d$, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 D;

R^6, R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OH, COOH và NH_2;

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

mỗi R^{a1}, R^{b1}, 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_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl,

C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, và R^{d1}, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

hoặc, 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 heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

mỗi 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_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi 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_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi 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_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

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

hoặc bất kỳ R^{j1} và R^{k1} 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 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{b4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NOH)R^{b4}$, $C(=NCN)R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$,

$NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $OS(O)_2R^{b4}$, SF_5, $P(O)R^{f4}R^{g4}$, $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, và $BR^{j4}R^{k4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^A tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^B độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)NR^{c2}(OR^{b2})$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NOH)R^{b2}$, $C(=NCN)R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}C(=NOH)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NCN)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $OS(O)_2R^{b2}$, SF_5, $P(O)R^{f2}R^{g2}$, $OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, $P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, và $BR^{j2}R^{k2}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^B tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^M được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, và R^{d2} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^M được chọn một cách độc lập;

hoặc, R^{c2} và R^{d2} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^M được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{e2} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{f2} và R^{g2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{h2} và R^{i2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{j2} và R^{k2} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc bất kỳ R^{j2} và R^{k2} 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 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

hoặc, R^{c4} và R^{d4} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl

có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{e4} 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_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{f4} và R^{g4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{h4} và R^{i4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{j4} và R^{k4} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc bất kỳ R^{j4} và R^{k4} 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 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi R^D độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)NR^{c5}(OR^{b5})$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NOH)R^{b5}$, $C(=NCN)R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}C(=NOH)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NCN)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{c5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $OS(O)_2R^{b5}$, 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 C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có

4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^D mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^E được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, và R^{d5} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^E được chọn một cách độc lập;

hoặc, 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 heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^E được chọn một cách độc lập;

mỗi 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_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi 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_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi 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_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

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

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

mỗi R^E độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a6}, SR^{a6}, $NHOR^{a6}$, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)NR^{c6}(OR^{b6})$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NOH)R^{b6}$, $C(=NCN)R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}C(=NOH)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NCN)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{c6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $OS(O)_2R^{b6}$, SF_5, $P(O)R^{f6}R^{g6}$, $OP(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$, $P(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$, và $BR^{j6}R^{k6}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^E mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^G được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, và R^{d6} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, và R^{d6} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^G được chọn một cách độc lập;

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

mỗi R^{e6} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{f6} và R^{g6} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{h6} và R^{i6} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

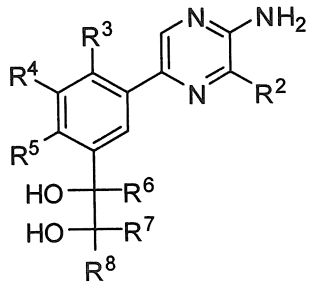
mỗi R^{j6} và R^{k6} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

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

mỗi R^G độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, NO_2, SF_5, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl; và

mỗi R^M độc lập được chọn từ H, D, OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino.

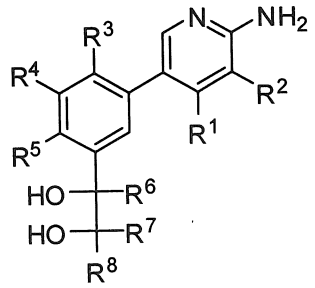
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có Công thức (II):



(II)

hoặc muối dược dụng của chúng.

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



(III)

hoặc muối dược dụng của chúng.

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

Theo một vài phương án, R^1 là H, D hoặc metyl.

Theo một vài phương án, R^1 là H.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-14} aryl, C_{3-14} xycloalkyl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh, C_{6-14} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-14} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-14 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, CN, NO_2, OH, COOH và NH_2, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-14} aryl, C_{3-14} xycloalkyl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh, C_{6-14} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-14} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-14 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^2 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, Cy, Cy-C_{1-6} alkyl-, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, CN, NO_2, OH, COOH và NH_2, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-14} aryl, C_{3-14} xycloalkyl,

heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh, C_{6-14} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-14} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-14 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^2 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ Cy, Cy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, và $C(O)OR^{a1}$; và Cy được chọn từ C_{3-14} xycloalkyl, heteroaryl có 5-14 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

Theo một số phương án, R^2 là $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ hoặc $C(O)OR^{a1}$.

Theo một số phương án, R^2 là Cy, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ hoặc $NR^{c1}C(O)R^{b1}$.

Theo một số phương án, R^2 là $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ hoặc $NR^{c1}C(O)R^{b1}$.

Theo một số phương án, R^2 là $C(O)NR^{c1}R^{d1}$.

Theo một số phương án, R^2 là Cy.

Theo một số phương án, R^2 là $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ hoặc $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, trong đó R^{c1} là H; và R^{b1} và R^{d1} mỗi nhóm độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^2 là $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, trong đó R^{c1} là H; và R^{d1} được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^2 là $C(O)NR^{c1}R^{d1}$; và mỗi R^{c1} và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{c1} và R^{d1} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

hoặc, 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, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó

nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^2 là $C(O)NR^{c1}R^{d1}$; mỗi R^{c1} và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{c1} và R^{d1} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

hoặc, 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, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập; và

mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, oxo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl, CN, NO_2, và OR^{a4}, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl của R^A tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^2 là $C(O)NR^{c1}R^{d1}$; mỗi R^{c1} và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{c1} và R^{d1} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

hoặc, 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, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, oxo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl, CN, NO_2, và OR^{a4}, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl của R^A tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a4} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng CN, NO_2, hoặc OH; và

mỗi R^D là OH.

Theo một số phương án, R^2 là $C(O)NR^{c1}R^{d1}$; và

R^{c1} là H; và

R^{d1} được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C_{1-4} alkyl-, và C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C_{1-4} alkyl-, và C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl- của R^{c1} và R^{d1} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

hoặc, 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, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^2 là $C(O)NR^{c1}R^{d1}$; và

R^{c1} là H; và

R^{d1} được chọn từ etyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, xyclobutyl, xyclohexyl, bixyclo[1.1.1]pentanyl, bixyclo[2.1.1]hexanyl, bixyclo[2.2.1]heptanyl, metyl-xyclopropyl, metyl-xyclopbutyl, metyl-phenyl, etyl-phenyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrorolidinyl, và thianyl, trong đó etyl, propyl, isopropyl, tert-butyl, xyclobutyl, xyclohexyl, bixyclo[1.1.1]pentanyl, bixyclo[2.1.1]hexanyl, bixyclo[2.2.1]heptanyl, metyl-xyclopropyl, metyl-xyclopbutyl, metyl-phenyl, etyl-phenyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrorolidinyl và thianyl của R^{d1} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

hoặc, 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 azetidinyl hoặc pyrolidinyl, trong đó azetidinyl hoặc pyrolidinyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^2 là $C(O)NR^{c1}R^{d1}$; và

R^{c1} là H; và

R^{d1} được chọn từ etyl, propyl, isopropyl, tert-butyl, xyclobutyl, xyclohexyl, bixyclo[1.1.1]pentanyl, bixyclo[2.1.1]hexanyl, bixyclo[2.2.1]heptanyl, metyl-xyclopropyl, metyl-xyclopbutyl, metyl-phenyl, etyl-phenyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrorolidinyl, và thianyl, trong đó etyl, propyl, isopropyl, tert-butyl,

xyclobutyl, xyclohexyl, bixyclo[1.1.1]pentanyl, bixyclo[2.1.1]hexanyl, bixyclo[2.2.1]heptanyl, metyl-xyclopropyl, metyl-xyclopbutyl, metyl-phenyl, etyl-phenyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrorolidinyl và thianyl của R^{d1} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

hoặc, R^{c1} và R^{d1}, được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành azetidinyl hoặc pyrolidinyl, trong đó azetidinyl hoặc pyrolidinyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^2 là C (O) $NR^{c1}R^{d1}$;

R^{c1} là H;

R^{d1} được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C_{1-4} alkyl-, và C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C_{1-4} alkyl-, và C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl- của R^{c1} và R^{d1} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

hoặc, 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, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập; và

mỗi R^A độc lập được chọn từ oxo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, và OR^{a4}, trong đó C_{1-6} alkyl của R^A tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^2 là C(O)$NR^{c1}R^{d1}$.

R^{c1} là H;

R^{d1} được chọn từ etyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, xyclobutyl, xyclohexyl, bixyclo[1.1.1]pentanyl, bixyclo[2.1.1]hexanyl, bixyclo[2.2.1]heptanyl, metyl-xyclopropyl, metyl-xyclopbutyl, metyl-phenyl, etyl-phenyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrorolidinyl và thianyl, trong đó etyl, propyl, isopropyl, tert-butyl, xyclobutyl, xyclohexyl, bixyclo[1.1.1]pentanyl, bixyclo[2.1.1]hexanyl, bixyclo[2.2.1]heptanyl, metyl-xyclopropyl, metyl-xyclopbutyl, metyl-phenyl, etyl-phenyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrorolidinyl và thianyl của R^{d1} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

hoặc, R^{c1} và R^{d1} bất kỳ, được gắn với cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành azetidinyl hoặc pyrolidinyl, trong đó azetidinyl hoặc pyrolidinyl được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^A được lựa chọn độc lập; và

mỗi R^A độc lập được chọn từ oxo, metyl, CH_2F, CHF_2, CF_3, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, CN và OH.

Theo một số phương án, R^2 là $C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

R^{c1} là H;

R^{d1} được chọn từ etyl, propyl, isopropyl, tert-butyl, xyclobutyl, xyclohexyl, bixyclo[1.1.1]pentanyl, bixyclo[2.1.1]hexanyl, bixyclo[2.2.1]heptanyl, metyl-xyclopropyl, metyl-xyclopbutyl, metyl-phenyl, etyl-phenyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrorolidinyl và thianyl, trong đó etyl, propyl, isopropyl, tert-butyl, xyclobutyl, xyclohexyl, bixyclo[1.1.1]pentanyl, bixyclo[2.1.1]hexanyl, bixyclo[2.2.1]heptanyl, metyl-xyclopropyl, metyl-xyclopbutyl, metyl-phenyl, etyl-phenyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrorolidinyl và thianyl của R^{d1} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

hoặc, R^{c1} và R^{d1} bất kỳ, được gắn với cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành azetidinyl hoặc pyrolidinyl, trong đó azetidinyl hoặc pyrolidinyl được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^A được lựa chọn độc lập; và

mỗi R^A độc lập được chọn từ oxo, metyl, CH_2F, CHF_2, CF_3, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, CN và OH.

Theo một số phương án, R^2 là $C(O)NR^{c1}R^{d1}$; R^{c1} là H; và R^{d1} được chọn từ 4-hydroxybixyclo[2.2.1]heptanyl và tetrahydropyranyl.

Theo một số phương án, R^2 là Cy, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ hoặc $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, trong đó R^{c1} là H; và R^{b1} và R^{d1} mỗi nhóm độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, mỗi R^{a1}, R^{b1}, 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_{6-10} aryl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, của

R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, và R^{d1} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập; và

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

Theo một số phương án, mỗi 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, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{c1} và R^{d1} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

hoặc, 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, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, Cy là C_{3-14} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập.

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

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

Theo một số phương án, Cy là heteroaryl có 5-14 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, Cy là heteroaryl có 5-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, Cy là heteroaryl có 5-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, Cy là heteroaryl có 5 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, Cy là heteroaryl có 5-14 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập.

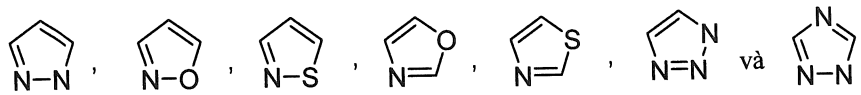
Theo một số phương án, Cy là heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, Cy là heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, Cy là heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập.

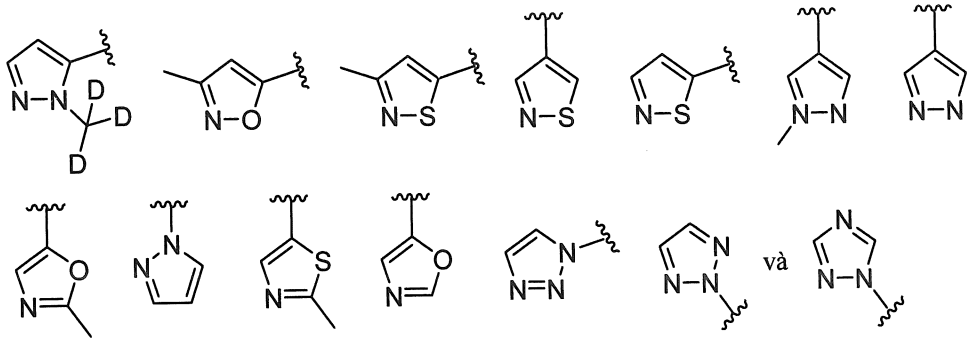
Theo một số phương án, Cy là heteroxycloalkyl có 5 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, Cy được chọn từ:



và , mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ các gốc sau:



Theo một số phương án, Cy được chọn từ pyrazol-1-yl, pyrazol-4-yl, pyrazol-5-yl, isoxazol-5-yl, isothiazol-4-yl, isothizol-5-yl, oxazol-5-yl, thiazol-5-yl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-2-yl, và 1,2,4-triazol-1-yl, mỗi nhóm được thế bằng 1 nhóm thế R^A.

Theo một số phương án, mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{b4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $OS(O)_2R^{b4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

hoặc, R^{c4} và R^{d4} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl

có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập; và

mỗi R^D độc lập được chọn từ D, OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino.

Theo một số phương án, mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{b4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $OS(O)_2R^{b4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl của R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập; và

mỗi R^D độc lập được chọn từ D, OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino.

Theo một số phương án, mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, OR^{a4}, và $NR^{c4}R^{d4}$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a4}, R^{c4}, và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl,trong đó C_{1-6} alkyl của R^{a4}, R^{c4}, và R^{d4} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập; và

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

Theo một số phương án, mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D.

Theo một số phương án, mỗi R^A độc lập được chọn từ metyl và CD_3.

Theo một số phương án, mỗi R^A là metyl.

Theo một số phương án, mỗi R^A là CD_3.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập.

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

Theo một số phương án, R^2 là C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, R^2 là propyl.

Theo một số phương án, R^2 là C_{2-6} alkenyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^A được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^2 là C_{2-6} alkenyl.

Theo một số phương án, R^2 là propenyl hoặc butenyl.

Theo một số phương án, R^2 là prop-1-enyl hoặc but-1-enyl.

Theo một số phương án, R^2 là C_{2-6} alkynyl, tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^2 là etynyl, propynyl, butynyl, hoặc pentynyl, trong đó etynyl này tùy ý được thế bằng R^A, và các nhóm propynyl, butynyl, và pentynyl mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^A được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ etynyl, prop-1-ynyl, but-1-ynyl, và pent-1-ynyl, trong đó etynyl được thế bằng R^A, và prop-1-ynyl, but-1-ynyl, và pent-1-ynyl mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^A được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ prop-1-ynyl, but-1-ynyl, và pent-1-ynyl, trong đó prop-1-ynyl, but-1-ynyl, và pent-1-ynyl mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^A được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^2 là etynyl, trong đó etynyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^A được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, mỗi R^A độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-12} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-12 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-12} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-12 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, mỗi R^A độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-12} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-12 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-12} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-12 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-12} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-12 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-12} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-12 cạnh)-C_{1-6} alkyl- mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập, và trong đó liên kết của các nhóm C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-12} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- và (heteroxycloalkyl có 4-12 cạnh)-C_{1-6} alkyl- với R^2 (*ví dụ*, với nhóm alkynyl của R^2) có thể xảy ra qua vòng nêu trên hoặc nhóm C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, CN, NO_2, và OR^{a4}, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn một cách độc lập R^D.

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

Theo một số phương án, mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, CN, NO_2, và

OR^{a4}, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^D được chọn một cách độc lập; và

mỗi R^{a4} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, mỗi R^A độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, và OR^{a4}, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^D được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, mỗi R^A độc lập được chọn từ metyl, xyclopropyl, pyrazolyl, imidazolyl, phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, imidazopyrazinyl, hydroxyl, và metoxy, trong đó xyclopropyl, pyrazolyl, imidazolyl, phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, và imidazopyrazinyl của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^D được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, mỗi R^D độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, CN, xyano-C_{1-6} alkyl, và OR^{a5}.

Theo một số phương án, mỗi R^{a5} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, mỗi R^D độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, CN, xyano-C_{1-6} alkyl, và OR^{a5}; và

mỗi R^{a5} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, mỗi R^A độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, và OR^{a4}, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^D được chọn một cách độc lập; và mỗi R^D độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, CN, xyano-C_{1-6} alkyl, và OR^{a5}.

Theo một số phương án, mỗi R^A độc lập được chọn từ metyl, xyclopropyl, pyrazolyl, imidazolyl, phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, imidazopyrazinyl, hydroxyl, và metoxy, trong đó xyclopropyl, pyrazolyl, imidazolyl, phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, và imidazopyrazinyl của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^D được chọn một cách độc lập; và mỗi R^D độc lập được chọn từ metyl, xyano, xyanometyl, và metoxy.

Theo một số phương án, R^2 là C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án, R^2 là triflometyl.

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

Theo một số phương án, mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, oxo, C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, $C(O)R^{b4}$, $C(O)OR^{a4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2R^{b4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, mỗi R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh của R^{a4} và R^{b4} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^{c4} và R^{d4} được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, mỗi R^D độc lập được chọn từ OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và phenyl.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ C_{3-12} xycloalkyl và heteroxycloalkyl có 4-12 cạnh, trong đó C_{3-12} xycloalkyl và heteroxycloalkyl có 4-12 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập; và

mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, oxo, C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, $C(O)R^{b4}$, $C(O)OR^{a4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ và $S(O)_2R^{b4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập.

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

mỗi R^A độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl, $C(O)R^{b4}$, $C(O)OR^{a4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ và $S(O)_2R^{b4}$, trong đó C_{1-3} alkyl của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập.

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

mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, oxo, C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, $C(O)R^{b4}$, $C(O)OR^{a4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ và $S(O)_2R^{b4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập; và

mỗi R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh của R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập.

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

mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, oxo, C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, $C(O)R^{b4}$, $C(O)OR^{a4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2R^{b4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh của R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

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

mỗi R^D độc lập được chọn từ OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và phenyl.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ azetidinyl, xyclobutyl, piperazinyl, và hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, trong đó azetidinyl, xyclobutyl, piperazinyl, và hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl của R^2 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ azetidinyl và xyclobutyl, trong đó azetidinyl và xyclobutyl của R^2 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ azetidinyl, xyclobutyl, piperazinyl, và hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, trong đó azetidinyl, xyclobutyl, piperazinyl, và hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl của R^2 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập; và

mỗi R^A độc lập được chọn từ oxo, C_{1-6} alkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, $C(O)R^{b4}$, $C(O)OR^{a4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ và $S(O)_2R^{b4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh, của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ azetidinyl, xyclobutyl, piperazinyl, và hexahydropyrolo[1,2-a]pyrazinyl, trong đó azetidinyl, xyclobutyl, piperazinyl, và hexahydropyrolo[1,2-a]pyrazinyl của R^2 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

mỗi R^A độc lập được chọn từ oxo, C_{1-6} alkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, $C(O)R^{b4}$, $C(O)OR^{a4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2R^{b4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh, của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập; và

mỗi R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-7 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-7 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh của R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ azetidinyl, xyclobutyl, piperazinyl, và hexahydropyrolo[1,2-a]pyrazinyl, trong đó azetidinyl, xyclobutyl, piperazinyl, và hexahydropyrolo[1,2-a]pyrazinyl của R^2 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

mỗi R^A độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl, $C(O)R^{b4}$, $C(O)OR^{a4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2R^{b4}$, trong đó C_{1-3} alkyl của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-7 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-6}

xycloalkyl, heteroaryl có 5-7 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh của R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

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

mỗi R^D độc lập được chọn từ OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và phenyl.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ azetidinyl và xyclobutyl, trong đó azetidinyl và xyclobutyl của R^2 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 R^A nhóm thế độc lập được chọn từ (1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl, etylcarboxylate, oxo, xyclopropyl, butyl, acetyl, xyclopropanecarbonyl, phenyl, metylphenyl, dimetylphenyl, pyrindinyl, thiazolyl, triflometylphenyl, xyanophenyl, hydroxyphenyl, hydroxymetyl, xyanoetyl, oxohexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl, furan-2-carbonyl, xyanopyrazinyl, và etoxyphenyl.

Theo một số phương án, R^3 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, CN, OH, và NH_2, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D.

Theo một số phương án, R^3 là C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D.

Theo một số phương án, R^3 là metyl hoặc CD_3.

Theo một số phương án, R^6 là metyl.

Theo một số phương án, R^3 là CD_3.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, CN, OH, và NH_2, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D.

Theo một số phương án, R^4 là H, D hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D.

Theo một số phương án, R^5 là H.

Theo một số phương án, R^8 là D.

Theo một số phương án, R^5 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, CN, OH, và NH_2, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D.

Theo một số phương án, R^5 là H, D hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D.

Theo một số phương án, R^5 là H.

Theo một số phương án, R^5 là D.

Theo một số phương án, R^4 và R^5 mỗi nhóm này là H.

Theo một số phương án, R^6 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OH, COOH và NH_2, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D.

Theo một số phương án, R^6 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2, OH, COOH và NH_2, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D.

Theo một số phương án, R^6 là H, D hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D.

Theo một số phương án, R^6 là metyl.

Theo một số phương án, R^6 là CD_3.

Theo một số phương án, R^6 là H.

Theo một số phương án, R^6 là D.

Theo một số phương án, R^6 là C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi halogen là F, trong đó haloalkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế Y được chọn một cách độc lập, trong đó mỗi Y độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl. Theo các phương án khác, mỗi Y độc lập được chọn từ halo và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án, R^6 là H, CH_2F, CHF_2 hoặc CF_3.

Theo một số phương án, R^6 được chọn từ CF_3, CCl_3, CF_2H, CCl_2H, CF_2Y, CCl_2Y, CFH_2, $CClH_2$, CFHY, CClHY, $CF(Y)_2$ và $CCl(Y)_2$.

Theo một số phương án, R^6 được chọn từ CF_3, CF_2H, CF_2Y, CFH_2, CFHY, và $CF(Y)_2$.

Theo một số phương án, R^6 là C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi halogen là F.

Theo một số phương án, R^6 là C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi halogen là Cl.

Theo một số phương án, R^6 được chọn từ CH_2F, CHF_2, CF_3, và CF_2CF_3.

Theo một số phương án, R^6 là CH_2F, CHF_2, hoặc CF_3.

Theo một số phương án, R^6 là CF_3.

Theo một số phương án, R^6 là CH_2F.

Theo một số phương án, R^6 là CHF_2.

Theo một số phương án, R^6 là CF_2CF_3.

Theo một số phương án, R^7 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OH, COOH và NH_2.

Theo một số phương án, R^7 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2, OH, COOH và NH_2.

Theo một số phương án, R^7 là H, D hoặc C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, R^7 là metyl hoặc etyl.

Theo một số phương án, R^7 là CD_3.

Theo một số phương án, R^7 là H.

Theo một số phương án, R^7 là D.

Theo một số phương án, R^8 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OH, COOH và NH_2, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D.

Theo một số phương án, R^8 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2, OH, COOH và NH_2, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D.

Theo một số phương án, R^8 là H, D hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D.

Theo một số phương án, R^7 là metyl hoặc etyl.

Theo một số phương án, R^8 là CD_3.

Theo một số phương án, R^8 là H.

Theo một số phương án, R^8 là D.

Theo một số phương án, R^7 và R^8 mỗi nhóm này là H.

Theo một số phương án, R^7 và R^8, cùng với nguyên tử C mà chúng được gắn vào, tạo thành xyclopropyl hoặc xyclobutyl.

Theo một số phương án, R^7 và R^8, cùng với nguyên tử C mà chúng được gắn vào, tạo thành xyclopropyl.

Theo một số phương án, mỗi R^D độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)NR^{c5}(OR^{b5})$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NOH)R^{b5}$, $C(=NCN)R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}C(=NOH)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NCN)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{c5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $OS(O)_2R^{b5}$, 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 C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^D mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^E được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, mỗi R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, và R^{d5} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^E được chọn một cách độc lập;

hoặc, 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 heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl

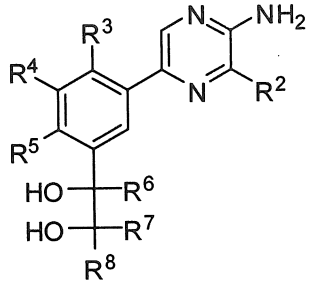
có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^E được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, mỗi R^E độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a6}, SR^{a6}, $NHOR^{a6}$, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)NR^{c6}(OR^{b6})$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NOH)R^{b6}$, $C(=NCN)R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}C(=NOH)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NCN)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{c6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $OS(O)_2R^{b6}$, SF_5, $P(O)R^{f6}R^{g6}$, $OP(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$, $P(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$, và $BR^{j6}R^{k6}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^E mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^G được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, mỗi R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, và R^{d6} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, và R^{d6} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^G được chọn một cách độc lập;

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

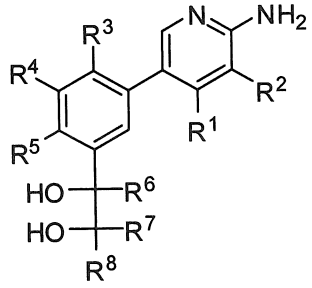
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có Công thức (II):



(II)

hoặc muối dược dụng của chúng.

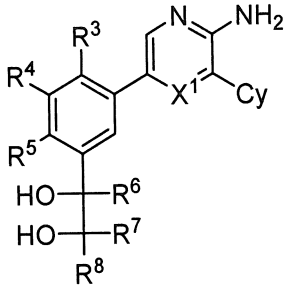
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có Công thức (III):



(III)

hoặc muối dược dụng của chúng.

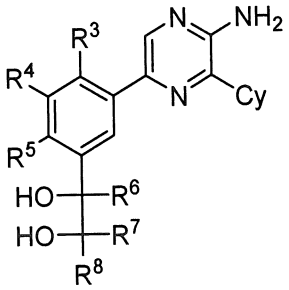
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có Công thức (IV):



(IV)

hoặc muối dược dụng của chúng.

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



(V)

hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một số phương án, X^1 là N hoặc CR^1;

R^1 là H, D hoặc C_{1-6} alkyl;

R^2 là Cy, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ hoặc $NR^{c1}C(O)R^{b1}$;

Cy là heteroaryl có 5-14 cạnh, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

R^3, R^4, và R^5 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, CN, OH, và NH_2, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D;

R^6, R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, OH, và NH_2, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D;

mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{b4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $OS(O)_2R^{b4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{b1}, 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, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{b1}, R^{c1}, và R^{d1} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

hoặc, R^{c4} và R^{d4} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập; và

mỗi R^D độc lập được chọn từ D, OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino.

Theo một số phương án, các nhóm X^1, R^1, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, Cy, R^A, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, R^{d4}, và R^D là như được định nghĩa trên đây, và R^2 là Cy.

Theo một số phương án, các nhóm X^1, R^1, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, Cy, R^A, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, R^{d4}, và R^D là như được định nghĩa trên đây, và R^2 là $C(O)NR^{c1}R^{d1}$.

Theo một số phương án, các nhóm X^1, R^1, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, Cy, R^A, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, R^{d4}, và R^D là như được định nghĩa trên đây, và R^2 là $NR^{c1}C(O)R^{b1}$.

Theo một số phương án,

X^1 là N hoặc CR^1;

R^1 là H, D hoặc C_{1-6} alkyl;

R^2 là Cy, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ hoặc $NR^{c1}C(O)R^{b1}$;

Cy là heteroaryl có 5-6 cạnh, nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

R^3, R^4, và R^5 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, CN, OH, và NH_2, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D;

R^6, R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, OH, và NH_2, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D;

mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{b4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $OS(O)_2R^{b4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{b1}, 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, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{b1}, R^{c1}, và R^{d1} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6}

alkynyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

hoặc, R^{c4} và R^{d4} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập; và

mỗi R^D độc lập được chọn từ D, OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino.

Theo một số phương án, các nhóm X^1, R^1, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, Cy, R^A, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, R^{d4}, và R^D là như được định nghĩa trên đây, và R^2 là Cy.

Theo một số phương án, các nhóm X^1, R^1, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, Cy, R^A, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, R^{d4}, và R^D là như được định nghĩa trên đây, và R^2 là $C(O)NR^{c1}R^{d1}$.

Theo một số phương án, các nhóm X^1, R^1, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, Cy, R^A, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, R^{d4}, và R^D là như được định nghĩa trên đây, và R^2 là $NR^{c1}C(O)R^{b1}$.

Theo một số phương án:

X^1 là N hoặc CH;

R^2 là C (O) $NR^{c1}R^{d1}$;

mỗi R^{c1} và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và

(heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{c1} và R^{d1} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

hoặc, 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, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, oxo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, CN, NO_2, và OR^{a4}, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl của R^A tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a4} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng CN, NO_2, hoặc OH;

mỗi R^D là OH;

mỗi R^3, R^4 và R^5 độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, OH, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} haloalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 D; và

mỗi R^6, R^7, và R^8 độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án:

X^1 là N;

R^2 là $C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

R^{c1} là H;

R^{d1} được chọn từ etyl, propyl, isopropyl, tert-butyl, xyclobutyl, xyclohexyl, bixyclo[1.1.1]pentanyl, bixyclo[2.1.1]hexanyl, bixyclo[2.2.1]heptanyl, metyl-xyclopropyl, metyl-xyclopbutyl, metyl-phenyl, etyl-phenyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrorolidinyl và thianyl, trong đó etyl, propyl, isopropyl, tert-butyl, xyclobutyl, xyclohexyl, bixyclo[1.1.1]pentanyl, bixyclo[2.1.1]hexanyl, bixyclo[2.2.1]heptanyl, metyl-xyclopropyl, metyl-xyclopbutyl, metyl-phenyl, etyl-phenyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrorolidinyl và thianyl của R^{d1} tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

hoặc, 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 azetidinyl hoặc pyrolidinyl, trong đó azetidinyl hoặc pyrolidinyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

mỗi R^A độc lập được chọn từ oxo, metyl, CH_2F, CHF_2, CF_3, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, CN, và OH;

R^3 được chọn từ H, metyl, và CD_3.

R^4 và R^5 mỗi nhóm này là H;

R^6 được chọn từ CH_2F, CHF_2, và CF_3; và

R^7 và R^8 mỗi nhóm này là H.

Theo một số phương án:

X^1 là N hoặc CH;

R^2 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, CN, NO_2, và OR^{a4}, trong đó C_{1-6}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh của R^Amỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^Dđược chọn một cách độc lập;

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

mỗi R^D độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, CN, xyano-C_{1-6} alkyl, và OR^{a5};

mỗi R^{a5} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

mỗi R^3, R^4 và R^5 độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, OH, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} haloalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 D; và

mỗi R^6, R^7, và R^8 độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án:

X^1 là N hoặc CH;

R^2 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, CN, NO_2, và OR^{a4}, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^D được chọn một cách độc lập;

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

mỗi R^D độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, CN, xyano-C_{1-6} alkyl, và OR^{a5};

mỗi R^{a5} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

R^3 được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

R^4 được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

R^5 được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

R^6 là C_{1-3} haloalkyl, trong đó mỗi halogen của C_{1-3} haloalkyl độc lập được chọn từ F và Cl; và

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án:

X^1 là N;

R^2 được chọn từ triflometyl, propyl, propenyl, etynyl, propynyl, butynyl, và pentynyl, trong đó etynyl tùy ý được thế bằng R^A, và các nhóm propynyl, butynyl, và pentynyl mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^A được chọn một cách độc lập;

mỗi R^A độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, và OR^{a4}, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^D được chọn một cách độc lập;

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

mỗi R^D độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, CN, xyano-C_{1-6} alkyl, và OR^{a5};

mỗi R^{a5} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

R^3 là C_{1-6} alkyl;

R^4 là H;

R^5 là H;

R^6 là C_{1-3} haloalkyl, trong đó mỗi halogen của C_{1-3} haloalkyl độc lập được chọn từ F và Cl;

R^7 là H; và

R^8 là H.

Theo một số phương án:

X^1 là N;

R^2 được chọn từ triflometyl, propyl, propenyl, etynyl, propynyl, butynyl, và pentynyl, trong đó etynyl tùy ý được thế bằng R^A, và các nhóm propynyl, butynyl, và pentynyl mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^A được chọn một cách độc lập;

mỗi R^A độc lập được chọn từ metyl, xyclopropyl, pyrazolyl, imidazolyl, phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, imidazopyrazinyl, hydroxyl, và metoxy, trong đó xyclopropyl, pyrazolyl, imidazolyl, phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, và imidazopyrazinyl của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^D độc lập được chọn từ metyl, xyano, xyanometyl, và metoxy;

R^3 là C_{1-6} alkyl;

R^4 là H;

R^5 là H;

R^6 là CHF_2 hoặc CF_3;

R^7 là H; và

R^8 là H.

Theo một số phương án:

X^1 là N hoặc CH;

R^2 được chọn từ C_{3-12} xycloalkyl và heteroxycloalkyl có 4-12 cạnh, trong đó C_{3-12} xycloalkyl và heteroxycloalkyl có 4-12 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, oxo, C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, $C(O)R^{b4}$, $C(O)OR^{a4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2R^{b4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroaryl có 5-10 cạnh của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh của R^{a4} và R^{b4} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

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

mỗi R^3, R^4 và R^5 độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, OH, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} haloalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 D; và

mỗi R^6, R^7 và R^8 độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án:

X^1 là N hoặc CH;

R^2 được chọn từ C_{3-6} xycloalkyl và heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, trong đó C_{3-6} xycloalkyl và heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 R^A được chọn một cách độc lập;

mỗi R^A độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl, $C(O)R^{b4}$, $C(O)OR^{a4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2R^{b4}$, trong đó C_{1-3} alkyl của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-7 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5-7 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh của R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

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

mỗi R^D độc lập được chọn từ OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl và phenyl;

R^3 được chọn từ H, metyl và CD_3;

R^4 và R^5 mỗi nhóm này là H;

R^6 được chọn từ CH_2F, CHF_2, và CF_3; và

R^7 và R^8 mỗi nhóm này là H.

Theo một số phương án:

X^1 là N;

R^2 được chọn từ azetidinyl, xyclobutyl, piperazinyl, và hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, trong đó azetidinyl, xyclobutyl, piperazinyl, và hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl của R^2 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 R^A nhóm thế độc lập được chọn từ (1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl, etylcarboxylat, oxo, xyclopropyl, butyl, axetyl, xyclopropancarbonyl, phenyl, metylphenyl, dimetylphenyl, pyrindinyl, thiazolyl, triflometylphenyl, xyanophenyl, hydroxyphenyl, hydroxymetyl, xyanoetyl, oxohexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl, furan-2-carbonyl, xyanopyrazinyl, và etoxyphenyl;

R^3 được chọn từ H, metyl và CD_3;

R^4 và R^5 mỗi nhóm này là H;

R^6 được chọn từ CH_2F, CHF_2, và CF_3; và

R^7 và R^8 mỗi nhóm này là H.

Theo một số phương án,

X^1 là N hoặc CR^1;

R^1 là H ;

R^2 là Cy, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ hoặc $NR^{c1}C(O)R^{b1}$;

Cy là heteroaryl có 5 cạnh, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

R^3, R^4, và R^5 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, CN, OH, và NH_2, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D;

R^6, R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, OH, và NH_2, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D;

mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{b4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $OS(O)_2R^{b4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{b1}, 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, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl,

phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{b1}, R^{c1}, và R^{d1} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

hoặc, R^{c4} và R^{d4} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập; và

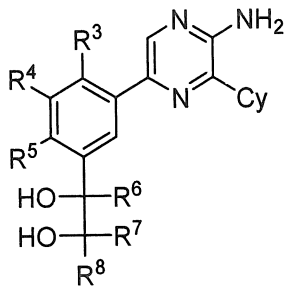
mỗi R^D độc lập được chọn từ D, OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino.

Theo một số phương án, các nhóm X^1, R^1, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, Cy, R^A, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, R^{d4}, và R^D là như được định nghĩa trên đây, và R^2 là Cy.

Theo một số phương án, các nhóm X^1, R^1, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, Cy, R^A, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, R^{d4}, và R^D là như được định nghĩa trên đây, và R^2 là $C(O)NR^{c1}R^{d1}$.

Theo một số phương án, các nhóm X^1, R^1, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, Cy, R^A, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, R^{d4}, và R^D là như được định nghĩa trên đây, và R^2 là $NR^{c1}C(O)R^{b1}$.

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



(V)

hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

X^1 là N hoặc CR^1;

R^1 là H, D hoặc C_{1-6} alkyl;

Cy là heteroaryl có 5-14 cạnh, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

R^3, R^4, và R^5 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, CN, OH, và NH_2, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D;

R^6, R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, OH, và NH_2, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D;

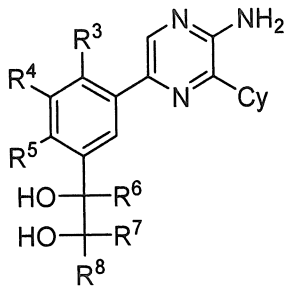
mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{b4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $OS(O)_2R^{b4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

hoặc, R^{c4} và R^{d4} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập; và

mỗi R^D độc lập được chọn từ D, OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino.

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



(V)

hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

X^1 là N hoặc CR^1;

R^1 là H, D hoặc C_{1-6} alkyl;

Cy là heteroaryl có 5-6 cạnh, nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

R^3, R^4, và R^5 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, CN, OH, và NH_2, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D;

R^6, R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, OH, và NH_2, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D;

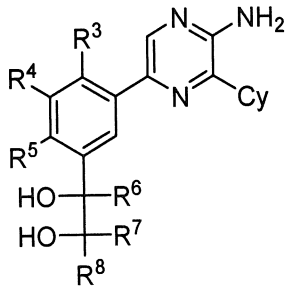
mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{b4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $OS(O)_2R^{b4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

hoặc, R^{c4} và R^{d4} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập; và

mỗi R^D độc lập được chọn từ D, OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino.

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



(V)

hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

X^1 là N hoặc CR^1;

R^1 là H;

Cy là heteroaryl có 5 cạnh, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

R^3, R^4, và R^5 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, CN, OH, và NH_2, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D;

R^6, R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, OH, và NH_2, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D;

mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{b4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $OS(O)_2R^{b4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

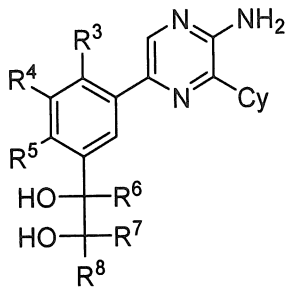
mỗi R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

hoặc, R^{c4} và R^{d4} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl

có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập; và

mỗi R^D độc lập được chọn từ D, OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino.

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



(V)

hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

Cy được chọn từ heteroaryl có 5 cạnh, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

R^3 là C_{1-6} alkyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D;

R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là H, D hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D;

R^6 là H, D, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi halogen là F, trong đó haloalkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế Y được chọn một cách độc lập, trong đó mỗi nhóm thế Y độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập là H, D hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D;

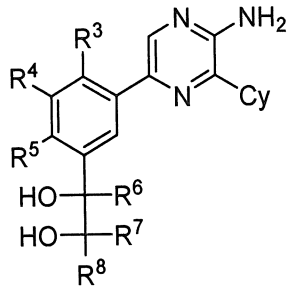
mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{b4})$,

$C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $OS(O)_2R^{b4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl của R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập; và

mỗi R^D độc lập được chọn từ D, OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino.

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



(V)

hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

Cy được chọn từ heteroaryl có 5 cạnh, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

R^3 là C_{1-6} alkyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D;

R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là H, D hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D;

R^6 là H, D, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi halogen là F, trong đó haloalkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế Y được chọn một cách độc lập, trong đó mỗi nhóm thế Y độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

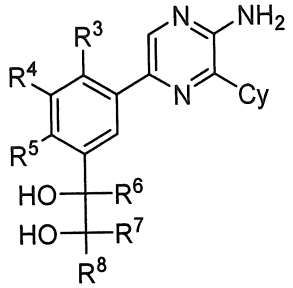
R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập là H, D hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D;

mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, OR^{a4}, và $NR^{c4}R^{d4}$; trong đó C_{1-6} alkyl của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a4}, R^{c4}, và R^{d4} độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl của R^{a4}, R^{c4}, và R^{d4} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập; và

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

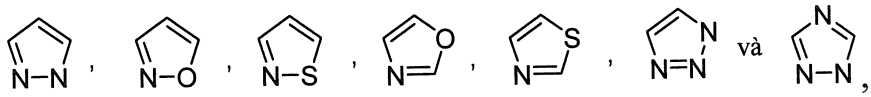
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có Công thức (V):



(V)

hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

Cy được chọn từ:



, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

R^3 là metyl hoặc CD_3;

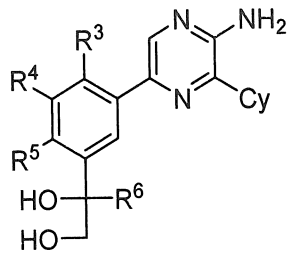
R^4 và R^5 mỗi nhóm này là H;

R^6 là C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi halogen là F;

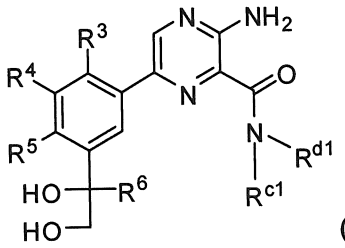
R^7 và R^8 mỗi nhóm này là H; và

mỗi R^A là metyl hoặc CD_3.

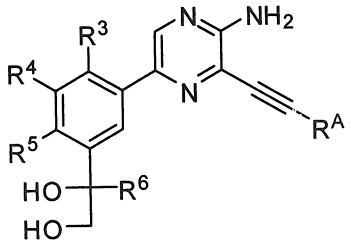
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có Công thức (VI), (VIb), hoặc (VIc):



(VI),



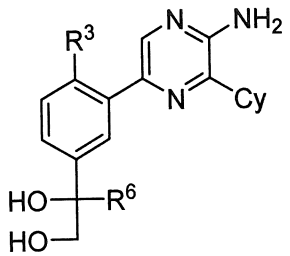
(VIb),



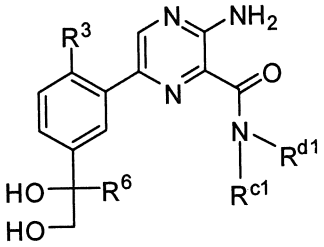
(VIc),

hoặc muối dược dụng của chúng.

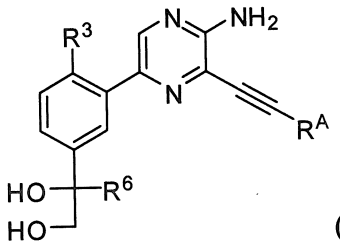
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có Công thức (VII), (VIIb), hoặc (VIIc):



(VII)



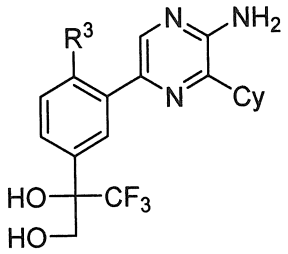
(VIIb),



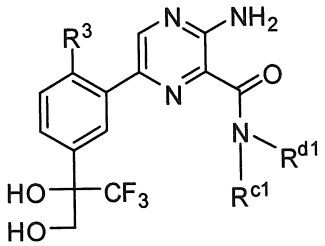
(VIIc),

hoặc muối dược dụng của chúng.

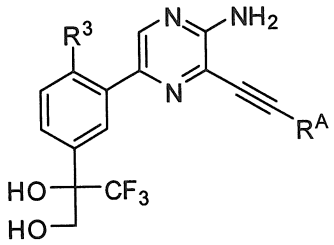
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có Công thức (VIII), (VIIIb), hoặc (VIIIc):



(VIII),



(VIIIb),



(VIIIc),

hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một số phương án, thợp chất này được chọn từ:

2-(3-(5-Amino-6-(1-(metyl-d_3)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol;

2-(3-(5-Amino-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol;

2-(3-(5-Amino-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol;

2-(3-(5-Amino-6-(3-metylisoxazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol;

2-(3-(5-Amino-6-(isothiazol-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol;

2-(3-(5-Amino-6-(isothiazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol;

2-(3-(5-amino-6-(3-metylisothiazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol;

2-(3-(5-Amino-6-(2-metyloxazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol;

2-(3-(5-amino-6-(2-metylthiazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol;

2-(3-(5-Amino-6-(oxazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol;

2-(3-(5-Amino-6-(1*H*-pyrazol-1-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol;

2-(3-(5-Amino-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol;

(2-(3-(5-Amino-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol;

2-(3-(5-Amino-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol;

2-(3-(5-Amino-6-(2-metyloxazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-4-(metyl-d_3)phenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol;

3-amino-6-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrazin-2-carboxamit;

3-amino-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-(metyl-d_3)phenyl)-*N*-(4-hydroxybixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)pyrazin-2-carboxamit;

3-amino-6-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxybutan-2-yl)phenyl)-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrazin-2-carboxamit;

2-(3-(5-amino-6-(3-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-(metyl-d_3)phenyl)-1,1,1,4,4,4-hexaflobutan-2,3-diol;

2-(3-(5-amino-6-(3-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-(metyl-d_3)phenyl)-1,1,1,4,4,4-hexaflobutan-2,3-diol;

3-amino-6-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxy-3-metylbutan-2-yl)phenyl)-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrazin-2-carboxamit;

2-(3-(5-amino-6-(1-((1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)sulfonyl)azetidin-3-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol;

(3-(3-amino-6-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-yl)xyclobutyl)(3-hydroxyazetidin-1-yl)metanon;

3-amino-*N*-((1*s*,3*R*)-3-xyanoxyclobutyl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-((*S*)-1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hydroxyxyclohexyl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-((*S*)-1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-((*trans*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-((*S*)-1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-((1*s*,3*R*)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-((*S*)-1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-((1*s*,3*R*)-3-hydroxy-1-metylxyclobutyl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-((*S*)-1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit;

(*S*)-3-amino-*N*-(4-(hydroxymetyl)bixyclo[2.1.1]hexan-1-yl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit;

(*S*)-3-amino-*N*-(3-(hydroxymetyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-((*S*)-1-hydroxypropan-2-yl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-((*S*)-1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit;

(*S*)-3-amino-*N*-(2-xyano-2-metylpropyl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit;

(*S*)-3-amino-*N*-(4-hydroxybixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-((*R*)-1-hydroxypropan-2-yl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-((*S*)-1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit;

(*S*)-3-amino-*N*-(4-hydroxybixyclo[2.1.1]hexan-1-yl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit;

3-amino-6-(5-((*S*)-1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-(metyl-d_3)phenyl)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hydroxyxyclohexyl)pyrazin-2-carboxamit;

3-amino-6-(5-((*S*)-1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-(metyl-d_3)phenyl)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hydroxyxyclohexyl)pyrazin-2-carboxamit;

(*S*)-3-amino-*N*-(4-xyanobixyclo[2.1.1]hexan-1-yl)-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-(metyl-d_3)phenyl)pyrazin-2-carboxamit;

(*S*)-3-amino-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-(metyl-d3)phenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrazin-2-carboxamit;

(*S*)-3-amino-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrazin-2-carboxamit;

3-amino-6-(5-((*S*)-1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)-*N*-((*S*)-1-hydroxypropan-2-yl)pyrazin-2-carboxamit;

3-amino-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)-*N*-(4-hydroxybixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)pyrazin-2-carboxamit;

(3-amino-6-(5-((*S*)-1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)pyrazin-2-yl)((*R*)-2-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl)metanon;

(*S*)-3-amino-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)-*N*-isopropylpyrazin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-(4-xyanobixyclo[2.1.1]hexan-1-yl)-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)pyrazin-2-carboxamit;

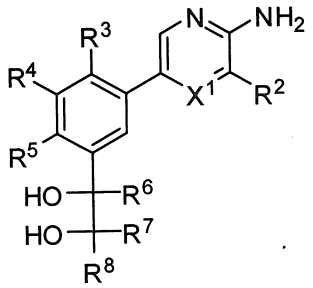
3-amino-6-(5-((*S*)-1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)-N-(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)pyrazin-2-carboxamit; và

2-(3-(5-amino-6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol;

hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang hoặc chất hỗ biến của chúng;

hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một số phương án, hợp chất là đồng phân đối ảnh *(S)* của một trong các hợp chất trước đó, hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một số phương án, hợp chất là đồng phân đối ảnh *(R)* của một trong các hợp chất trước đó, hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một số phương án, sáng chế bao gồm tất cả các đồng phân lập thể của hợp chất nêu trên.

Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có Công thức (I):



(I)

hoặc muối dược dụng của chúng; trong đó:

X^1 là N hoặc CR^1;

R^1 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, CN, OH, và NH_2;

R^2 được chọn từ $C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

R^3, R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, và $C(O)NR^cR^d$, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 D;

R^6, R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)NR^{c3}(OR^{a3})$, $C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NOH)R^{b3}$, $C(=NCN)R^{b3}$, và $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^6, R^7, và R^8 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^B được chọn một cách độc lập; và trong đó C_{1-6} haloalkyl của R^6, R^7, hoặc R^8 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế Y được chọn một cách độc lập;

mỗi Y độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

hoặc các nhóm thế R^6 và R^7, cùng với các nguyên tử trên vòng mà chúng được gắn vào, tạo thành C_{3-10} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^B được chọn một cách độc lập;

hoặc các nhóm thế R^7 và R^8, cùng với các nguyên tử trên vòng mà chúng được gắn vào, tạo thành C_{3-10} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^B được chọn một cách độc lập;

R^c và R^d mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và

(heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^c và R^d, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^M được chọn một cách độc lập;

mỗi 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, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{c1} và R^{d1} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

hoặc, 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, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, và R^{d3} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, và R^{d3} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^B được chọn một cách độc lập;

hoặc, R^{c3} và R^{d3} bất kỳ, được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^B được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{e3} 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_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{b4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NOH)R^{b4}$, $C(=NCN)R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $OS(O)_2R^{b4}$, SF_5, $P(O)R^{f4}R^{g4}$, $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, và $BR^{j4}R^{k4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^A tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^B độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)NR^{c2}(OR^{b2})$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NOH)R^{b2}$, $C(=NCN)R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}C(=NOH)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NCN)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $OS(O)_2R^{b2}$, SF_5, $P(O)R^{f2}R^{g2}$, $OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, $P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, và $BR^{j2}R^{k2}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^B tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^M được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl

có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, và R^{d2} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^M được chọn một cách độc lập;

hoặc, R^{c2} và R^{d2} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^M được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{e2} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{f2} và R^{g2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{h2} và R^{i2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{j2} và R^{k2} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc bất kỳ R^{j2} và R^{k2} 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 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10

cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

hoặc, R^{c4} và R^{d4} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{e4} 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_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{f4} và R^{g4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{h4} và R^{i4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{j4} và R^{k4} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc bất kỳ R^{j4} và R^{k4} 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 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi R^D độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)NR^{c5}(OR^{b5})$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NOH)R^{b5}$, $C(=NCN)R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}C(=NOH)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NCN)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$,

$NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{c5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $OS(O)_2R^{b5}$, 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 C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^D mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^E được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, và R^{d5} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^E được chọn một cách độc lập;

hoặc, 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 heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^E được chọn một cách độc lập;

mỗi 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_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi 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_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi 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_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

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

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

mỗi R^E độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a6}, SR^{a6}, $NHOR^{a6}$, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)NR^{c6}(OR^{b6})$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NOH)R^{b6}$, $C(=NCN)R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}C(=NOH)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NCN)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{c6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $OS(O)_2R^{b6}$, SF_5, $P(O)R^{f6}R^{g6}$, $OP(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$, $P(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$, và $BR^{j6}R^{k6}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^E mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^G được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, và R^{d6} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, và R^{d6} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^G được chọn một cách độc lập;

hoặc, R^{c6} và R^{d6} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^G được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{e6} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{f6} và R^{g6} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{h6} và R^{i6} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

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

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

mỗi R^G độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, NO_2, SF_5, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl; và

mỗi R^M độc lập được chọn từ H, D, OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino.

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

Tại các vị trí khác nhau trong bản mô tả này, các nhóm thế liên kết hóa trị hai được mô tả. Mục đích cụ thể là mỗi nhóm thế liên kết hóa trị hai bao gồm cả dạng tiến và lùi của nhóm thế liên kết. Ví dụ, $-NR(CR'R'')_n-$ bao gồm $-NR(CR'R'')_n-$ và $-(CR'R'')_nNR-$. Khi cấu trúc rõ ràng yêu cầu có nhóm liên kết, các nhóm biến Markush được liệt kê cho nhóm đó được hiểu là các nhóm liên kết.

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

Như được sử dụng ở đây, cụm từ "được thế một cách tùy ý" có nghĩa là không được thế hoặc được thế. Các nhóm 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 bị loại bỏ và được thay thế bằng nhóm thế. Một nhóm thế hóa trị hai đơn nhất, *ví dụ*, oxo, có thể thay thế cho hai nguyên tử hydro. Cần phải hiểu rằng sự thế ở nguyên tử nhất định bị giới hạn bởi hóa trị.

Như được sử dụng ở đây, cụm từ "mỗi 'nhóm biến' độc lập được chọn từ" có nghĩa về cơ bản giống như trong đó "tại mỗi lần xuất hiện 'nhóm biến' được chọn từ."

Xuyên suốt các định nghĩa, thuật ngữ "C_{n-m}" chỉ khoảng bao gồm các điểm đầu cuối, trong đó n và m là các số nguyên và cho biết số lượng nguyên tử 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 n đến m cacbon. Ví dụ về các gốc alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở các nhóm hóa học như metyl (Me), etyl (Et), *n*-propyl (*n*-Pr), isopropyl (iPr), *n*-butyl, *tert*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl; các chất đồng đẳng cao hơn như 2-metyl-1-butyl, *n*-pentyl, 3-pentyl, *n*-hexyl, 1,2,2-trimetylpropyl, và các gốc 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 cacbon-cacbon kép và có n đến m cacbon. Các nhóm alkenyl ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etenyl, *n*-propenyl, isopropenyl, *n*-butenyl, *sec*-butenyl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, gốc alkenyl chứa từ 2 đến 6, 2 đến 4, hoặc 2 đến 3 nguyên tử cacbon.

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

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

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

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 một vòng hoặc đa vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ). Thuật ngữ "C_{n-m} aryl" dùng để chỉ nhóm aryl có từ n đến m nguyên tử cacbon trên vòng. Các nhóm aryl bao gồm, ví dụ, phenyl, naphtyl, anthraxenyl, phenanthrenyl, indanyl, indenyl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, các nhóm aryl có từ 5 đến 14 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm aryl có từ 5 đến 10 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm aryl là phenyl hoặc naphtyl. Theo một số phương án, aryl là phenyl.

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

Như được sử dụng ở đây, "C_{n-m} haloalkoxy" dùng để chỉ nhóm có công thức –O-haloalkyl có từ n đến m nguyên tử cacbon. Các nhóm haloalkoxy ví dụ bao gồm 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 có thể giống hoặc khác nhau, trong đó "s" là số nguyên tử cacbon trong nhóm alkyl, trong đó nhóm alkyl có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl chỉ được flo hóa. Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Ví dụ nhóm haloalkyl bao gồm 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} alkylamino" dùng để chỉ nhóm có công thức -NH(alkyl), trong đó nhóm alkyl có từ n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

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

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "Cn-m alkylcarbonyl" dùng để chỉ nhóm có công thức -C(O)-alkyl, trong đó nhóm alkyl có từ n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

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

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

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

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "aminosulfonyl" dùng để chỉ nhóm có công thức -S$(O)_2NH_2$.

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

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

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "aminosulfonylamino" dùng để chỉ nhóm có công thức -$NHS(O)_2NH_2$.

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

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

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

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "Cn-m alkylaminocarbonylamino" dùng để chỉ nhóm có công thức -NHC(O)NH(alkyl), trong đó nhóm alkyl có từ n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "di(Cn-m alkyl)aminocarbonylamino" dùng để chỉ nhóm có công thức -$NHC(O)N(alkyl)_2$, trong đó mỗi nhóm alkyl độc lập có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, mỗi nhóm alkyl độc lập có 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} alkylcarbamyl" dùng để chỉ nhóm có công thức -C(O)-NH(alkyl), trong đó nhóm alkyl có từ n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

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

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

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

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

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "carbamyl" cho nhóm có công thức –$C(O)NH_2$.

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

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "xyano-C_{1-6} alkyl" dùng để chỉ nhóm có công thức -(C_{1-6} alkylen)-CN.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "HO-C_{1-6} alkyl" dùng để chỉ nhóm có công thức -(C_{1-6} alkylen)-OH.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "HO-C_{1-3} alkyl" dùng để chỉ nhóm có công thức -(C_{1-3} alkylen)-OH.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl" dùng để chỉ nhóm có công thức -(C_{1-6} alkylen)-O(C_{1-3} alkyl).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "C_{1-6} alkoxy-C_{1-3} alkyl" dùng để chỉ nhóm có công thức -(C_{1-6} alkylen)-O(C_{1-3} alkyl).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "cacboxy" dùng để chỉ nhóm có công thức -C(O)OH.

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

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

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "aminocarbonyloxy" dùng để chỉ nhóm có công thức -$OC(O)NH_2$.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "C_{1-3} alkylcarbonyloxy" dùng để chỉ một nhóm có công thức -OC(O)(C_{1-3} alkyl).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "C_{1-3} alkylaminocarbonyloxy" dùng để chỉ nhóm công thức -OC(O)NH(C_{1-3} alkyl).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "di(C_{1-3} alkyl)aminocarbonyloxy" dùng để chỉ nhóm có công thức -OC(O)N(C_{1-3} alkyl)$_2$, trong đó hai nhóm alkyl, mỗi nhóm độc lập có 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, "xycloalkyl" dùng để chỉ các hydrocacbon mạch vòng không thơm bao gồm các nhóm alkyl và alkenyl được đóng vòng. Các nhóm xycloalkyl có thể bao gồm các nhóm một hoặc đa vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ), 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) or 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) 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 kể cả nguyên tử tạo vòng của vòng thơm được ngưng tụ này. Nhóm xycloalkyl có thể có 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 hoặc 14 cacbon tạo vòng (tức là C_{3-14}). Theo một số phương án, xycloalkyl là C_{3-14} xycloalkyl một vòng hoặc hai vòng. Theo một số phương án, xycloalkyl là C_{3-7} xycloalkyl một vòng. Theo một số phương án, xycloalkyl là C_{4-7} xycloalkyl một vòng. Theo một số phương án, xycloalkyl là C_{4-10} xycloalkyl vòng xoắn hoặc có cầu nối (*ví dụ*, nhóm bixycloalkyl có cầu nối). Các nhóm xycloalkyl ví dụ 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, "dị vòng" dùng để chỉ dị vòng thơm một 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, S và B, trong đó N tạo vòng bất kỳ tùy ý là nhóm N-oxit. Theo một số phương án, vòng heteroaryl có 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần vòng là nguyên tử khác loạithành phần vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, S và B. Theo

một số phương án, N tạo vòng bất kỳ trong gốc heteroaryl có thể là N-oxit. Theo một số phương án, heteroaryl là heteroaryl một vòng hoặc hai vòng có 5-10 cạnh có 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, S và B. Theo một số phương án, heteroaryl là heteroaryl một vòng, hai vòng, hoặc heteroaryl ba vòng có 5-14 cạnh có 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S. Theo một số phương án, hetearyl là hetearyl một vòng hoặc hai vòng có 5-10 cạnh có 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S. Theo một số phương án, hetearyl là hetearyl một vòng có 5-6 cạnh có 1 hoặc 2 thành phần vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, S và B. Theo một số phương án, heteroaryl là vòng heteroaryl năm cạnh hoặc sáu cạnh. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl chứa từ 3 đến 14, 4 đến 14, 3 đến 7, hoặc 5 đến 6 nguyên tử tạo vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl có 1 đến 4 nguyên tử khác loại tạo vòng, 1 đến 3 nguyên tử khác loại tạo vòng, 1 đến 2 nguyên tử khác loại tạo vòng hoặc 1 nguyên tử khác loại tạo vòng. Khi nhóm heteroaryl chứa nhiều hơn một thành phần vòng là nguyên tử khác loại, các nguyên tử khách loại có thể là giống nhau hoặc khác nhau. Các nhóm heteroaryl ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyridin, pyrimidin, pyrazin, pyridazine, pyrol, pyrazol, azolyl, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, imidazol, furan, thiophen, triazol, tetrazol, thiadiazol, quinolin, isoquinolin, indol, benzothiophen, benzofuran, benzisoxazol, imidazo[1, 2-b]thiazol, purin, triazin, thieno[3,2-*b*]pyridin, imidazo[1,2-*a*]pyridin, 1,5-naphtyridin, 1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin và các nhóm tương tự.

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

Heteroaryl có sáu cạnh là nhóm heteroaryl với vòng sáu nguyên tử tạo vòng trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử tạo vòng này độc lập được chọn từ N, O, S hoặc B. Các vòng heteroaryl có sáu cạnh lấy làm ví dụ là pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, triazinyl và pyridazinyl.

Như được sử dụng ở đây, "heteroxycloalkyl" dùng để chỉ các dị vòng một vòng hoặc đa vòng có ít nhất một vòng không thơm (bão hòa hoặc không bão hòa một phần),

trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon tạo vòng được thay thế bằng nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và B, và trong đó các nguyên tử cacbon và nguyên tử khác loại tạo vòng có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo hoặc sulfua (ví dụ, C(O), S(O), C(S), hoặc $S(O)_2$, v.v.). Các nhóm heteroxycloalkyl bao gồm các hệ một vòng hoặc đa vòng (ví dụ, có 2, 3, hoặc 4 vòng ngưng tụ). Heteroxycloalkyl bao gồm các nhóm heteroxycloalkyl một vòng hoặc đa vòng có 3-14- hoặc 4-14- hoặc 3-12- hoặc 4-12-, hoặc 3-10-, hoặc 4-10- hoặc 3-7- hoặc 4-7- hoặc 5-6 cạnh. Các nhóm heteroxycloalkyl cũng có thể bao gồm các vòng xoắn hoặc các vòng có cầu nối (*ví dụ*, vòng biheteroxycloalkyl có cầu nối có 5-14 cạnh tùy ý được thế bằng 0 đến 2 nguyên tử khác loại khác độc lập được chọn từ N, O, S và B). Nhóm heteroxycloalkyl có thể được gắn qua nguyên tử cacbon tạo vòng hoặc nguyên tử khác loại tạo vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl chứa từ 0 đến 3 liên kết đôi. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl chứa từ 0 đến 2 liên kết đôi.

Cũng được bao gồm trong định nghĩa về heteroxycloalkyl là các gốc có một hoặc nhiều vòng thơm được ngưng tụ (*tức là* có liên kết chung với) với nhân dị vòng không thơm, ví dụ, các dẫn xuất benzo hoặc thienyl của piperidin, morphin, azepin, v.v.. Nhóm heteroxycloalkyl có chứa vòng thơm ngưng tụ có thể được gắn qua nguyên tử tạo vòng bất kỳ kể cả nguyên tử tạo vòng của vòng thơm ngưng tụ. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl chứa 3 đến 14 nguyên tử tạo vòng, 4 đến 14 nguyên tử tạo vòng, 3 đến 7 nguyên tử tạo vòng, hoặc 5 đến 6 nguyên tử tạo vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl có 1 đến 4 nguyên tử khác loại, 1 đến 3 nguyên tử khác loại, 1 đến 2 nguyên tử khác loại hoặc 1 nguyên tử khác loại. Theo một số phương án, heteroxycloalkyl là heteroxycloalkyl một 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. Theo một số phương án, heteroxycloalkyl là heteroxycloalkyl một vòng hoặc hai vòng có 4-10 cạnh có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, S và B và có một hoặc nhiều thành phần vòng bị oxy hóa.

Các nhóm heteroxycloalkyl ví dụ 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, 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-" dùng để chỉ nhóm có công thức xycloalkyl-alkylen-, trong đó xycloalkyl có từ o đến p nguyên tử cacbon và nhóm liên kết alkylen có n đến m nguyên tử cacbon.

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

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

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

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

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "oxo" dùng để chỉ nguyên tử oxy (tức là, =O) như một nhóm thế hóa trị hai, tạo thành nhóm cacbonyl khi gắn với 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 lựa chọn từ" có nghĩa là mỗi lần xuất hiện của nhóm biến hoặc nhóm thế, ví dụ, R^M hoặc R^A, độc lập được chọn tại mỗi lần xuất hiện từ danh sách áp dụng.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể không đối xứng (*ví dụ,* có một hoặc nhiều tâm lập thể). Tất cả các chất đồng phân lập thể, như các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang, đều được dự định thuộc sáng chế trừ khi có chỉ dẫn khác. Các hợp chất theo sáng chế chứa các nguyên tử cacbon được thế không đối xứng có thể được phân lập ở dạng có hoạt tính quang học hoặc dạng triệt quang. Phương pháp điều chế các dạng có hoạt tính quang học từ vật liệu ban đầu không có hoạt tính quang học đã được biết đến trong lĩnh vực này, như bằng cách phân giải hỗn hợp triệt quang 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 ở đây, và tất cả các đồng phân bền như vậy được bao gồm 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 phân lập dưới dạng hỗn hợp của các đồng phân hoặc dưới dạng các dạng đồng phân tách biệt. Theo một số phương án, hợp chất có cấu hình *(R)*. Theo một số phương án, hợp chất có cấu hình *(S)*. Công thức (ví dụ, Công thức (I), v.v.) được đề xuất ở đây bao gồm các đồng phân lập thể của hợp chất.

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

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

Các hợp chất được đề xuất ở đây 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 đồng phân proton mà là các trạng thái proton hóa có cùng công thức thực nghiệm và tổng điện tích. Ví dụ, các chất đồng phân proton bao gồm các cặp xeton - enol, các cặp amit - axit imiđic, các cặp lactam - lactim, các cặp enamin - imin và các dạng vòng trong đó proton có thể chiếm hai hoặc hơn hai vị trí trong hệ dị vòng, ví dụ, 1H- và 3H- imiđazol, 1H-, 2H- và 4H- 1,2,4-triazol, 1H- và 2H- isoinđol, 2-hydroxypyridin và 2-pyridon, và 1H- và 2H-pyrazol. Các dạng hỗ biến có thể ở trạng thái cân bằng hoặc bị chắn 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 như hyđrat và solvat) hoặc có thể được phân lập.

Theo một số phương án, việc điều chế hợp chất có thể liên quan đến việc bổ sung axit hoặc bazơ để ảnh hưởng, ví dụ, xúc tác cho phản ứng mong muốn hoặc tạo thành dạng muối như muối cộng axit.

Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất ở đây, hoặc muối của chúng, về cơ bản được phân lập. "Về cơ bản được phân lập" có nghĩa là hợp chất được tách ra 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 được đề xuất ở đây. Sự tách biệt đáng kể có thể bao gồm các chế phẩm chứa ít nhất khoảng 50%, ít nhất là khoảng 60%, ít nhất là khoảng 70%, ít nhất là khoảng 80%, ít nhất là khoảng 90%, ít nhất là khoảng 95%, ít nhất là khoảng 97%, hoặc ít nhất khoảng 99% khối lượng của các hợp chất được đề xuất ở đây, hoặc muối của chúng. Các phương pháp phân lập 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 bao gồm các dạng đồng phân khác trừ khi có quy định khác.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "muối dược dụng" dùng để chỉ các hợp chất, vật liệu, chế phẩm, và/hoặc dạng liều lượng mà, trong phạm vi đánh giá y tế hợp lý, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô của người và động vật mà không gây ra độc tính quá mức,

sự kích thích, phản ứng dị ứng, hoặc vấn đề khác hoặc biến chứng, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

Sáng chế cũng bao gồm các muối dược dụng của các hợp chất được đề xuất ở đây. Sáng chế cũng bao gồm các muối dược dụng của các hợp chất được đề xuất ở đây. 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 đổi 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 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 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Tái bản lần thứ 17, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, trang 1418 và *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), mỗi tài liệu này được kết hợp ở đây để tham khảo đến toàn bộ nội dung của nó.

Quy trình tổng hợp.

Như sẽ được đánh giá cao bởi những người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này, các hợp chất được đề cập ở đây, bao gồm muối và 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 bất kỳ con đường tổng hợp nào có thể có.

Các hợp chất có **Công thức (I)** có thể được điều chế như được thể hiện trong **Sơ đồ 1**. Các vật liệu ban đầu thích hợp **1-1**, trong đó Y^1 và Y^2 độc lập là halogen (ví dụ, Cl, Br, hoặc I) hoặc halogen giả (ví dụ, OTf hoặc OMs), có thể cho được chuyển hóa thành kim loại được thế thích hợp **1-2** (ví dụ, M^1 là $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, hoặc Zn) dưới các điều kiện tiêu chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất phản ứng diboron như bis(pinacolato)diboron, chất xúc tác paladi, như diclobis(triphenylphosphin)paladi(II), hoặc bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), phức hợp với diclometan, và bazơ,

như kali axetat) và sau đó cho liên hợp với hợp chất **1-3** trong đó Y^6 là halogen (ví dụ, Cl, Br, hoặc I) hoặc halogen giả (ví dụ, OTf hoặc OMs) dưới các điều kiện Suzuki tiêu chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), diclobis(triphenylphosphin)paladi(II), hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), phức hợp với diclometan và bazơ (ví dụ, bazơ cacbonat, như natri cacbonat hoặc kali cacbonat)) hoặc các điều kiện Stille tiêu chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)) hoặc các điều kiện Negishi tiêu chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II)) để tạo ra hợp chất **1-4**.

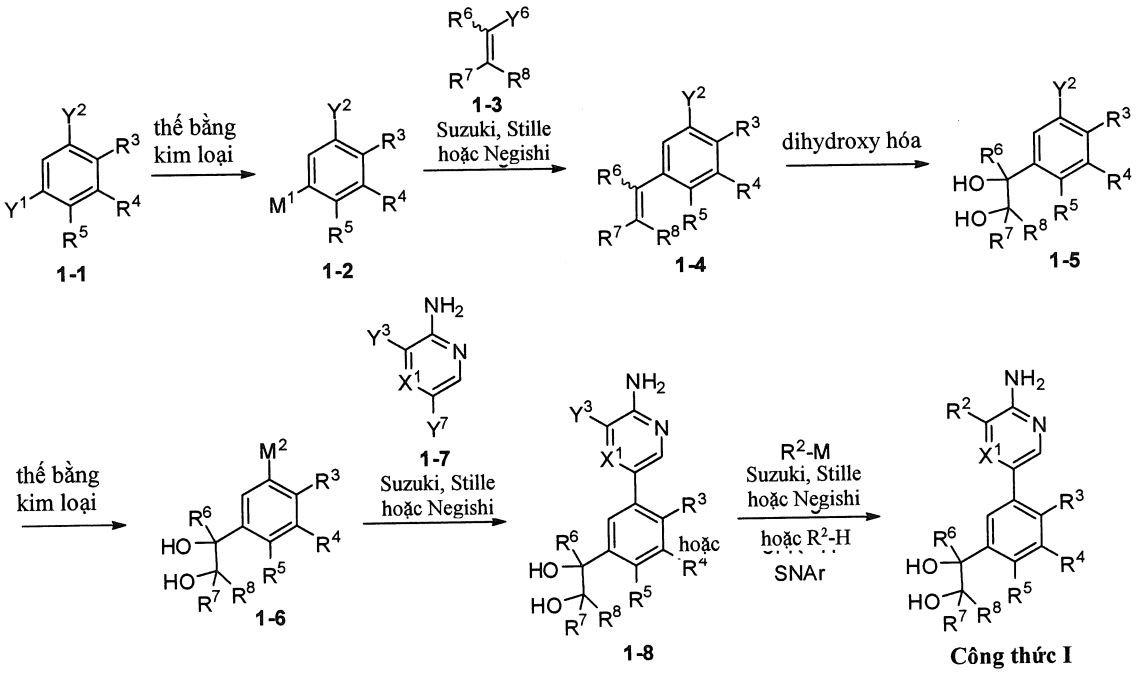
Chất trung gian **1-4** có thể được cho chuyển hóa thành chất trung gian **1-5** chứa diol bằng cách cho tiếp xúc với chất phản ứng để dihydroxyl hóa (ví dụ, osmi tetroxit và chất oxy hóa khử như *N*-metylmorpholin-*N*-oxit, hoặc AD-mix α hoặc AD-mix β). Chất trung gian **1-5** có thể cho được chuyển hóa thành kim loại được thế thích hợp **1-6** (ví dụ, M^2 là $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, hoặc Zn) dưới các điều kiện tiêu chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất phản ứng diboron như bis(pinacolato)diboron, chất xúc tác paladi, như diclobis(triphenylphosphin)paladi(II), bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), phức hợp với diclometan, hoặc $Pd_2(dba)_3$ và phối tử (như 2-dixyclohexylphosphino-2 ',4', 6'-tri-iso-propyl-1,1'-biphenyl) và bazơ, như kali axetat) và sau đó được cho liên hợp với hợp chất **1-7** trong đó Y^3 và Y^7 độc lập là halogen (ví dụ, Cl, Br hoặc I) hoặc halogen giả (ví dụ, OTf hoặc OMs) dưới các điều kiện Suzuki tiêu chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), phức hợp với diclometan và bazơ (ví dụ, bazơ cacbonat, như natri cacbonat hoặc kali cacbonat)) hoặc các điều kiện Stille tiêu chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)) hoặc điều kiện Negishi tiêu chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)) để tạo ra hợp chất **1-8**.

Chất trung gian **1-8** có thể được cho chuyển hóa thành các hợp chất có **Công thức (I)** bằng cách cho liên hợp chéo với kim loại thích hợp R^2-M (trong đó M là $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, hoặc Zn) dưới các điều kiện Suzuki tiêu chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0),

diclobis(triphenylphosphin)paladi(II), hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), phức hợp với diclometan và bazơ (ví dụ, bazơ cacbonat như natri cacbonat hoặc kali cacbonat)) hoặc điều kiện Stille tiêu chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)) hoặc các điều kiện Negishi tiêu chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)). Ngoài ra, các hợp chất có **Công thức (I)** có thể được điều chế từ chất trung gian **1-8** bằng cách cho phản ứng với chất ái nhân dưới điều kiện SNAr (ví dụ, bằng cách gia nhiệt với sự có mặt của bazơ cacbonat, như Cs_2CO_3).

Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng các hợp chất có **Công thức (I)** cũng có thể được điều chế bằng cách đảo ngược thứ tự của hai bước cuối của **Sơ đồ 1**. Bắt đầu bằng chất trung gian được thế thích hợp **1-7**, trong đó Y^3 và Y^7 độc lập là halogen (*ví dụ*, Cl, Br hoặc I) hoặc halogen giả (*ví dụ*, OTf hoặc OMs), phản ứng liên hợp để gắn R^2 có thể được thực hiện trước khi liên hợp với chất trung gian **1-6**, để tạo ra các hợp chất có **Công thức (I)**.

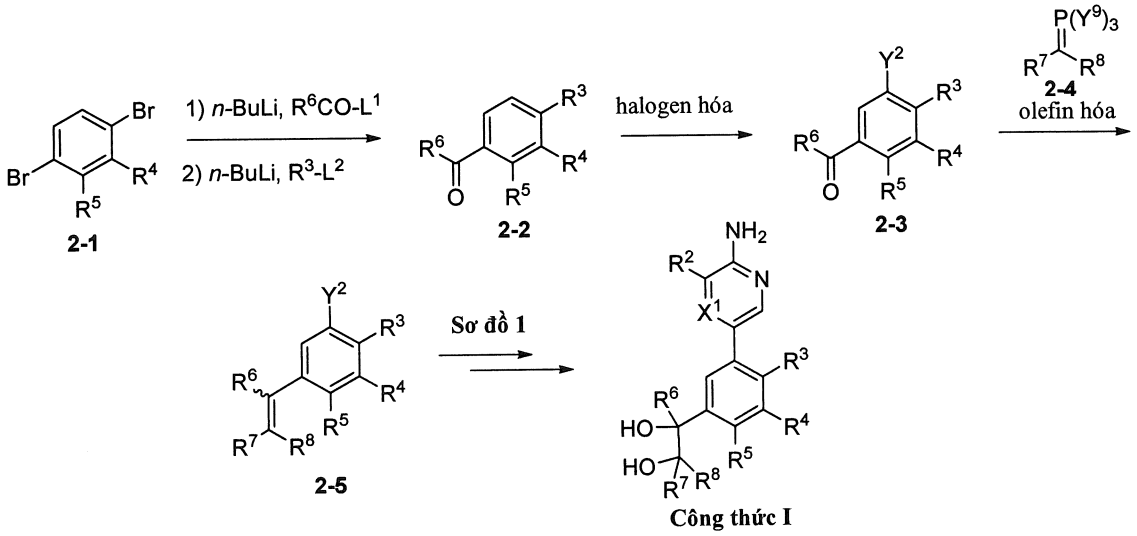
Sơ đồ 1



Các hợp chất có **Công thức (I)** có thể được điều chế như trong **Sơ đồ 2**. Bắt đầu bằng 1,4-dibrombenzen **2-1** được thế thích hợp, lần lượt cho phản ứng với bazơ mạnh (ví dụ, *n*BuLi) ở nhiệt độ thấp (ví dụ, -78 °C), tiếp theo là phản ứng với dẫn xuất của axit cacboxylic $R^6C(O)$-L^1, như este (metyl hoặc etyl este) (ví dụ, metyl trifloaxetat hoặc etyl

trifloaxetat) hoặc amit Weinreb (ví dụ, 2,2-diflo-*N*-metoxy-*N*-metylaxetamit), tiếp theo là xử lý tại chỗ với đương lượng thứ hai của bazơ mạnh (ví dụ, *n*BuLi) ở nhiệt độ thấp (ví dụ, -78 °C), tiếp theo là chất ái điện tử thứ hai R^3-L^2 (trong đó L^2 là nhóm rời chuyển thích hợp (ví dụ, halogen, như Cl, Br hoặc I hoặc mesylat hoặc tosylat)) tạo ra chất trung gian xeton **2-2**. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng thứ tự của hai bước này có thể được đảo ngược và hai bước này cũng có thể được thực hiện riêng biệt, từng bước. Chất trung gian **2-2** có thể được halogen hóa bằng cách cho tiếp xúc với các điều kiện halogen hóa để đưa Y^2 vào (ví dụ, brom với sự có mặt của $AlCl_3$ và gia nhiệt nhẹ), hoặc *N*-halo-sucxinimit (ví dụ, *N*-bromsucxinimit) và axit sulfuric trong axit axetic ở nhiệt độ cao (ví dụ, 80 °C)) để tạo ra chất trung gian **2-3**. Chất trung gian **2-3** có thể được olefin hóa để tạo ra chất trung gian **2-5** dưới các điều kiện tiêu chuẩn cho phản ứng olefin hóa (ví dụ, điều kiện Wittig với ylit như hợp chất **2-4**, trong đó Y^9 có thể là phenyl, được tạo ra bằng cách cho muối photphoni phản ứng với bazơ mạnh (ví dụ, *n*-BuLi, kali tert-butoxit hoặc NaHMDS) hoặc được tạo ra bằng phương pháp tương tự như phương pháp được tìm thấy trong *Organic Letters*, Vol.4, No. 10, 1671-1674, 2002 (*ví dụ*, tạo metylentriphenylphosphoran *tại chỗ* từ quá trình phân hủy trimetylsilyldiazometan được xúc tác bởi rhodi (I) với sự có mặt của triphenylphosphin và 2-propanol)). Olefin trung gian **2-5** có thể được cho chuyển hóa thành các hợp chất có **Công thức (I)** bằng các phương pháp được nêu trong **Sơ đồ 1**.

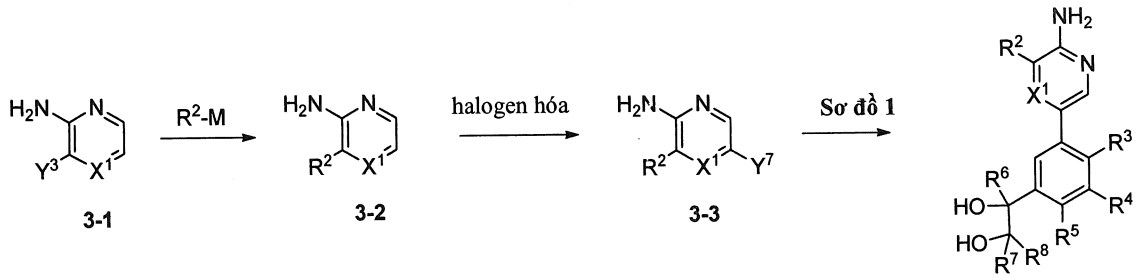
Sơ đồ 2



Các hợp chất có **Công thức (I)** cũng có thể được điều chế như trong **Sơ đồ 3**. Vật liệu ban đầu thích hợp **3-1**, trong đó Y^3 là halogen (ví dụ, Cl, Br hoặc I) hoặc halogen giả

(ví dụ, OTf hoặc OMs), có thể được cho liên hợp với kim loại được thế thích hợp R^2-M (trong đó M là $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, Zn hoặc ZnX (trong đó X là halogen như iođua)) dưới điều kiện Suzuki tiêu chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), diclobis(triphenylphosphin)paladi(II), hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), phức hợp với diclometan và bazơ (ví dụ, bazơ cacbonat như natri cacbonat hoặc kali cacbonat)) hoặc điều kiện Stille tiêu chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)) hoặc các điều kiện tiêu chuẩn của Negishi (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) tùy ý với sự có mặt của phụ gia như đồng (I) iođua) để tạo ra chất trung gian **3-2**. Chất trung gian **3-2** sau đó có thể được halogen hóa bằng phản ứng với chất phản ứng thích hợp để đưa halogen Y^7 vào (ví dụ, *N*-halosucxinimit như *N*-iodosucxinimit, *N*-bromsucxinimit hoặc *N*-closucxinimit). Chất trung gian **3-3** mang halogen Y^7 thích hợp (ví dụ, Cl, Br hoặc I) có thể được điều chế để tạo ra các hợp chất có **Công thức (I)** như được chỉ ra trong **Sơ đồ** 1.

Sơ đồ 3



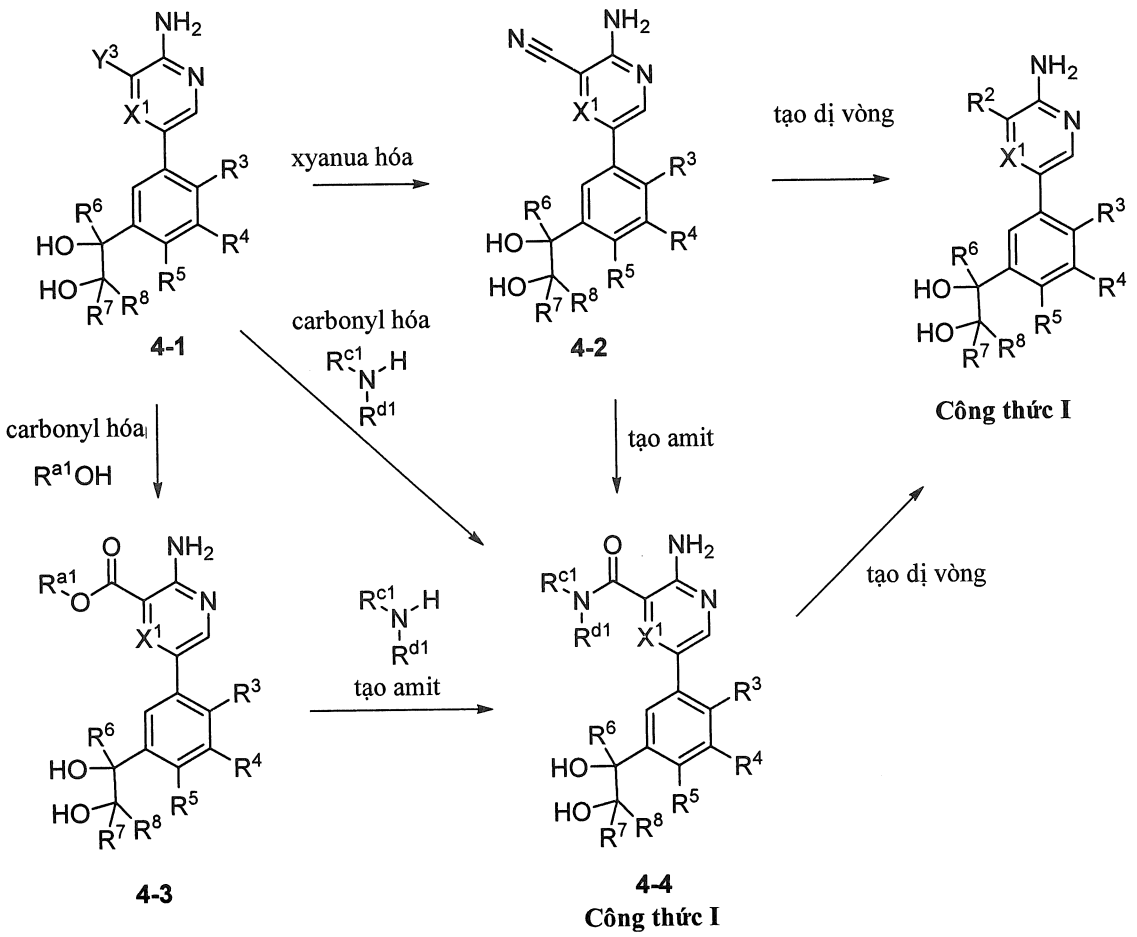
Các hợp chất có **công thức (I)** trong đó R^2 là amit hoặc dị vòng cũng có thể được điều chế như được chỉ ra trong **Sơ đồ 4**. Nhóm Y^3 của chất trung gian được thế bằng halo **4-1** (trong đó Y^3 là Cl, Br hoặc I) có thể được cho chuyển hóa thành nhóm nitril thông qua sự dịch chuyển ái nhân với nguồn xyanua (ví dụ, gia nhiệt với sự có mặt của NaCN) hoặc bằng cách liên hợp với nguồn xyanua dưới điều kiện tiêu chuẩn Negishi (ví dụ, gia nhiệt với $Zn(CN)_2$ với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)) để tạo ra chất trung gian **4-2**. Nhóm thế nitril của chất trung gian **4-2** có thể được cho chuyển hóa thành các hợp chất thế dị vòng có **Công thức (I)** bằng các phương pháp mà người có trình độ trung bình trong lĩnh vực

này đã biết (ví dụ, gia nhiệt axyl hydrazit được thế thích hợp với sự có mặt của bazơ alkoxit trong dung môi rượu (ví dụ, NaOMe trong MeOH hoặc NaOEt trong EtOH) để tạo thành triazol; gia nhiệt với nguồn azit như NaN_3 để tạo ra tetrazol). Nitril chứa chất trung gian **4-2** cũng có thể được cho chuyển hóa thành chất trung gian amit **4-4** (hợp chất có Công thức (I) trong đó R^2 là nhóm amit) bằng cách thủy phân (ví dụ, gia nhiệt với sự có mặt của dung dịch axit trong nước; hoặc với KOH trong tBuOH) tiếp theo là phản ứng liên hợp axit tạo thành với $R^{c1}R^{d1}NH$ sử dụng các điều kiện liên hợp amit tiêu chuẩn (ví dụ, HATU).

Nhóm Y^3 của chất trung gian được thế bằng halogen **4-1** (trong đó Y^3 là Cl, Br hoặc I) có thể được cho chuyển hóa thành chất trung gian este **4-3** dưới các điều kiện cacbonyl hóa tiêu chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi, cacbon monoxit và rượu $R^{a1}OH$ như metanol hoặc etanol). Este **4-3** có thể được cho chuyển hóa thành amit **4-4** (các hợp chất có Công thức (I) trong đó R^2 là nhóm amit) bằng cách sử dụng các điều kiện amin hóa (ví dụ, bằng cách cho phản ứng với amin như $R^{c1}R^{d1}NH$ với sự có mặt của $AlMe_3$). Ngoài ra, este **4-3** có thể được cho chuyển hóa thành amit **4-4** dưới các điều kiện tiêu chuẩn để thủy phân, như tiếp xúc với bazơ hydroxit (ví dụ, LiOH, NaOH, KOH trong nước và dung môi như THF, MeOH hoặc EtOH) để tạo ra axit cacboxylic, tiếp theo là liên hợp axit tạo thành với $R^{c1}R^{d1}NH$ sử dụng các điều kiện liên hợp amit tiêu chuẩn (ví dụ, HATU). Ngoài ra, nhóm Y^3 của chất trung gian **4-1** được thế bằng halo có thể được cho chuyển hóa trực tiếp thành amit **4-4** dưới các điều kiện cacbonyl hóa tiêu chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi, cacbon monoxit và amin $R^{c1}R^{d1}NH$). Các amit thích hợp **4-4** có thể được cho chuyển hóa thành các hợp chất có **Công thức (I)** trong đó R^2 là dị vòng bằng các phương pháp mà người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này đã biết (ví dụ, khi amit **4-4** là hydrazit, nó có thể được cho phản ứng với *N*-(triphenylphosphoranyliden)isoxyanamit hoặc với axit *p*-toluensulfonic và chất orthoeste (ví dụ, triethylorthoformat) để tạo thành 1,3,4-oxadiazol; amit được thế thích hợp có thể được cho phản ứng với hợp chất α-halocarbonyl (ví dụ, chloraxetaldehyt) để tạo ra một oxazol; amit được thế thích hợp có thể được cho phản ứng với 1,1-dimetoxy-*N, N*-dimetylmetanamin và hydroxylamin để tạo thành 1,2,4-oxadiazol; chuyển hóa amit thành thioamit (ví dụ, sử dụng P_2S_5 hoặc chất phản ứng Lawesson) trước khi phản ứng với các

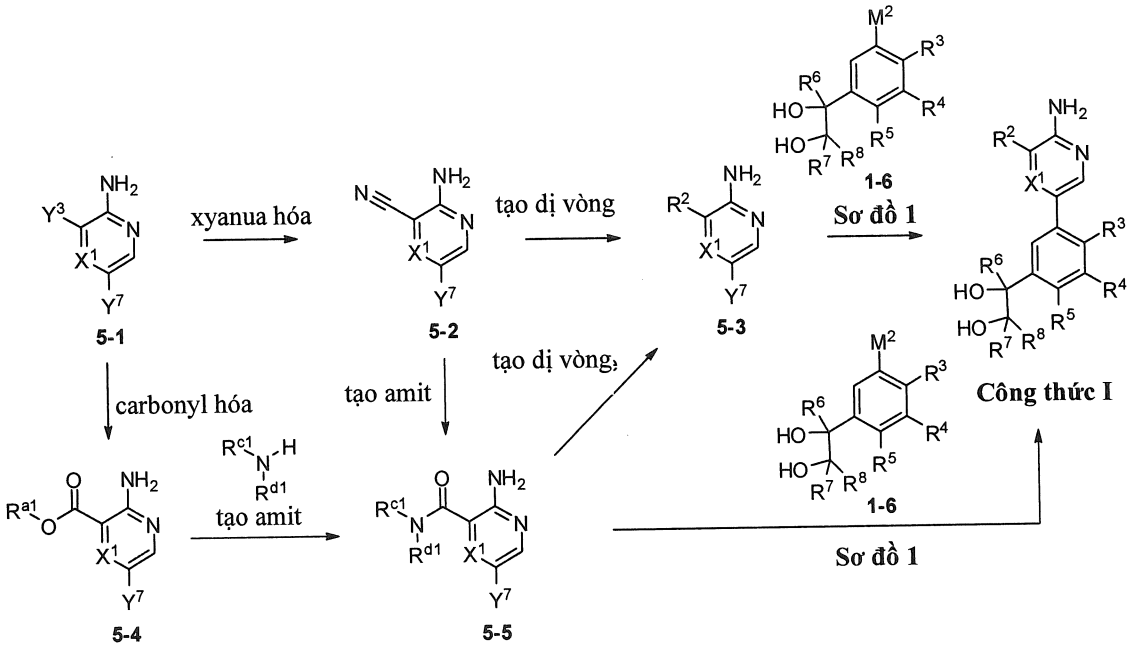
chất phản ứng nói trên, sẽ tạo ra các thiadiazol hoặc thiazol tương ứng chứ không phải là các oxadiazol và oxazol).

Sơ đồ 4



Như được thể hiện trong **Sơ đồ 5**, các bước của **Sơ đồ 4** có thể được thực hiện trên các vật liệu ban đầu thích hợp **5-1** trước khi liên hợp với chất trung gian **1-6** từ **Sơ đồ 1**. Quy trình này cũng tạo ra các chất trung gian hữu ích trong việc điều chế các hợp chất có **Công thức (I)**, trong đó R^2 là amit hoặc dị vòng. Axit cacboxylic trung gian **5-4** (*ví dụ*, R^{a1} =H và Y^7 =halogen thích hợp như Cl, Br hoặc I) có thể được cho chuyển hóa thành amit trung gian **5-5** bằng cách phản ứng với amin ($R^{c1}R^{d1}NH$) dưới điều kiện tạo amit tiêu chuẩn (ví dụ, sử dụng chất phản ứng liên hợp như HATU, với sự có mặt của bazơ, như diisopropyletylamin).

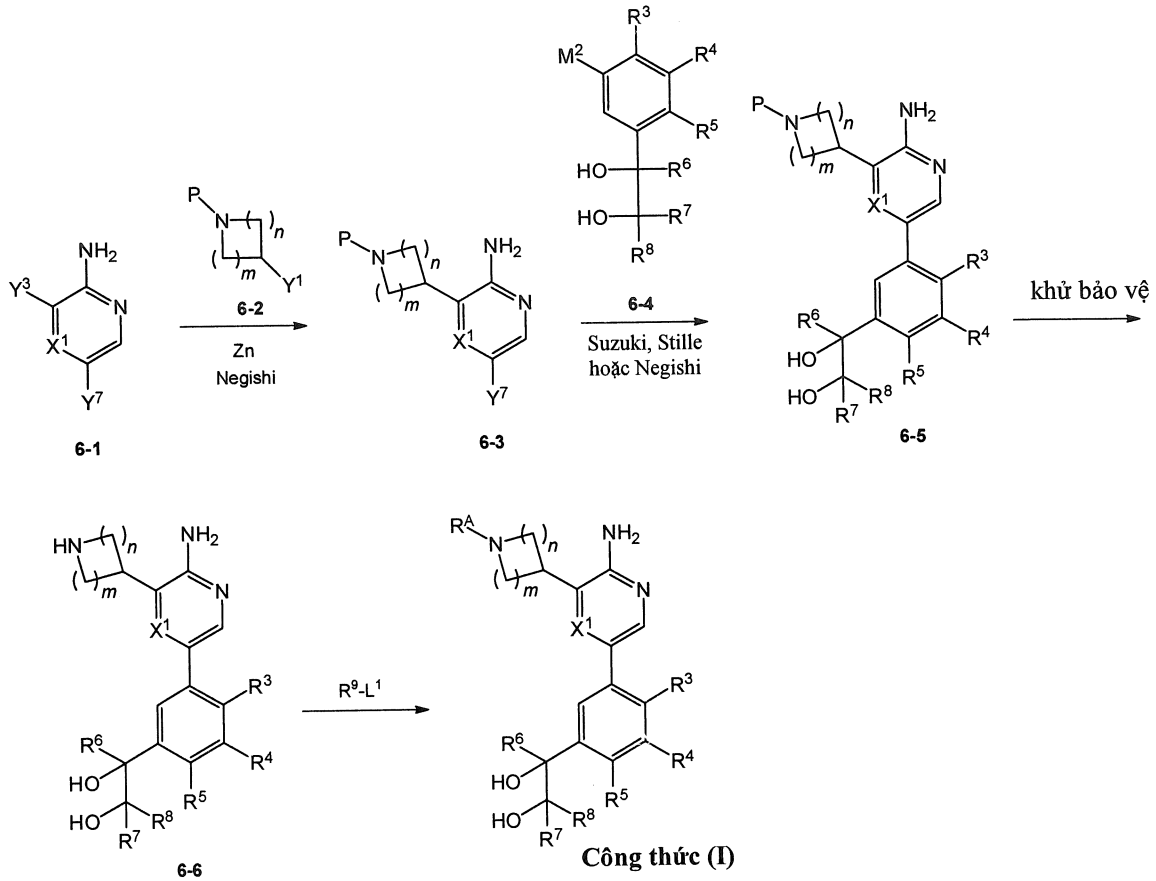
Sơ đồ 5.



Các hợp chất có **Công thức (I)** có thể được điều chế như trong **Sơ đồ 6**. Vật liệu ban đầu thích hợp **6-1**, trong đó Y^3 và Y^7 là các nguyên tử halogen thích hợp (ví dụ, Cl, Br, hoặc I) hoặc các halogen giả (ví dụ, OTf hoặc OMs), có thể được cho chuyển hóa thành chất trung gian **6-3** bằng cách cho liên hợp với các loại kẽm hữu cơ được tạo thành từ halogenua **6-2** thích hợp tùy ý được bảo vệ, trong đó Y^1 là halogen (ví dụ, Cl, Br, hoặc I) dưới điều kiện tiêu chuẩn Negishi (ví dụ, với sự có mặt của Zn (có thể được hoạt hóa bởi các chất như 1, 2-dibrometan và TMSCl) và với sự có mặt của chất xúc tác paladi thích hợp, (ví dụ, sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II)diclometan và đồng(I) iođua)). Chất trung gian **6-3** trong đó Y^7 là halogen (ví dụ, Cl, Br, hoặc I) hoặc halogen giả (ví dụ, OTf hoặc OMs) có thể được cho liên hợp với kim loại được thế thích hợp **6-4** (ví dụ, M^2 là $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, hoặc Zn) dưới các điều kiện Suzuki tiêu chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), diclobis(triphenylphosphin)paladi(II), hoặc là phức hợp của [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan và bazơ (ví dụ, bazơ cacbonat như natri cacbonat hoặc kali cacbonat)) hoặc điều kiện Stille tiêu chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)) hoặc các điều kiện tiêu chuẩn của Negishi (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc [1,1'-

bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)) để tạo ra các hợp chất **6-5**, mà bản thân chúng có thể là các hợp chất có **Công thức (I)**, hoặc nếu được bảo vệ (với nhóm bảo vệ P, ví dụ, Boc), có thể được khử bảo vệ để tạo ra các hợp chất **6-6** bằng cách sử dụng các điều kiện thích hợp để loại bỏ nhóm bảo vệ nhóm này cũng phù hợp về khả năng tương thích với các nhóm chức khác có thể có trong phân tử này. Các chất trung gian **6-6** tùy ý có thể được cho phản ứng với chất ái điện tử R^A-L^1 (trong đó L^1 là nhóm rời chuyển (ví dụ, halogen, như Cl, Br hoặc I hoặc mesylat hoặc tosylat), hoặc R^A-L^1 có thể là axit cacboxylic được hoạt hóa bằng cách cho tiếp xúc với chất phản ứng liên hợp (ví dụ, DCC, EDC hoặc HATU)) với sự có mặt của bazơ (ví dụ, diisopropyletylamin hoặc trietylamin) để tạo ra các hợp chất có **Công thức (I)**.

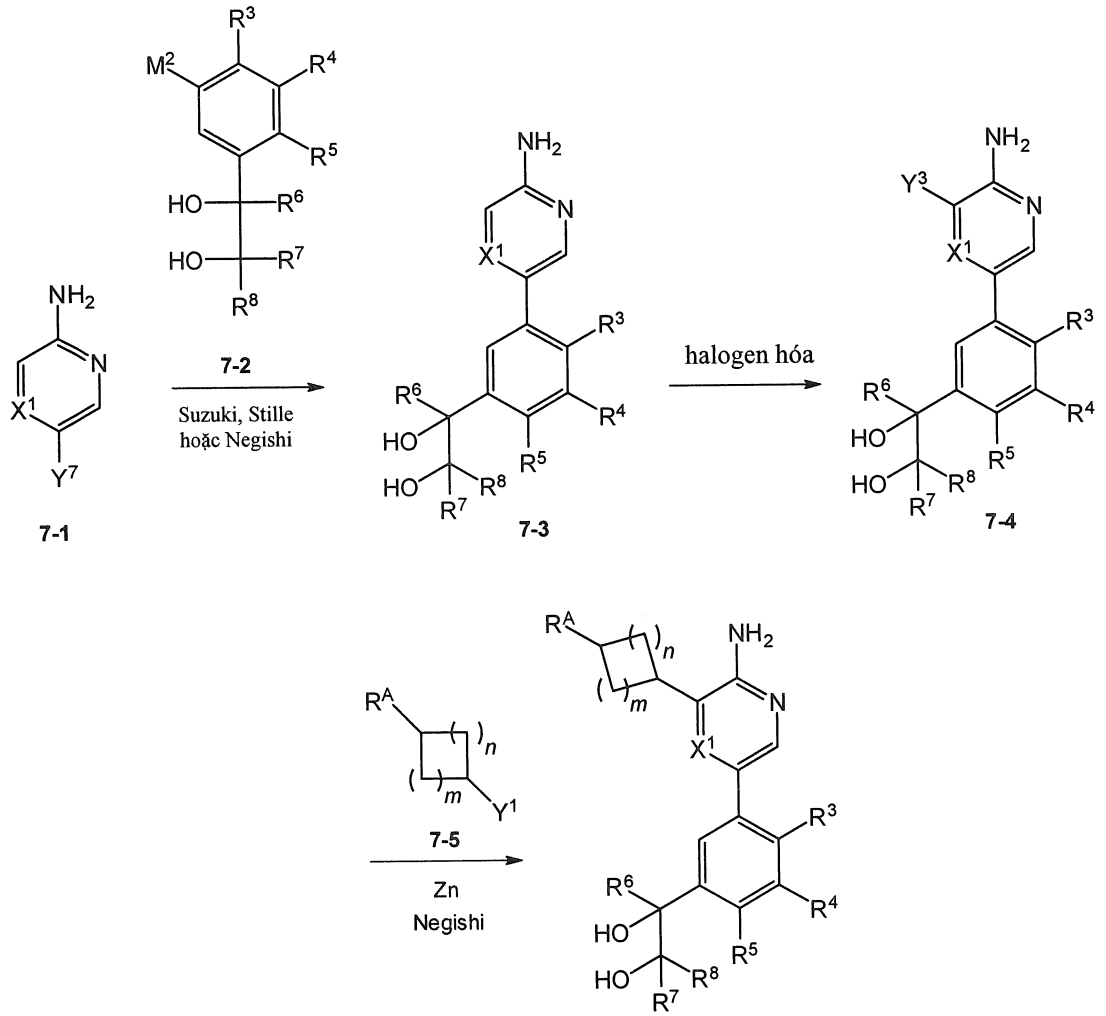
Sơ đồ 6



Các hợp chất có **công thức (I)** có thể được điều chế như trong sơ đồ **7**. Vật liệu ban đầu thích hợp **7-1**, trong đó Y^7 là halogen (ví dụ, Cl, Br, hoặc I) hoặc halogen giả (ví dụ, OTf hoặc OMs), có thể được cho chuyển hóa thành chất trung gian **7-3** bằng phản ứng liên hợp với kim loại được thế thích hợp **7- 2** (ví dụ, M^2 là $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, hoặc Zn) dưới điều kiện Suzuki tiêu chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), diclobis(triphenylphosphin)paladi(II), hoặc phức

hợp của [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan và bazơ (ví dụ, bazơ cacbonat, như natri cacbonat hoặc kali cacbonat)) hoặc điều kiện Stille tiêu chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)) hoặc điều kiện Negishi tiêu chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)). Chất trung gian chứa halogen **7-4** có thể được điều chế bằng cách cho chất trung gian **7-3** phản ứng với chất phản ứng thích hợp để đưa vào halogen Y^3 (ví dụ, *N*-halosucxinimit như *N*-iodosucxinimit, *N*-bromsucxinimit hoặc *N*-closucxinimit) vào. Chất trung gian **7-4** mang halogen Y^3 thích hợp (ví dụ, Cl, Br hoặc I) có thể được cho liên hợp với kẽm hữu cơ thu được từ vật liệu ban đầu thích hợp **7-5** trong đó Y^1 là halogen thích hợp (ví dụ, Br hoặc I) dưới các điều kiện Negishi tiêu chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của Zn (có thể được hoạt hóa bởi các tác nhân như 1,2-dibrometan và TMSCl) và với sự có mặt của chất xúc tác paladi thích hợp, (ví dụ, [1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden](3-clopyridyl)paladi(II)diclorua)) để tạo ra các hợp chất có **công thức (I)**.

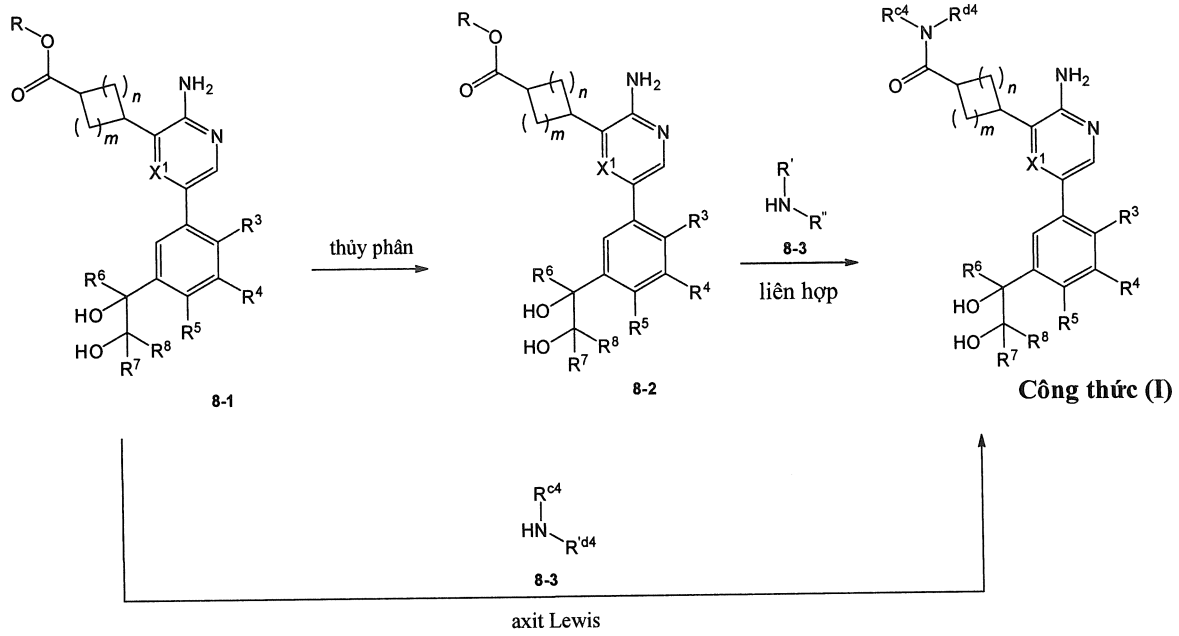
Sơ đồ 7



Công thức (I)

Các hợp chất có **công thức (I)** có thể được điều chế như trong sơ đồ **8**. Các chất trung gian **8-1** có chứa este (ví dụ, R là metyl hoặc etyl) có thể được thủy phân bằng cách cho tiếp xúc với bazơ hydroxit (ví dụ, LiOH, NaOH, KOH trong nước và đồng dung môi như THF, MeOH hoặc EtOH) để tạo ra chất trung gian axit cacboxylic **8-2**. Các chất trung gian chứa axit carboxylic có thể được cho liên hợp với amin **8-3** với sự có mặt chất phản ứng liên hợp amit (ví dụ, DCC, EDC và HATU) và với sự có mặt của bazơ thích hợp (ví dụ, diisopropyletylamin hoặc trietylamin) để tạo ra các hợp chất có **Công thức (I)**. Ngoài ra, các chất trung gian chứa este có thể được cho chuyển hóa trực tiếp thành các hợp chất chứa amit có **Công thức (I)** bằng cách cho phản ứng ở nhiệt độ cao (ví dụ, 80 °C) với amin **8-3** có mặt chất xúc tác axit Lewis (ví dụ, $AlMe_3$).

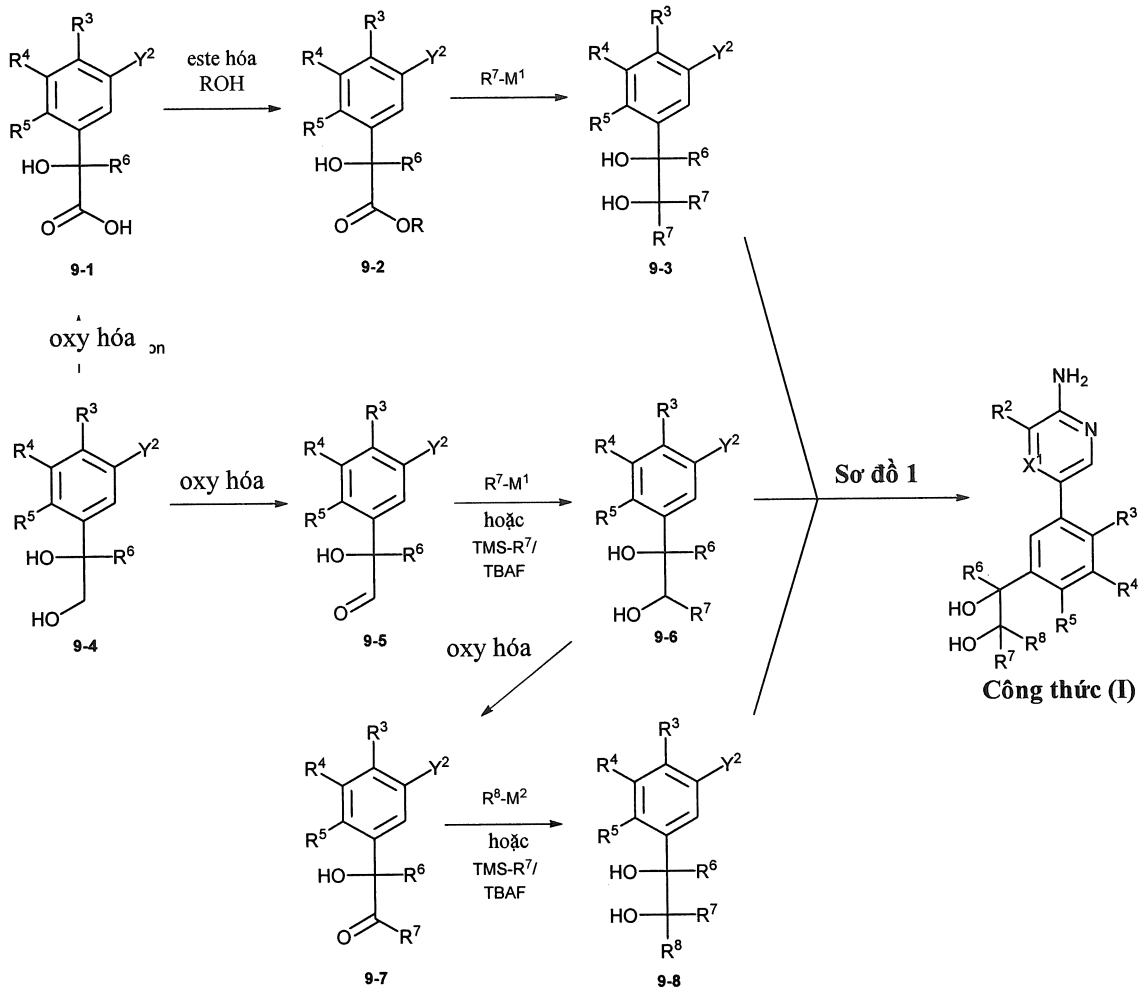
Sơ đồ 8



Các hợp chất có **Công thức (I)** có thể được điều chế như trong **Sơ đồ 9**. Chất trung gian chứa diol **9-4** có thể được cho chuyển hóa thành chất trung gian axit cacboxylic **9-1** bằng phản ứng với chất oxy hóa thích hợp (ví dụ, bằng phản ứng với oxy hoặc không khí trên kim loại, như Pt). Chất trung gian chứa axit cacboxylic **9-1** có thể cho phản ứng dưới các điều kiện để este hóa (ví dụ, hồi lưu trong dung môi rượu như metanol hoặc etanol với sự có mặt của axit, như axit sunfuric) để tạo ra chất trung gian este **9-2**. Cho chất trung gian **9-2** tiếp xúc với chất phản ứng cơ kim R^7-M^1 (ví dụ, chất phản ứng Grignard như metylmagie bromua) có thể tạo ra chất trung gian diol **9-3** được thế. Cách khác, chất trung gian chứa diol **9-4** có thể được cho chuyển hóa thành chất trung gian aldehyt **9-5** bằng cách xử lý với chất oxy hóa thích hợp (ví dụ, phức hợp lưu huỳnh trioxit-pyridin hoặc Dess-Martin periodinan). Cho aldehyt **9-5** tiếp xúc với chất ái nhân thích hợp (ví dụ, chất phản ứng cơ kim R^7-M^1 như chất phản ứng Grignard (ví dụ, metylmagie bromua) hoặc chất phản ứng cung cấp nguồn chất ái nhân cacbon được flo hóa (ví dụ, silan được thế thích hợp như trimetyl(triflometyl)silan hoặc trimetyl(diflometyl)silan với sự có mặt của TBAF)) có thể tạo ra chất trung gian diol được thế **9-6**. Chất trung gian **9-6** có thể bị oxy hóa thành xeton **9-7** bằng phản ứng với chất oxy hóa thích hợp (ví dụ, Dess Martin periodinan hoặc PCC) và sản phẩm xeton **9-7** có thể được cho phản ứng với chất ái nhân thích hợp (ví dụ, chất phản ứng cơ kim R^8-M^2 như chất phản ứng Grignard (ví dụ, metylmagie bromua) hoặc các chất phản ứng cung cấp nguồn chất ái nhân cacbon được flo hóa (ví dụ, silan được thế thích hợp như trimetyl(triflometyl)silan hoặc trimetyl(diflometyl)silan với sự có mặt của

TBAF)) để tạo ra chất trung gian chứa diol được thế **9-8**. Các trung gian **9-3**, **9-6**và **9-8** rất hữu ích cho việc tổng hợp các hợp chất có **Công thức (I)** theo các phương pháp của **Sơ đồ 1**.

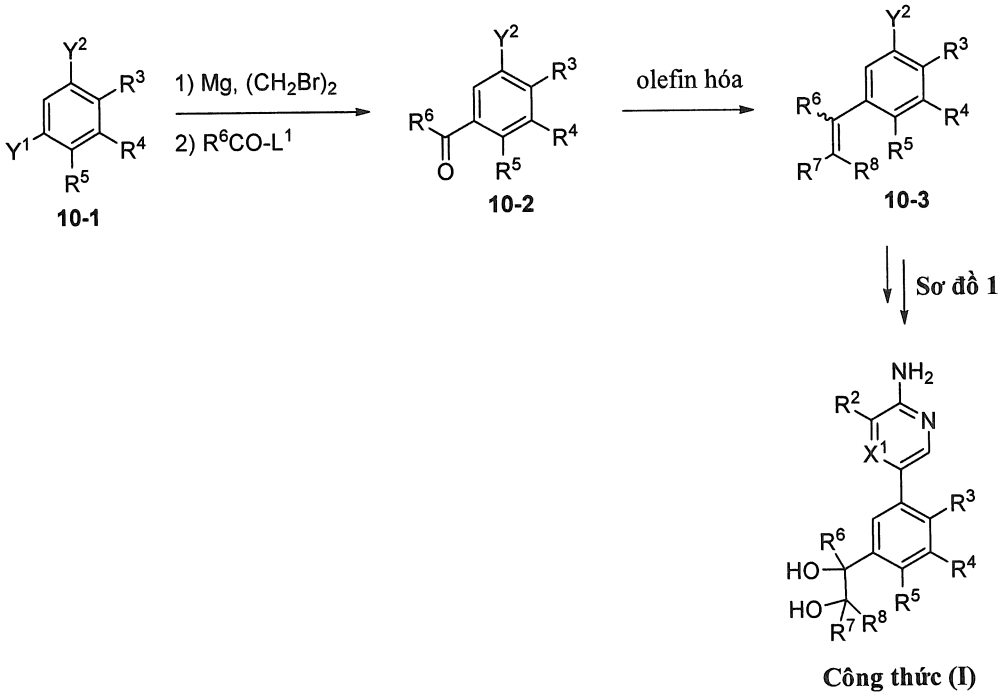
Sơ đồ 9



Các hợp chất có **Công thức (I)** có thể được điều chế như trong **Sơ đồ 10**. Vật liệu ban đầu thích hợp **10-1**, trong đó Y^1 và Y^2 độc lập là các halogen thích hợp (ví dụ, Cl, Br hoặc I) hoặc các halogen giả (ví dụ, OTf), có thể được cho chuyển hóa thành chất trung gian xeton **10-2** bằng phản ứng tạo chất phản ứng Grignard (ví dụ, bằng cách cho hợp chất **10-1** phản ứng với magiê với sự có mặt của dibrometan), và cho chất phản ứng Grignard phản ứng với chất ái điện tử thích hợp (R^6CO-L^1), trong đó L^1 là nhóm rời chuyển thích hợp (*ví dụ*, R^6CO- L^1 là amit Weinreb (L^1 = -NMeOMe), như 2,2-diflo-*N*-metoxy-*N*-metylaxetamit). Chất trung gian **10-2** có thể được cho chuyển hóa thành olefin **10-3** được thế thích hợp thông qua các phương pháp đã biết (*ví dụ*, bằng phản ứng với trimetylsilyldiazometan với sự có mặt của chất xúc tác như tris (triphenylphosphin)rhodi (I) clorua và triphenylphosphin trong hỗn hợp chứa 2- propanol; hoặc thông qua phản ứng

với olefination Peterson, *ví dụ*, phản ứng với ((trimetylsilyl)metyl)magie clorua, tiếp đó là phản ứng với trimetylsilyl triflometanesulfonat)). Chất trung gian **10-3** có thể được cho chuyển hóa thành các hợp chất có **Công thức (I)** như được thể hiện trong **Sơ đồ 1**.

Sơ đồ 10



Các phản ứng điều chế các hợp chất được mô tả ở đây có thể được thực hiện trong các dung môi thích hợp có thể được lựa chọn dễ dàng bởi chuyên gia có trình độ trung bình trong kỹ thuật tổng hợp hữu cơ. Các dung môi thích hợp về cơ bản có thể không phản ứng với vật liệu ban đầu (chất phản ứng), chất trung gian hoặc sản phẩm ở nhiệt độ mà phản ứng được thực hiện, (ví dụ, nhiệt độ có thể dao động từ nhiệt độ đông đặc 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 gồm nhiều dung môi. Tùy thuộc vào bước phản ứng cụ thể, người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này có thể lựa chọn dung môi thích hợp cho bước phản ứng cụ thể.

Cách diễn đạt, "nhiệt độ môi trường xung quanh" 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 như nhiệt độ phản ứng, nghĩa là nhiệt độ của phòng trong đó phản ứng được thực hiện, ví dụ, nhiệt độ từ khoảng 20 °C đến khoảng 30 °C.

Việc điều chế các hợp chất được mô tả ở đây có thể liên quan đến việc bảo vệ và khử bảo vệ của các nhóm hóa học khác nhau. Nhu cầu bảo vệ và khử bảo vệ, và lựa chọn các nhóm bảo vệ thích hợp, có thể dễ dàng được xác định bởi một người có trình độ trung

bình trong lĩnh vực này. Hóa học về các nhóm bảo vệ có thể được tìm thấy, ví dụ, trong TW Greene và PGM Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, xuất bản lần thứ 3, Wiley & Sons, Inc., New York (1999).

Các phản ứng có thể được theo dõi bằng bất kỳ phương pháp thích hợp nào đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, sự hình 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), quang phổ hồng ngoại, quang trắc 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 trình độ trung bình trong lĩnh vực này bằng nhiều phương pháp khác nhau, bao gồm sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và sắc ký silica pha chuẩn.

Phương pháp sử dụng

Các hợp chất, muối hoặc đồng phân lập thể của chúng được mô tả ở đây ức chế hoạt tính của kinaza PI3Kγ. Do đó, các hợp chất, muối hoặc đồng phân lập thể được mô tả ở đây có thể được sử dụng trong các phương pháp ức chế kinaza PI3Kγ bằng cách cho kinaza tiếp xúc với một hoặc nhiều hợp chất, muối hoặc chế phẩm được mô tả ở đây. Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối có thể được sử dụng trong các phương pháp ức chế hoạt tính của PI3Kγ trong cá thể/bệnh nhân cần sự ức chế bằng cách sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc muối được mô tả ở đây. Theo một số phương án, điều biến là ức chế. Theo một số phương án, tiếp xúc là *in vivo*. Theo một số phương án, tiếp xúc là *ex vivo*. Thuận lợi là các hợp chất như được mô tả ở đây chứng tỏ hiệu quả tốt hơn và các profin độc tính và an toàn thuận lợi trong các nghiên cứu trên động vật.

Theo một số phương án, PI3Kγ bao gồm đột biến. Đột biến có thể là đột biến thay thế một axit amin này cho một axit amin khác hoặc đột biến mất đoạn một hoặc nhiều axit amin. Theo các phương án như vậy, đột biến có thể xuất hiện trong miền kinaza của PI3Kγ.

Theo một số phương án, hợp chất hoặc muối này còn ức chế PI3Kδ.

Các hợp chất hoặc muối được mô tả ở đây có thể được chọn lọc. "Chọn lọc" có nghĩa là hợp chất liên kết hoặc ức chế PI3Kγ với ái lực hoặc hiệu lực lớn hơn, tương ứng, so với ít nhất một kinaza khác. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế chọn lọc PI3Kγ so với PI3Kδ, PI3Kα, và PI3Kβ. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế chọn lọc PI3Kγ so với PI3Kα, và PI3Kβ. Theo một số phương án, độ chọn lọc có thể gấp ít nhất khoảng 2 lần, 3 lần, 5 lần, 10 lần, hoặc

20 lần so với PI3Kδ như được đo bằng các thử nghiệm được mô tả ở đây. Theo một số phương án, độ chọn lọc có thể được kiểm tra ở nồng độ ATP 2 μM của mỗi enzym. Theo một số phương án, độ chọn lọc của các hợp chất theo sáng chế có thể được xác định bằng thử nghiệm tế bào kết hợp với hoạt tính đặc hiệu của kinaza PI3K.

Một khía cạnh khác theo sáng chế đề cập đến các phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến kinaza PI3Kγ trong cá thể *(ví dụ,* bệnh nhân) bằng cách cho cá thể cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu trong điều trị hữu hiệu trong điều trị hoặc liều của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa các hợp chất này. Bệnh hoặc rối loạn liên quan đến PI3Kγ có thể bao gồm bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bất kỳ có liên quan trực tiếp hoặc gián tiếp đến biểu hiện hoặc hoạt tính của PI3Kγ, bao gồm sự biểu hiện quá mức và/hoặc các mức hoạt tính bất thường.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn là bệnh hoặc rối loạn tự miễn dịch, ung thư, bệnh tim mạch hoặc bệnh thoái hóa thần kinh.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn là ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ), u hắc sắc tố, ung thư tuyến tụy, ung thư vú, ung thư biểu mô tế bào vảy ở đầu và cổ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư gan, ung thư ruột kết, ung thư nội mạc tử cung, ung thư bàng quang, ung thư da, ung thư tử cung, ung thư thận, ung thư dạ dày hoặc sacôm. Theo một số phương án, sacôm là khối u Askin, sacôm hình bồ đào, sacôm sụn, sacôm Ewing, u nội mô mach máu ác tính, bướu Schwann ác tính, sacôm xương, sacôm phần mềm phế nang, sacôm mạch, sacôm nang diệp thể, sacôm bì xơ lồi, u xơ, u tế bào tròn nhỏ tạo mô xơ, sacôm dạng biểu mô, sacôm sụn ngoài xương, sacôm xương ngoài xương, sacôm xơ, u mô đệm đường tiêu hóa (GIST), u tế bào quanh mao mạch, sacôm mạch, sacôm Kaposi, sacôm cơ trơn, sacôm mô mỡ, sacôm bạch huyết, sacôm lymphô, u vỏ bao thần kinh ngoại biên ác tính (MPNST), sacôm xơ thần kinh, sacôm cơ vân, sacôm bao hoạt dịch, sacôm không biệt hóa đa dạng.

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

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn là bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (ví dụ, bệnh bạch cầu đơn nhân cấp tính), u lympho lympho bào nhỏ, bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính (CLL), bệnh bạch cầu nguyên bào tủy mãn tính (CML), đa u tủy, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho tế bào T cấp tính (T-ALL), u lympho tế bào T ở da, bệnh bạch

cầu lympho bào hạt lớn, u tân sinh tế bào t trưởng thành (ngoại vi) (PTCL), u lympho tế bào lớn thoái biến (ALCL) hoặc u lympho nguyên bào lympho. Theo một số phương án, u tân sinh tế bào t trưởng thành (ngoại vi) (PTCL) là bệnh bạch cầu tiền lympho bào T, bệnh bạch cầu lympho bào T dạng hạt, bệnh bạch cầu tế bào NK xâm lấn, hội chứng dạng nấm mycosis fungoides/Sezary, u lympho tế bào lớn thoái biến (loại tế bào T), u lympho tế bào T loại bệnh ruột, u lympho/bệnh bạch cầu tế bào T trưởng thành ở người trường thành, hoặc u lympho tế bào T nguyên bào miễn dịch mạch máu. Theo một số phương án, u lympho tế bào lớn thoái biến (ALCL) là ALCL toàn thân hoặc ALCL ở da nguyên phát.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn là u lympho Burkitt, bệnh bạch cầu nguyên bào tủy cấp tính, bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính, u lympho không phải dạng Hodgkin, u lympho dạng Hodgkin, bệnh bạch cầu tế bào lông, u lympho tế bào vỏ, u lympho lympho bào nhỏ, u lympho nang, khô da nhiễm sắc tố, u quá sản sừng, u lympho tương bào lympho, u lympho vùng rìa ngoài hạch, tăng globulin đại phân tử Waldenstrom, bệnh bạch cầu tiền lympho bào, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính, bệnh xơ hóa tủy, u lympho mô bạch huyết liên quan đến niêm mạc (MALT), u lympho vùng trung thất (tuyến ức) tế bào B lớn, u lympho dạng hạt, u lympho vùng rìa của lách, u lympho tràn dịch nguyên phát, u lympho tế bào B lớn nội mạch, bệnh bạch cầu tương bào, u tương bào ngoài tủy, u tủy âm ỉ (còn gọi là u tủy không hội chứng), bệnh gama thể đơn dòng không xác định (MGUS), hoặc u lympho tế bào B lớn lan tỏa.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn là u lympho Burkitt, bệnh bạch cầu nguyên bào tủy cấp tính, bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính, u lympho không phải dạng Hodgkin, u lympho dạng Hodgkin, bệnh bạch cầu tế bào lông, u lympho tế bào vỏ, u lympho lympho bào nhỏ, bệnh u lympho nang, u lympho tương bào lympho, u lympho vùng rìa ngoài hạch, tăng globulin đại phân tử Waldenstrom, bệnh bạch cầu tiền lympho bào, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính, bệnh xơ hóa tủy, u lympho mô bạch huyết liên quan đến niêm mạc (MALT), u lympho vùng trung thất (tuyến ức) tế bào B lớn, u lympho dạng hạt, u lympho vùng rìa của lách, u lympho tràn dịch nguyên phát, u lympho tế bào B lớn nội mạch, bệnh bạch cầu tương bào, u tương bào ngoài tủy, u tủy âm ỉ (còn gọi là u tủy không hội chứng), bệnh gama thể đơn dòng không xác định (MGUS), hoặc u lympho tế bào B lớn lan tỏa.

MDSC (tế bào ức chế có nguồn gốc từ tủy bào) là một nhóm tế bào miễn dịch dị nguyên từ dòng tủy (họ tế bào có nguồn gốc từ tế bào gốc tủy xương). MDSC phát triển

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

Theo một số phương án, u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) là NHL tái phát, NHL dai dẳng, NHL dạng nang tái phát, NHL mãn tính (iNHL), hoặc NHL xâm lấn (aNHL).

Theo một số phương án, u lympho tế bào B lớn lan tỏa là u lympho tế bào B lớn lan tỏa tương tự tế bào B được hoạt hóa (ABC), hoặc u lympho tế bào B lớn lan tỏa tế bào B dạng tâm mầm (GCB).Theo một số phương án, u lympho Burkitt là u lympho Burkitt địa phương, u lympho Burkitt đơn phát, hoặc u lympho tương tự Burkitt.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn là viêm khớp dạng thấp, đa xơ cứng, luput ban đỏ hệ thống, hen suyễn, dị ứng (ví dụ viêm mũi dị ứng), viêm tụy, bệnh vẩy nến, phản vệ, viêm cầu thận, bệnh viêm ruột (ví dụ, bệnh Crohn và viêm ruột kết mạn loét), huyết khối, viêm màng não, viêm não, bệnh võng mạc tiểu đường, phì đại lành tính tuyến tiền liệt, bệnh nhược cơ, hội chứng Sjögren, viêm xương khớp, chứng hẹp lại hoặc xơ vữa động mạch.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn là tim phì đại, rối loạn chức năng tế bào cơ tim, hội chứng mạch vành cấp tính, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), viêm phế quản mãn tính, huyết áp cao, thiếu máu cục bộ, thiếu máu cục bộ tái tưới máu, co mạch, thiếu máu (ví dụ, thiếu máu tán huyết, thiếu máu bất sản hoặc thiếu máu hồng cầu nguyên chất), nhiễm vi khuẩn, nhiễm virut, thải ghép, bệnh thận, xơ hóa sốc phản vệ, teo cơ xương, phì đại cơ xương, hình thành mạch, nhiễm trùng huyết, bệnh thể chủ chống lại vật ghép, cấy ghép khác loài hoặc đồng loài, xơ cứng cầu thận, xơ hóa thận tiến triển, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (ITP), xơ phổi vô căn, thiếu máu tán huyết tự miễn, viêm mạch, viêm thận luput, pemphigus hoặc bệnh màng thận.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn là tim phì đại, rối loạn chức năng tế bào cơ tim, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), huyết áp cao, thiếu máu cục bộ, thiếu máu cục bộ tái tưới máu, co mạch, thiếu máu (ví dụ, thiếu máu tán huyết, thiếu máu bất sản hoặc thiếu máu hồng cầu nguyên chất), nhiễm vi khuẩn, nhiễm virut, thải ghép, bệnh thận, xơ hóa sốc phản vệ, teo cơ xương, phì đại cơ xương, hình thành mạch, nhiễm trùng huyết, thải ghép, xơ cứng cầu thận, xơ hóa thận tiến triển, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (ITP), thiếu máu tán huyết tự miễn, viêm mạch, luput ban đỏ hệ thống, viêm thận luput, pemphigus hoặc bệnh màng thận.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn là bệnh Alzheimer, chấn thương hệ thần kinh trung ương hoặc đột quỵ.

Theo một số phương án, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (ITP) là ITP tái phát hoặc ITP dai dẳng.

Theo một số phương án, viêm mạch là bệnh Behçet, hội chứng Cogan, viêm động mạch tế bào khổng lồ, viêm đa cơ do thấp khớp (PMR), viêm động mạch Takayasu, bệnh Buerger (viêm tắc mạch huyết khối), viêm mạch hệ thần kinh trung ương, bệnh Kawasaki, viêm đa động mạch nút, hội chứng Churg-Strauss, viêm mạch máu crioglobulin huyết hỗn hợp (vô căn hoặc do virút viêm gan C (HCV) gây ra), ban xuất huyết Henoch-Schönlein (HSP), viêm mạch quá mẫn, viêm đa ống vi thể, u hạt Wegener, hoặc bệnh viêm mạch máu hệ thống liên quan đến kháng thể bào tương kháng bạch cầu trung tính (ANCA) (AASV).

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

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của chúng, để điều chế thuốc để sử dụng trong phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở đây.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "tiếp xúc" dùng để chỉ việc đưa các gốc được chỉ ra vào hệ *in vitro* hoặc hệ *in vivo*. Ví dụ, cho PI3K "tiếp xúc" với hợp chất theo sáng chế bao gồm việc sử dụng hợp chất theo sáng chế cho cá thể hoặc bệnh nhân, như người, có PI3K, cũng như, ví dụ, đưa hợp chất theo sáng chế vào mẫu chứa chế phẩm tế bào hoặc chế phẩm tinh khiết chứa PI3K.

Cần hiểu rằng các hợp chất được đề xuất ở đây (*ví dụ*, các hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng) hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án về các hợp chất này, có thể có profin dược lý thỏa đáng và các đặc tính dược sinh học đầy hứa

hẹn, như profin độc tính, cơ chế chuyển hóa và tính chất dược động học, tính hòa tan và tính thấm. Cần phải hiểu rằng việc xác định các đặc tính sinh dược thích hợp nằm trong phạm vi hiểu biết của người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này, *ví dụ*, phương pháp xác định độc tính tế bào trong tế bào hoặc ức chế các đích hoặc kênh nhất định để xác định độc tính tiềm ẩn.

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

Như được sử dụng ở đây, cụm từ "lượng hữu hiệu trong điều trịhữu hiệu trong điều trị" dùng để chỉ lượng hợp chất hoạt tính hoặc dược chất mà tạo ra phản ứng sinh học hoặc dược học trong mô, toàn thân, động vật, cá thể hoặc con người mà đang được các 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" có thể dùng để chỉ một hoặc nhiều trong số (1) ức chế bệnh; ví dụ, ức chế bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá thể đang trải qua hoặc biểu hiện bệnh lý hoặc hội chứng của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn (tức là, làm ngừng sự phát triển thêm của bệnh lý và/hoặc hội chứng bệnh lý); (2) cải thiện bệnh; ví dụ, cải thiện bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá thể đang trải qua hoặc biểu hiện bệnh lý hoặc hội chứng của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn (tức là, đảo ngược bệnh lý và/hoặc hội chứng) như làm giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh.

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

Liệu pháp kết hợp

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

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

Một hoặc nhiều dược chất bổ sung như, ví dụ, chất hóa trị liệu, chất chống viêm, steroit, chất ức chế miễn dịch, chất 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 Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, c-Kit, IGF-1R, RAF và các chất ức chế kinaza FAK, ví dụ như những chất được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 2006/056399. Các tác nhân khác 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, cụ thể bệnh, rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến PI3K. Một hoặc nhiều dược chất bổ sung có thể được sử dụng cho bệnh nhân một cách đồng thời hoặc tuần tự.

Ví dụ, các hợp chất được bộc lộ ỏa đây có thể được cho kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế các kinaza dưới đây để điều trị ung thư và các bệnh hoặc rối loạn khác được mô tả ở đây: Akt1, Akt2, Akt3, TGF-βR, PKA, PKG, PKC, CaM-kinaza, phosphorylaza kinaza, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGFαR, PDGFβR, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK và B-Raf. Các ví dụ không giới hạn phạm vi sáng chế về chất ức chế có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế để điều trị ung thư và các bệnh và rối loạn khác được mô tả ở đây bao gồm chất ức chế FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 hoặc FGFR4, ví dụ, INCB54828, INCB62079 và INCB63904), chất ức chế JAK (JAK1 và/hoặc JAK2, ví dụ, ruxolitinib, baricitinib hoặc INCB39110), chất ức chế IDO (ví dụ, epacadostat, NLG919 hoặc BMS-986205), chất ức chế LSD1 (ví dụ, INCB59872 và INCB60003), chất ức chế TDO, chất ức chế PI3K-delta (ví dụ, INCB50797 và INCB50465), chất ức chế Pim, chất ức chế CSF1R, tyrosin kinaza thụ thể TAM (Tyro-3, Axl và Mer), chất ức chế histon 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 đầu cuối bổ sung và brom (ví dụ, chất ức chế

miền brom hoặc chất ức chế BET như INCB54329 và INCB57643) và chất đối kháng thụ thể adenosin hoặc các dạng kết hợp của chúng.

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

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

Một hoặc nhiều tác nhân dưới đây có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế và được trình bày dưới dạng danh sách không giới hạn phạm vi của sáng chế: chất kìm tế bào, cisplatin, doxorubixin, taxoter, taxol, etoposit, irinotecan, camptostar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, epothilones, tamoxifen, 5-flouraxil, methoxtrexat, temozolomit, xyclophosphamit, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, IRESSA™(gefitinib), TARCEVA™ (erlotinib), các kháng thể cho EGFR, GLEEVEC™ (imatinib mesylat), intron, ara-C, adriamyxin, cytoxan, gemcitabin, mù tạc uraxil, chlormethin, ifosfamit, melphalan, chlorambucil, pipobroman, trietylenemelamin, trietylenthiophotphoramin, 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, Dromostanolone propionat, testolacton, megestrolaxetat, metylprednisolon, metyltestosteron, prednisolon, triamcinolon, clotrianisen, 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, porfime, 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, chuyển tế bào T nuôi, chất chủ vận thụ thể Toll, chất chủ vận STING, liệu pháp virut tiêu khối u và các phân tử nhỏ điều hòa miễn dịch, bao gồm thalidomit hoặc chất ức chế JAK1/2 và các chất tương tự. Các hợp chất này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều loại thuốc chống ung thư, như các chất hóa trị liệu. Các chất hóa trị liệu ví dụ bao gồm hóa chất bất kỳ trong số các hóa chất sau: abarelix, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, allopurinol, altretamin, anastrozol, arsenic trioxit, asparaginaza, azacitidin, bevacizumab, bexaroten, baricitinib, bleomyxin, bortezombi, bortezomib, busulfan tiêm tĩnh mạch, busulfan dùng đường miệng, calusteron, capecitabin, carboplatin, carmustine, cetuximab, chlorambucil, 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, flouraxil, fulvestrant, gefitinib, gemcitabin, gemtuzumab ozogamicin, 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, methoxsalen, mitomyxin C, mitotan, mitoxantron, nandrolon phenpropionat, nelarabin, nofetumomab, olaparib, oxaliplatin, paclitaxel, pamidronat, panitumumab, pegaspargaza, pegfilgrastim, pemetrexed dinatri, pentostatin, pipobroman, plicamyxin,

procarbazin, quinacrin, rasburicaza, rituximab, ruxolitinib, rucaparib, sorafenib, streptozocin, 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 proteosom (*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 ví dụ bao gồm corticosteroit như dexametason hoặc prednison.

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

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

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

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

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

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với chất hóa trị liệu để điều trị ung thư, và có thể cải thiện đáp ứng điều trị so với phản ứng với chỉ chất hóa trị liệu đơn lẻ mà không làm trầm trọng thêm tác động độc hại của nó. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với chất hóa trị liệu được đề xuất ở đây. Ví dụ, các dược chất bổ sung được sử dụng trong điều trị đa u tủy, có thể bao gồm nhưng không giới hạn, melphalan, melphalan cộng với prednison [MP], doxorubixin, dexametason và Velcade (bortezomib). Các tác nhân bổ sung khác được sử dụng trong điều trị đa u tủy bao gồm các chất ức chế Bcr-Abl, Flt-3, RAF và FAK kinaza. Theo một số phương án, hợp chất này là tác nhân alkyl hóa, chất ức chế proteasom, 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 examethason (DEX). Theo một số phương án, chất điều biến miễn dịch là lenalidomit (LEN) hoặc pomalidomit (POM). Tác dụng cộng hợp hoặc hiệp đồng là kết quả mong muốn của việc kết hợp chất ức chế PI3K theo sáng chế với tác nhân bổ sung.

Theo một số phương án, chất ức chế PI3Kγ được đề xuất ở đây có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch để điều trị ung thư như được mô tả ở đây. Theo một phương án, dạng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch như được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị u hắc sắc tố. Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch. Các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch ví dụ bao gồm các chất ức chế chống lại các phân tử điểm kiểm soát miễn dịch như CD20, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gama, TAM, arginaza, HPK1, CD137 (còn được gọi là 4-1BB), ICOS, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, TIGIT, PD-1, PD-L1 và PD-L2. Theo một số phương án, phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là phân tử điểm kiểm soát kích thích được chọn từ CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR và CD137. Theo một số phương án, phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là phân tử điểm kiểm soát ức chế được chọn từ A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT và VISTA. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế được đề xuất ở đây có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân được chọn từ các chất ức chế KIR, chất ức chế TIGIT, chất ức chế LAIR1, ức chế CD160, chất ức chế 2B4 và các chất ức chế beta TGFR.

Theo một số phương án, các chất ức chế PI3Kγ được đề xuất ở đây 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, OX40, GITR, và CD137 (còn được gọi là 4-1BB).

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

Theo một số phương án, chất ức chế của phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế PD-1, ví dụ, kháng thể đơn dòng kháng PD-1. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-1 là nivolumab, pembrolizumab (còn được gọi là MK-3475), durvalumab (Imfinzi®), pidilizumab, SHR-1210, PDR001, MGA012, PDR001, AB122 hoặc AMP-224. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-1 là MGA012, nivolumab hoặc pembrolizumab. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 là MGA012. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 là nivolumab. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 là pembrolizumab. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 là SHR-1210. (Các) tác nhân chống ung thư khác bao gồm các liệu pháp kháng thể 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 là BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (còn được gọi là RG7446), hoặc MSB0010718C. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-L1 là MPDL3280A hoặc MEDI4736.

Theo một số phương án, chất ức chế PI3Kγ được đề xuất ở đây có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với kháng thể kháng PD-1, để điều trị u hắc sắc tố (kháng PD-1), NSCLC (kháng PD-1), HNSCC (kháng PD-1), ung thư vú bộ ba âm tính (PD-1 nguyên sơ), u trung biểu mô, ung thư biểu mô tuyến hoặc các khối u với mức MDSC cao.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Theo một số phương án, chất ức chế PI3K-gama được đề xuất ở đây có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế enzym chuyển hóa. Theo một số phương án, chất ức chế enzym chuyển hóa là chất ức chế IDO1, TDO hoặc arginaza. Ví dụ về chất ức chế IDO1 bao gồm epacadostat, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099, LY338196 và NGL919.

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

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

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế khác hoặc một hoặc nhiều liệu pháp để điều trị nhiễm trùng. Ví dụ về nhiễm trùng bao gồm nhiễm 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 ở đây, hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả ở đây, hoặc muối của chúng có thể được kết hợp với một tác nhân sinh miễn dịch khác, như tế bào ung thư, kháng nguyên khối u đã tinh sạch (bao gồm protein tái tổ hợp, peptit và phân tử carbohydrat), tế bào và tế bào được chuyển nhiễm gen mã hóa các xytokin kích thích miễn dịch. Các ví dụ không giới hạn phạm vi sáng chế về vắc-xin khối u có thể được sử dụng bao gồm peptit của kháng nguyên u hắc sắc tố, như các 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 ở đây, hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả ở đây, hoặc muối của chúng có thể được sử dụng kết hợp với phác đồ tiêm chủng để điều trị ung thư. Theo một số phương án, các tế bào khối u được chuyển nạp để biểu hiện GM-CSF. Theo một số phương án, vắc-xin khối u bao gồm các protein từ 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 có thể được sử dụng kết hợp với kháng nguyên đặc hiệu đối với khối u, như protein sốc nhiệt được phân lập từ chính mô khối u. Theo một số phương án, các hợp chất có công thức (I) hoặc công thức bất kỳ trong số các công thức như được mô tả ở đây, hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả ở đây, hoặc muối của chúng có thể được kết hợp với phương pháp gây miễn dịch tế bào đuôi gai để kích hoạt các phản ứng chống khối u công hiệu.

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

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

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

Các virut gây nhiễm trùng 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, viêm gan A, B, C hoặc D, adenovirut, poxvirut, virut herpes simplex, virut cytomegalovirus 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, virut parvovirus, virut vaccinia, virut HTLV, virut sốt xuất huyết, virut gây u nhú, virut gây u mềm, virut bại liệt, virut dại, virut JC và arbovirut gây viêm não.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế chứa từ khoảng 500 đến khoảng 1000 mg thành phần hoạt tính. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rõ rằng sáng chế bao gồm 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 dược dụng. Tuy nhiên, cần hiểu rằng lượng hợp chất thực sự được sử dụng thường sẽ được xác định bởi bác sĩ, tùy theo các trường hợp liên quan, bao gồm tình trạng được điều trị, đường dùng được chọn, hợp chất thực tế được sử dụng, tuổi, cân nặng,

và đáp ứng của từng bệnh nhân, mức độ nghiêm trọng của các hội chứng của bệnh nhân, và 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 cho phân tán đồng đều trong toàn bộ hợp phần để hợp phần có thể dễ dàng được chia nhỏ thành các dạng liều đơn vị hiệu quả như nhau như viên nén, viên tròn và viên nang. Sau đó dạng tiền bào chế rắn này được chia nhỏ thành dạng liều đơn vị thuộc loại được mô tả ở trên chứa từ, ví dụ như, từ khoảng 0,1 đến khoảng 1000 mg thành phần hoạt tính theo sáng chế.

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

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

Các 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 được sử dụng qua đường hô hấp bằng miệng hoặc mũi để có tác dụng khu trú hoặc toàn thân. Chế phẩm có thể được xông khí dung bằng cách sử dụng khí trơ. Dung dịch xông khí dung có thể được hít trực tiếp từ thiết bị xông khí dung hoặc thiết bị xông khí dung có thể được gắn vào mặt nạ, nút gạc hoặc máy thở áp lực dương

ngắt quãng. Các chế phẩm dạng dung dịch, hỗn dịch hoặc bột có thể được sử dụng qua đường miệng hoặc đường mũi từ các thiết bị phân phối chế phẩm theo cách thích hợp.

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

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

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

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

Các chế phẩm theo sáng chế có thể bao gồm thêm một hoặc nhiều dược chất bổ sung như hợp chất hóa trị liệu, steroit, chất chống viêm hoặc chất kìm hãm miễn dịch, các ví dụ về các chất này 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 PI3K trong các mẫu mô, bao gồm mô người và để nhận dạng các phối tử PI3K 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 PI3K có 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 phóng xạ" hoặc "được đánh dấu đồng vị" 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

triti), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I và ^{131}I. Ví dụ, một hoặc nhiều nguyên tử hydro trong hợp chất theo sáng chế có thể được thay thế bằng nguyên tử 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 theo sáng chế có thể được đơteri hóa toàn bộ.

Một hoặc nhiều nguyên tử cấu thành của các hợp chất được trình bày ở đây có thể được thay thế hoặc 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 được trình bày ở đây 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 thể được thay thế bằng nguyên tử đơteri, như $-CD_3$ được thế cho $-CH_3$). Theo một số phương án, hợp chất bao gồm hai hoặc nhiều nguyên tử đơteri. Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm 1, 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 thế hoặc thế bằng nguyên tử đơteri.

Theo một số phương án, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nguyên tử hydro, được gắn với nguyên tử cacbon của nhóm thế alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, phenyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroaryl bất kỳ, hoặc các nhóm liên kết -C_{1-6} alkyl-, như được mô tả ở đây, mỗi nhóm được thay thế tùy ý bằng một nguyên tử đơteri.

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

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

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

Nuclit 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 PI3K *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" hoặc "hợp chất được đánh dấu phóng xạ" là hợp chất đã kết hợp ít nhất một nuclit phóng xạ. Theo một số phương án, nuclit 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 trình độ trung bình trong lĩnh vực này sẽ dễ dàng nhận ra các phương pháp áp dụng cho các hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất được đánh dấu theo sáng chế có thể được sử dụng trong thử nghiệm sàng lọc để nhận dạng/đánh giá các hợp chất. Ví dụ, hợp chất mới được tổng hợp hoặc nhận dạng (*ví dụ,* hợp chất thử nghiệm) mà được đánh dấu có thể được đánh giá về khả năng liên kết với PI3K bằng cách theo dõi sự thay đổi nồng độ của nó khi tiếp xúc với PI3K, thông qua việc theo dõi nguyên tử đánh dấu. Ví dụ, một hợp chất thử nghiệm (được đánh dấu) có thể được đánh giá về khả năng làm giảm liên kết của một hợp chất khác được biết là liên kết với PI3K (*tức là* hợp chất chuẩn). Do đó, khả năng của hợp chất thử nghiệm cạnh tranh với hợp chất chuẩn để liên kết với PI3K 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 điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh hoặc rối loạn liên quan đến PI3K, như ung thư, bao gồm một hoặc nhiều vật chứa chứa dược phẩm có chứa lượng hữu hiệu trong điều trịhữu hiệu trong điều trị của hợp chất theo sáng chế. Bộ kit như vậy có thể bao gồm thêm, nếu muốn, một hoặc nhiều thành

phần bộ kit dược phẩm thông thường khác nhau, 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 trình độ trung bình trong lĩnh vực này. Hướng dẫn sử dụng, có thể ở 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.

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ cụ thể. Các ví dụ sau đây được đưa ra nhằm mục đích minh họa, và không nhằm làm hạn chế sáng chế theo bất kỳ cách nào. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực sẽ dễ dàng nhận ra nhiều thông số không quan trọng có thể được thay đổi hoặc cải biến để mang lại kết quả về cơ bản giống nhau. Các hợp chất trong phần các ví dụ thực hiện sáng chế đã được phát hiện là chất ức chế PI3Kγ theo ít nhất một thử nghiệm được mô tả ở đây.

Các ví dụ thực hiện sáng chế

Các phương pháp tinh chế LC-MS điều chế đối với một số hợp chất đã qua điều chế được thực hiện trên các hệ thống phân đoạn được điều khiển theo khối lượng của hãng Waters. Thông số cài đặt thiết bị cơ bản, các giao thức và phần mềm điều khiển để vận hành các hệ thống này đã được mô tả chi tiết trong các tài liệu (xem *ví dụ,* "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003); và "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004)).

Các hợp chất được tinh chế này thường được phân tích bằng phương pháp sắc ký lỏng khối phổ (LCMS) để kiểm tra độ tinh khiết dưới các điều kiện sau đây: Thiết bị = Agilent 1260 LC/MSD; Phương pháp pH 2: cột = Waters Sunfire C18, 2,1 x 50 mm, kích thước hạt 5 μm, pha động: A = TFA 0,025% trong nước và B = axetonitril, gradient = B 2% đến 90% trong 4 phút với tốc độ dòng 2,0 mL/phút; Phương pháp pH 10: cột = Waters XBridge C18, 2,1 x 50 mm, kích thước hạt 5 μm, pha động: A = NH_4OH 0,05% trong nước và B = axetonitril, gradient = B 2% đến 90% trong 4 phút với tốc độ dòng 2,0 mL/phút.

Một số hợp chất đã qua điều chế cũng được tách theo tiêu chuẩn điều chế bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo (RP-HPLC) bằng máy dò MS hoặc sắc ký

nhanh (silica gel) như được nêu trong phần Các ví dụ thực hiện sáng chế. Các điều kiện cột sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo (RP-HPLC) điều chế điển hình như sau:

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

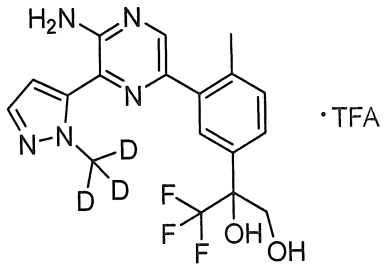
Các Phương pháp tinh chế với độ pH 10: cột Waters XBridge ^{TM} C$_{18}$, 30 x 100 mm, kích thước hạt 5 µm, rửa giải bằng pha động A: NH_4OH 0,1% trong nước và pha động B: axetonitril; tốc độ dòng là 60 mL/phút, gradien tách được tối ưu hóa cho mỗi hợp chất bằng cách sử dụng quy trình Tối ưu hóa phương pháp đặc hiệu hợp chất chuẩn như được mô tả trong tài liệu (xem *ví dụ* Blom và đồng tác giả).

Nguyên lý của hóa học lập thể

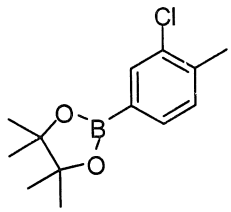
Quá trình dihydroxyl hóa olefin không đối xứng Sharpless đã được nghiên cứu rộng rãi và cơ sở của nó là mô hình về tính chọn lọc lập thể đã được thiết lập rõ ràng (Sharpless, KB; Amberg, W; Bennani, YL; Crispino, GA; Hartung, J.; Jeong, K.- S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2768-2771; và Kolb, H.C.; VanNieuwenhze, M.S.; Sharpless, K.B. Chem. Rev., 1994, 94, 2483-2547. Tóm lại, sử dụng AD-mix-α (chứa (DHQ)$_2$-PHAL) trong quá trình dihydroxyl hóa prop-1-en-2-ylbenzen tạo ra (*S*)-2-phenylpropan-1,2-diol. Sử dụng hỗn hợp AD-mix- β (chứa (DHQD)$_2$-PHAL) trong quá trình dihydroxy hóa prop-1-en-2-ylbenzen tạo ra (*R*)-2-phenylpropan-1,2-diol (Sharpless và Kolb, *trên đây*). Moreno-Dorado và đồng tác giả đã mở rộng phương pháp cho trường hợp triflometyl (ví dụ, (3,3,3-trifloprop-1-en-2-yl)benzen tạo ra (*S*)-3,3,3-triflo-2-phenylpropan-1,2-diol khi được xử lý với AD-mix-α và tạo ra (*R*)-3,3,3-triflo-2-phenylpropan-1,2-diol khi được xử lý với AD-mix-β) và kết quả hóa học lập thể được xác minh bằng cách chuyển đổi sau đó thành các hợp chất đã biết mà các cấu hình quay đặc thù được tìm thấy là phù hợp với các giá trị trên lý thuyết (Moreno-Dorado, FJ; Guerra, FM; Ortega, MJ; Zubia, E.; Massanet, GM Tetrahedron: *Asymmetry*,

2003, *14*, 503- 510). Mặc dù không muốn bị ràng buộc bởi bất kỳ một lý thuyết nào, nhưng trong các quá trình dihydroxyl hóa được thực hiện trên các vinyl aren trong phần các Ví dụ thực hiện sáng chế, chúng tôi mong muốn nhận được cấu hình (*S*) với AD-mix-α và cấu hình (*R*) với AD-mix-β.

Ví dụ 1a. 2-(3-(5-Amino-6-(1-(metyl-d$_3$)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol muối trifloaxetat(chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được tách)

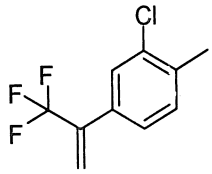


Bước 1. 2-(3-Clo-4-metylphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan



Gia nhiệt hỗn hợp đã khử khí gồm 4-brom-2-clo-1-metylbenzen (12,0 g, 58,4 mmol, Aldrich), kali axetat (17,2 g, 175 mmol), bis(pinacolato)diboron (16,3 g, 64,2 mmol), và sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (1,91 g, 2,34 mmol) trong dioxan (120 mL) ở 75 °C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc, lọc, và loại bỏ dung môi *trong chân không*. Tinh chế thông qua sắc ký nhanh, rửa giải với gradien EtOAc 0-5% trong hexan, thu được sản phẩm là chất rắn màu trắng (11,7 g, 80%). LCMS cho $C_{13}H_{19}BClO_2$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 253,1; tìm được 253,0.

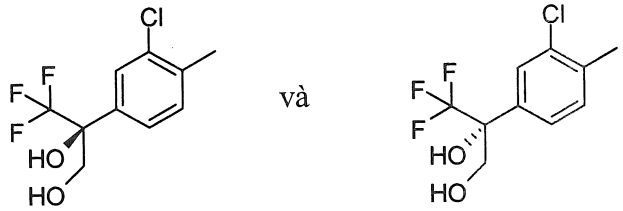
Bước 2. 2-Clo-1-metyl-4-(3,3,3-trifloprop-1-en-2-yl)benzen



Gia nhiệt hỗn hợp đã khử khí gồm 2-(3-clo-4-metylphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (11,7 g, 46,6 mmol), 2-brom-3,3,3-trifloprop-1-en (11,4 g, 65,2 mmol,

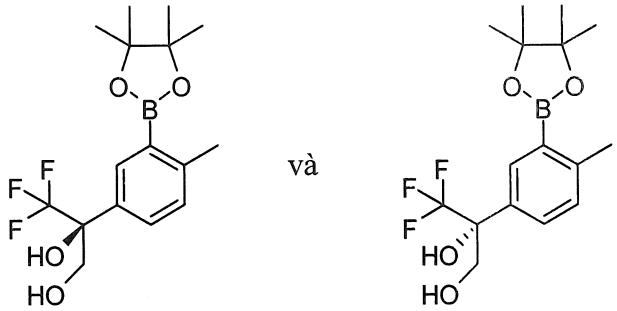
Aldrich), K_2CO_3 (1,0 M trong nước, 140 mL, 140 mmol), và $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,63 g, 2,33 mmol) trong THF (300 mL) ở 65 °C trong môi trường N_2 trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, sau đó bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và loại bỏ dung môi *trong chân không*. Tinh chế thông qua sắc ký nhanh, rửa giải bằng hexan, thu được sản phẩm là dầu màu vàng (8,56 g, 83%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,00 – 5,96 (m, 1H), 5,81 – 5,76 (m, 1H), 2,42 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -64,93 (s).

Bước 3. 2-(3-Clo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol (được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh)



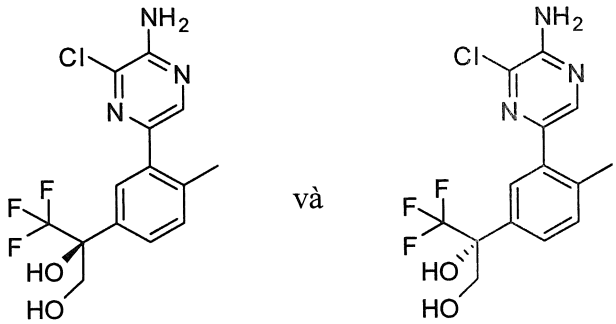
Thêm dung dịch chứa 2-clo-1-metyl-4-(3,3,3-trifloprop-1-en-2-yl)benzen (8,56 g, 38,8 mmol) trong *t*-BuOH (100 mL) vào huyền phù chứa AD-mix-α (54,4 g, 116 mmol) trong nước (100 mL) ở 0 °C. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở 6 °C trong 46 giờ. Làm lạnh phản ứng trong bể nước đá đến 0 °C, và thêm natri sulfit (18 g) vào. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 30 phút. Loại bỏ *tert*-Butanol *trong chân không* và chiết hỗn hợp nước hai lần bằng EtOAc. Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc và loại bỏ dung môi *trong chân không*. Tinh chế thông qua sắc ký nhanh, rửa giải với gradien EtOAc 0-40% trong hexan thu được sản phẩm là dầu không màu (8,7 g, 88%). Do sử dụng AD-mix-α, các sản phẩm được cho là được làm giàu chất đồng phân đối ảnh (S) (xem Nguyên lý của hóa học lập thể *ở trên*). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 11,9, 6,1 Hz, 1H), 3,91 – 3,84 (m, 1H), 3,70 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,88 – 1,79 (dd, J = 7,1, 6,3 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -77,25 (s).

Bước 4. 3,3,3-Triflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-1,2-diol (được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh)



Gia nhiệt hỗn hợp đã khử khí gồm 2-(3-clo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol (từ Bước 3, được làm giàu một chất đồng phân (được cho là đồng phân đối ảnh (*S*)), 1,00 g, 3,93 mmol), bis(pinacolato)diboron (2,99 g, 11,8 mmol), kali axetat (2,31 g, 23,6 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,180 g, 0,196 mmol) và 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-iso-propyl-1,1'-biphenyl (0,374 g, 0,785 mmol) trong dioxan (12 mL) trong lọ kín trong trong bể dầu được giữ ở 120 °C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc, lọc qua Celite®, và loại bỏ dung môi *trong chân không*. Tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien của EtOAc 0-40% trong hexan thu sản phẩm là dầu (1,0 g, 73%). LCMS cho $C_{16}H_{26}BF_3NO_4$ $(M+NH_4)^+$: tính được m/z = 364,2; tìm được 364,2 (điều kiện phân tích ở pH 10).

Bước 5. 2-(3-(5-amino-6-clopyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol (các chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được tách)



Gia nhiệt hỗn hợp đã khử khí gồm 5-brom-3-clopyrazin-2-amin (0,163 g, 0,780 mmol, Ark Pharm), 3,3,3-triflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-1,2-diol (0,300 g, 0,867 mmol được làm giàu một chất đồng phân (được cho là chất đồng phân đối ảnh (S)) từ Bước 4), Na_2CO_3 (0,276 g, 2,60 mmol) và sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (0,035 g, 0,043 mmol) trong dioxan (10 mL) và nước (2 mL) đến 100 °C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước và EtOAc, và lọc hỗn hợp hai pha này qua Celite®. Tách các lớp và chiết lớp nước bằng một phần EtOAc khác. Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối,

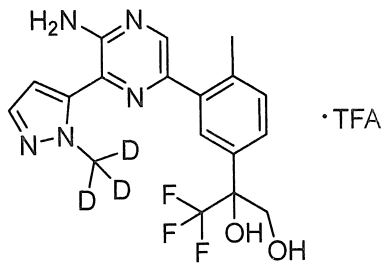
làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế thông qua sắc ký nhanh, rửa giải với gradien EtOAc 0-70% /hexan thu được sản phẩm là dầu. LCMS cho $C_{14}H_{14}ClF_3N_3O_2$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 348,1; tìm được 348,1. Tách các chất đồng phân đối ảnh bằng sắc ký phân tách các đồng phân quang học (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2 x 250 mm, 5 µM, nạp: 75 mg trong 5,0 mL EtOH, rửa giải bằng EtOH 45% trong hexan ở tốc độ 20 mL/phút trong 10 phút). Thời gian lưu của pic 1: 6,5 phút, thời gian lưu của pic 2: 8,9 phút. Pic 1 được cho là chất đồng phân đối ảnh (S), trong khi pic 2 được cho là chất đồng phân đối ảnh (R). Pic 1 được sử dụng trong Bước 6.

Pic 1: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,26 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H). Pic 2: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,09 (br s, 2H), 4,28 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,84 (br s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,15 (br s, 1H).

Bước 6. 2-(3-(5-Amino-6-(1-(metyl-d$_3$)-1H-pyrazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được điều chế)

Gia nhiệt hỗn hợp đã khử khí gồm 2-(3-(5-amino-6-clopyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol (0,120 g, 0,345 mmol, Pic 1 từ Bước 5), 1-(metyl-d$_3$)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (219 mg, 1,04 mmol, được điều chế như trong *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* (2012), 55(13), trang 467-469), và sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (28 mg, 0,035 mmol) trong dung dịch Na_2CO_3 (1,0 M trong nước, 1,04 mL, 1,04 mmol) và dioxan (3,0 mL) đến 100 °C trong 5 giờ. Làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, lọc và tinh chế bằng HPLC-MS điều chế (pH = 2). Làm đông khô nhanh dung môi rửa giải thu được sản phẩm là chất rắn màu trắng (0,200 g, 44%). Sản phẩm này được cho là chất đồng phân đối ảnh (S), (S)-2-(3-(5-Amino-6-(1-(metyl-d3)-1H-pyrazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol, vì những lý do đã nêu chi tiết ở trên. LCMS tính được cho $C_{18}H_{16}D_3F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 397,2, tìm được: 397,1. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,20 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,39 (br s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

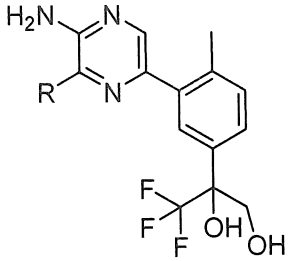
Ví dụ 1b. 2-(3-(5-Amino-6-(1-(metyl-d$_3$)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được tách)

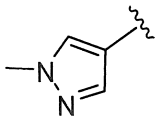
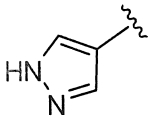
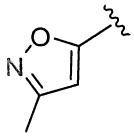
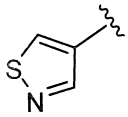


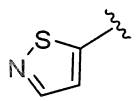
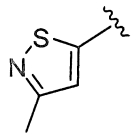
Thực hiện theo quy trình ở Ví dụ 1a, Bước 6, sử dụng Pic 2 từ Ví dụ 1a, Bước 5. Gia nhiệt hỗn hợp đã khử khí gồm 2-(3-(5-amino-6-clopyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol (0,020 g, 0,058 mmol, Pic 2 từ Ví dụ 1a, Bước 5) và 1-(metyl-d$_3$)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (36,4 mg, 0,173 mmol, được điều chế như trong *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* (2012), 55(13), trang 467-469), và sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (4,7 mg, 5,7 µmol) trong dioxan (2 mL) và dung dịch Na_2CO_3 (1,0 M, 0,173 mL, 0,173 mmol) đến 100 °C trong 5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc và tinh chế hỗn hợp phản ứng thông qua HPLC-MS điều chế (pH = 2) thu được sản phẩm là chất rắn màu trắng (8,0 mg, 27%). Sản phẩm này được cho là chất đồng phân đối ảnh (R), (R)-2-(3-(5-Amino-6-(1-(metyl-d3)-1H-pyrazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol, vì những lý do đã nêu chi tiết ở trên trong Ví dụ 1a, Bước 5. LCMS tính được cho $C_{18}H_{16}D_3F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 397,2, tìm được: 397,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,20 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,37 (br s, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

Các Ví dụ 2-7. Trừ khi có chỉ dẫn khác, các hợp chất trong Bảng 1 được tổng hợp theo quy trình được mô tả cho Ví dụ 1a, sử dụng các este boronic hoặc axit boronic thích hợp. Như đã trình bày ở trên, chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được tách và được cho là chất đồng phân đối ảnh *(S)* (xem Nguyên lý của hóa học lập thể *ở trên*).

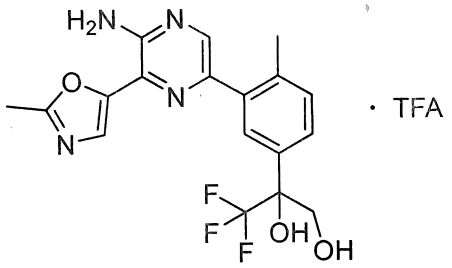
Bảng 1:



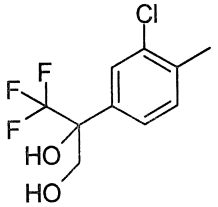
Ví dụ Số	Tên hợp chất	R	LCMS
2	2-(3-(5-Amino-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol, muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được tách, được cho là (S)-2-(3-(5-Amino-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol)		Tính cho $C_{18}H_{19}F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 394,1, tìm được: 394,1
3	2-(3-(5-Amino-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol, muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được tách, được cho là (S)-2-(3-(5-Amino-6-(1H-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol)		Tính cho $C_{17}H_{17}F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 380,1, tìm được: 380,0
4	2-(3-(5-Amino-6-(3-metylisoxazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol, muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được tách, được cho là (S)-2-(3-(5-Amino-6-(3-metylisoxazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol)		Tính cho $C_{18}H_{18}F_3N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 395,1, tìm được: 395,1
5	2-(3-(5-Amino-6-(isothiazol-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol, muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được tách, được cho là (S)-2-(3-(5-Amino-6-(isothiazol-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol)		Tính cho $C_{17}H_{16}F_3N_4O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 397,1, tìm được: 397,1

Ví dụ Số	Tên hợp chất	R	LCMS
6	2-(3-(5-Amino-6-(isothiazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol, muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được tách, được cho là (S)-2-(3-(5-Amino-6-(isothiazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol, muối trifloaxetat)		Tính cho $C_{17}H_{16}F_3N_4O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 397,1, tìm được: 397,0
7	2-(3-(5-amino-6-(3-metylisothiazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol, muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được tách, được cho là (S)-2-(3-(5-amino-6-(3-metylisothiazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol)		Tính cho $C_{18}H_{18}F_3N_4O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 411,1, tìm được: 411,1

Ví dụ 9. 2-(3-(5-Amino-6-(2-metyloxązol-5-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol, muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được điều chế)



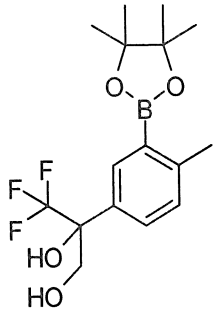
Bước 1. 2-(3-Clo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol (hợp chất raxemic được điều chế)



Thêm NMO (2,07 g, 17,7 mmol) và OsO_4 (4% trong nước, 5,19 mL, 0,816 mmol) vào dung dịch chứa 2-clo-1-metyl-4-(3,3,3-trifloprop-1-en-2-yl)benzen (3,00 g, 13,6 mmol, được điều chế như trong Ví dụ 1a, Bước 2) trong axeton (30 mL) và nước (30 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5 giờ. Lọc và cô hỗn hợp phản ứng. Cho phần cặn phân bố

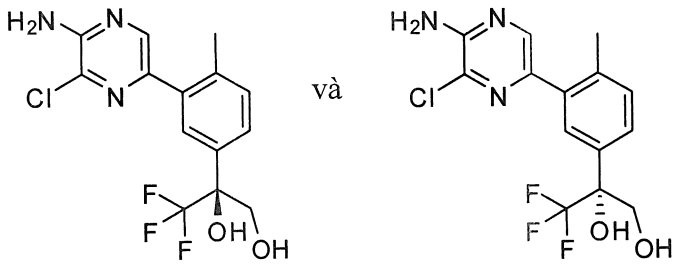
pha giữa EtOAc và nước. Chiết lớp nước bằng hai phần EtOAc nữa. Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế thông qua sắc ký nhanh, rửa giải với gradien EtOAc 0-50% trong hexan thu được sản phẩm là dầu (2,86 g, 76%).

Bước 2. 3,3,3-Triflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-1,2-diol (hợp chất raxemic được điều chế)



Gia nhiệt hỗn hợp đã khử khí gồm 2-(3-clo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol (hỗn hợp raxemic từ Bước 1, 1,00 g, 3,93 mmol), bis(pinacolato)diboron (2,99 g, 11,8 mmol), kali axetat (2,31 g, 23,6 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,180 g, 0,196 mmol) và 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-iso-propyl-1,1'-biphenyl (0,374 g, 0,785 mmol) trong dioxan (12,0 mL) trong lọ kín trong trong bể dầu ở 120 °C trong 1,5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc, lọc qua Celite®, và loại bỏ dung môi *trong chân không*. Tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien của EtOAc 0-40% trong hexan thu sản phẩm là dầu (1,0 g, 73%). LCMS cho $C_{16}H_{26}BF_3NO_4$ $(M+NH_4)^+$: tính được m/z = 364,2; tìm được 364,2 (điều kiện phân tích ở pH 10).

Bước 3. (S)-2-(3-(5-Amino-6-clopyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol và (R)-2-(3-(5-Amino-6-clopyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol (các chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được tách)



Nạp 5-brom-3-clopyrazin-2-amin (0,379 g, 1,82 mmol, Ark Pharm), và 3,3,3-triflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-1,2-diol (0,700 g, 2,02 mmol) và dioxan (30 mL) vào lọ nhỏ. Khử khí cho phản ứng, thêm hỗn hợp gồm

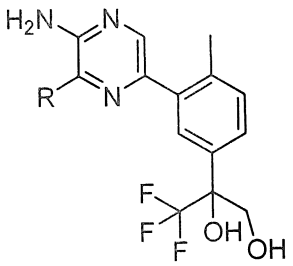
Na_2CO_3 (0,643 g, 6,07 mmol) trong nước (10 mL), tiếp đó là sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,083 g, 0,101 mmol) vào, và khử khí hỗn hợp một lần nữa. Gia nhiệt phản ứng đến 100 °C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng và chiết hai lần bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và loại bỏ dung môi *trong chân không*. Tinh chế thông qua sắc ký nhanh, rửa giải với gradien EtOAc 0-100% trong hexan thu được sản phẩm là dầu màu vàng nhạt (506 mg, 72%). Tách các chất đồng phân đối ảnh bằng sắc ký phân tách các đồng phân quang học (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2 x 250 mm, 5 µM, nạp: 45 mg trong 1,8 mL EtOH, rửa giải bằng EtOH 45% trong hexan ở 20 mL/phút trong 10 phút). Thời gian lưu của pic 1: 6,0 phút, thời gian lưu của pic 2: 7,7 phút. Pic 1 được sử dụng trong Bước 4. Pic 1 được cho là chất đồng phân đối ảnh (S), dựa trên cùng các điều kiện tách được sử dụng trong Ví dụ 1a, Bước 5. LCMS cho $C_{14}H_{14}ClF_3N_3O_2$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 348,1; tìm được 348,1.

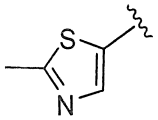
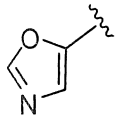
Bước 4. 2-(3-(5-Amino-6-(2-metyloxazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol, muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được điều chế)

Gia nhiệt hỗn hợp đã khử khí gồm 2-(3-(5-amino-6-clopyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol (100 mg, 0,288 mmol, Pic 1 từ Bước 3), 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)oxazol (0,180 g, 0,863 mmol, Ark Pharm) và sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (23,5 mg, 0,029 mmol) trong dioxan (3 mL) và dung dịch Na_2CO_3 (1,0 M trong nước, 0,86 mL, 0,86 mmol) trong lọ kín trong trong bể dầu được giữ qua đêm ở 120 °C. Dựa trên phương pháp xác định trong Bước 3, sản phẩm này được cho là chất đồng phân đối ảnh (S). HPLC-MS điều chế (pH = 2) thu được sản phẩm là chất rắn màu vàng nhạt (0,080 g, 54%). Sản phẩm này được cho là chất đồng phân đối ảnh (S), (S)-2-(3-(5-Amino-6-(2-metyloxazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol. LCMS tính được cho $C_{18}H_{18}F_3N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 395,1, tìm được: 395,1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

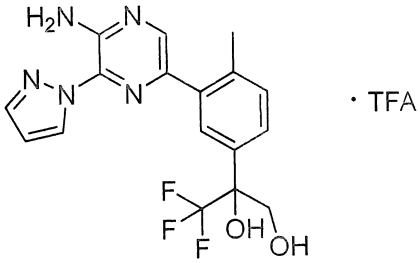
Các Ví dụ 10 và 11. Trừ khi có chỉ dẫn khác, các hợp chất trong Bảng 2 được tổng hợp theo quy trình được mô tả cho Ví dụ 9, sử dụng các este boronic hoặc axit boronic thích hợp. Mặc dù không muốn bị ràng buộc bởi bất kỳ lý thuyết nào, các hợp chất dưới đây được cho là đồng phân đối ảnh (S).

Bảng 2:



Ví dụ Số	Tên hợp chất	R	LCMS
	^{1}H NMR		
10	2-(3-(5-Amino-6-(2-metylthiazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được tách, được cho là (S)-2-(3-(5-Amino-6-(2-metylthiazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol)		Tính được cho $C_{18}H_{18}F_3N_4O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 411,1, tìm được: 411,1
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,61 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).		
11	2-(3-(5-Amino-6-(oxazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được tách, được cho là (S)-2-(3-(5-Amino-6-(oxazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol)		Tính được cho $C_{17}H_{16}F_3N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 381,1, tìm được: 381,1
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).		

Ví dụ 12. 2-(3-(5-Amino-6-(1*H*-pyrazol-1-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol, muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được điều chế)

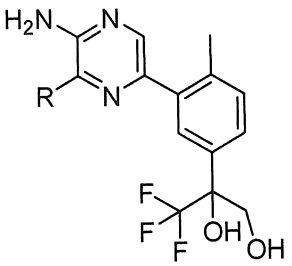


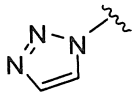
Gia nhiệt hỗn hợp gồm 2-(3-(5-amino-6-clopyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol (17 mg, 0,049 mmol, Pic 1 từ Ví dụ 1a, Bước 5; nhờ việc sử dụng

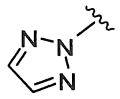
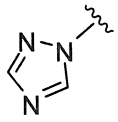
AD-mix-α trong Bước 3 của Ví dụ 1a mà Pic 1 của Ví dụ 1a, Bước 5 được tạo ra sau đó, chất phản ứng ở đây được cho là chất đồng phân đối ảnh (S) của 2-(3-(5-amino-6-clopyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol (xem Nguyên lý của hóa học lập thể *ở trên*), 1*H*-pyrazol (10,0 mg, 0,147 mmol), và xeri cacbonat (48 mg, 0,15 mmol) trong dioxan (1mL) trong bể dầu được giữ ở 120 °C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp này bằng MeOH và lọc. Tinh chế thông qua HPLC-MS điều chế (pH 2) thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (5,0 mg, 20%). Sản phẩm này được cho là chất đồng phân đối ảnh (S), (S)-2-(3-(5-Amino-6-(1H-pyrazol-1-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol. LCMS tính được cho $C_{17}H_{17}F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 380,1, tìm được: 380,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (dd, *J* = 2,6, 0,5 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 – 7,92 (m, 1H), 7,69 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 2,5, 1,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 2,43 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74,79 (s), -75,54 (s).

Các Ví dụ 13-15. Trừ khi có chỉ dẫn khác, các hợp chất trong Bảng 3 được tổng hợp theo quy trình được mô tả cho Ví dụ 12, sử dụng các dị vòng thích hợp. Như đã nêu chi tiết ở trên, nhờ sử dụng AD-mix-α trong Bước 3 của Ví dụ 1a mà Pic 1 của Ví dụ 1a, Bước 5, được tạo ra sau đó, các sản phẩm trong bảng dưới đây là được cho là chất đồng phân đối ảnh (S).

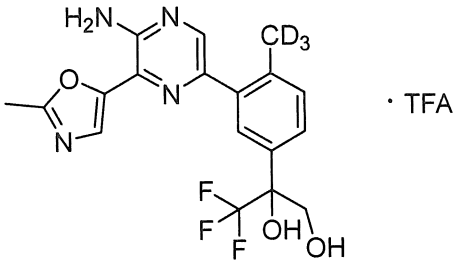
Bảng 3



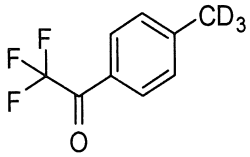
Ví dụ Số	Tên hợp chất	R	LCMS
13	2-(3-(5-Amino-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol, muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được tách, được cho là (S)-2-(3-(5-Amino-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol)		Tính được cho $C_{16}H_{16}F_3N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 381,1, tìm được: 381,1

Ví dụ Số	Tên hợp chất	R	LCMS
14	2-(3-(5-Amino-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol, muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được tách, được cho là (S)-2-(3-(5-Amino-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol)		Tính được cho $C_{16}H_{16}F_3N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 381,1, tìm được: 381,1
15	2-(3-(5-Amino-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol, muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được tách, được cho là (S)-2-(3-(5-Amino-6-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol)		Tính được cho $C_{16}H_{16}F_3N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 381,1, tìm được: 381,1

Ví dụ 16. 2-(3-(5-Amino-6-(2-metyloxazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-4-(metyl-d$_3$)phenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được điều chế)



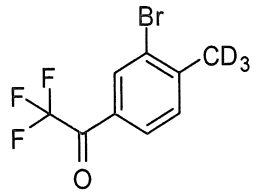
Bước 1. 2,2,2-Triflo-1-(4-(metyl-d$_3$)phenyl)etan-1-on



Xử lý từng giọt 1,4-Dibrombenzen (10,0 g, 42,4 mmol, Aldrich) trong THF (94 mL) và dietyl ete (94 mL) ở -78 °C với n-butyllithi (1,6 M trong hexan, 26,5 mL, 42,4 mmol). Sau đó thêm etyl 2,2,2-trifloaxetat (6,02 g, 42,4 mmol, Aldrich) vào, và khuấy phản ứng này trong 30 phút. Thêm một phần n-butyllithi nữa (1,6 M trong hexan, 26,5 mL, 42,4 mmol) vào, và sau khi khuấy trong 10 phút, thêm iodometan-d$_3$ (6,76 g, 46,6 mmol, Aldrich) vào. Sau khi khuấy trong 30 phút, thêm dung dịch HCl đậm đặc đã làm lạnh trước (12,5 mL) trong EtOH (6,25 mL) vào. Sau đó đổ hỗn hợp phản ứng vào HCl 2 N (250 mL).

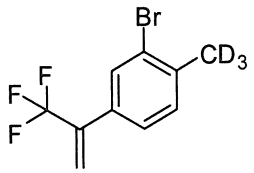
Tách các lớp và làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được sản phẩm, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. Hiệu suất: 7,2 g, 89%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -71,33 (s).

Bước 2. 1-(3-Brom-4-(metyl-d$_3$)phenyl)-2,2,2-trifloetan-1-on



Thêm từ từ từng giọt dung dịch chứa 2,2,2-triflo-1-(4-(metyl-d$_3$)phenyl)etan-1-on (7,20 g, 37,7 mmol) trong 1,2-dicloetan (10 mL) vào hỗn hợp gồm nhôm clorua (11,0 g, 82,9 mmol) trong 1,2-dicloetan (25 mL). Sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 35 °C và khuấy trong 5 phút. Sau đó thêm từng giọt brom (1,94 mL, 37,7 mmol) vào hỗn hợp được gia nhiệt. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 35 °C trong 1,5 giờ, sau đó ở 45°C trong 7 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dập tắt phản ứng bằng cách đổ từ từ vào hỗn hợp gồm DCM được làm lạnh bằng đá và HCl 1 N. Tách các lớp này và chiết lớp nước bằng hai phần DCM nữa. Rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, tiếp đó là nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô thu được sản phẩm, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. (Hiệu suất: 9,9 g, 98%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 – 8,22 (m, 1H), 7,96 – 7,89 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -71,50 (s).

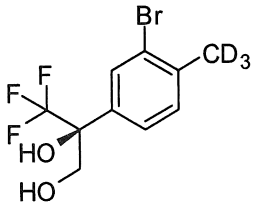
Bước 3. 2-Brom-1-(metyl-d$_3$)-4-(3,3,3-trifloprop-1-en-2-yl)benzen



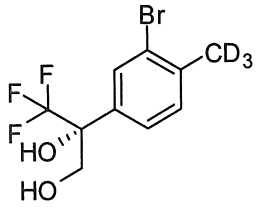
Xử lý hỗn hợp gồm metyltriphenylphosphoni bromua (12,4 g, 34,7 mmol) trong THF (30 mL) ở 0 °C bằng cách thêm từng giọt n-butyllithi (1,6 M trong hexan, 20,8 mL, 33,3 mmol) vào, và khuấy phản ứng này trong 20 phút. Thêm từng giọt dung dịch chứa 1-(3-brom-4-(metyl-d$_3$)phenyl)-2,2,2-trifloetan-1-on (7,50 g, 27,8 mmol) trong THF (15 mL) vào, và bỏ bể làm lạnh. Để hỗn hợp này ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước và chiết ba lần bằng DCM. Làm khô các

dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc và loại bỏ dung môi *trong chân không*. Tinh chế thông qua sắc ký nhanh (rửa giải bằng gradien biến đổi chậm từ EtOAc 0-10% trong hexan) thu được sản phẩm là dầu màu vàng (2,3 g, 23%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,34 – 7,30 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,98 (q, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,78 (q, *J* = 1,5 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -64,93 (s).

Bước 4. 2-(3-Brom-4-(metyl-d₃)phenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol (được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh)

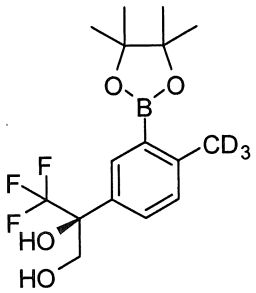


và

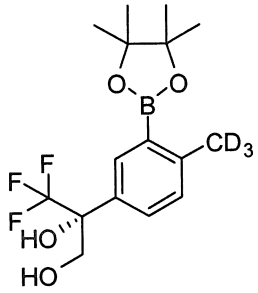


Thêm dung dịch chứa 2-brom-1-(metyl-d_3)-4-(3,3,3-trifloprop-1-en-2-yl)benzen (3,46 g, 12,9 mmol) trong *t*BuOH (36 mL) vào thể huyền phù chứa AD-mix-α (18,1 g, 38,7 mmol) trong nước (36 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp này ở 6 °C trong 88 giờ. Làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và thêm natri sulfit (6,0 g) vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, loại bỏ *t*BuOH *trong chân không*. Sau đó chiết hỗn hợp nước hai lần bằng EtOAc. Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc và loại bỏ dung môi *trong chân không*. Tinh chế thông qua sắc ký nhanh, rửa giải với gradien EtOAc 0-40% trong hexan, thu được sản phẩm (3,2 g, 82%). Do sử dụng AD-mix-α, sản phẩm này được cho là được làm giàu chất đồng phân đối ảnh (S) (xem Nguyên lý của hóa học lập thể *ở trên*). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,42 – 7,38 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,29 (dd, *J* = 11,9, 6,1 Hz, 1H), 3,91 – 3,82 (m, 1H), 3,77 (s, 1H), 2,00 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl^3$) δ -77,24 (s).

Bước 5. 3,3,3-Triflo-2-(4-(metyl-d₃)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-1,2-diol (được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh)

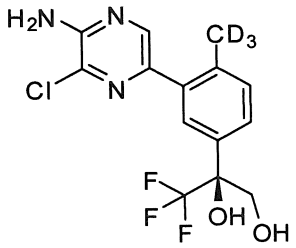


và

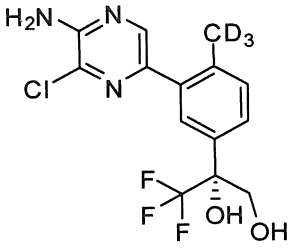


Gia nhiệt hỗn hợp đã khử khí gồm 2-(3-brom-4-(metyl-d_3)phenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol (được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh, được cho là được cho là đồng phân (S) như mô tả chi tiết ở trên) từ Bước 4, 0,50 g, 1,6 mmol), bis(pinacolato)diboron (1,05 g, 4,14 mmol), kali axetat (0,975 g, 9,93 mmol) và triphenylphosphin paladi clorua (0,070 g, 0,099 mmol) trong THF (6,1 mL) trong lọ kín trong trong bể dầu được giữ ở 120 °C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc và nước và lọc. Tách các lớp của dịch lọc và làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế thông qua sắc ký nhanh, rửa giải với gradien EtOAc 0-40%/hexan thu được sản phẩm (0,39 g, 67%). LCMS cho $C_{16}H_{23}D_3BF_3NO_4$ $(M+NH_4)^+$: tính được m/z = 367,2; tìm được 367,2 (điều kiện phân tích ở pH 10). LCMS cho $C_{16}H_{19}D_3BF_3NaO_4$ $(M+Na)^+$: tính được m/z = 372,2; tìm được 372,1 (điều kiện phân tích ở pH 10). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,97 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,64 (s, 1H), 1,37 (s, 12H).

Bước 6. 2-(3-(5-Amino-6-clopyrazin-2-yl)-4-(metyl-d3)phenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol (được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh)



và



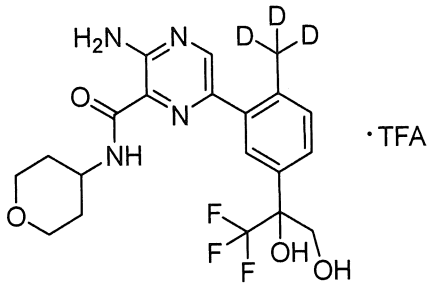
Xử lý hỗn hợp đã khử khí gồm 5-brom-3-clopyrazin-2-amin (291 mg, 1,40 mmol, Ark Pharm), và 3,3,3-triflo-2-(4-(metyl-d_3)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-1,2-diol (hỗn hợp được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh, được cho là chất đồng phân *(S)* từ Bước 5, 390 mg, 1,11 mmol) trong dioxan (16 mL) với dung dịch Na_2CO_3 (1,0 M, 4,2 mL, 4,2 mmol) và sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (57 mg, 0,070 mmol). Khử khí hỗn hợp một lần nữa và sau đó làm nóng đến 100 °C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cho hỗn hợp phản ứng phân bố pha giữa nước và EtOAc, và tách các lớp này. Chiết lớp nước bằng hai phần EtOAc bổ sung và rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế thông qua sắc ký nhanh, rửa giải với gradien EtOAc 0-80%/hexan thu được sản phẩm (0,217 g, 56%). LCMS cho $C_{14}H_{11}D_3ClF_3N_3O_2$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 351,1; tìm được

351,0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,21 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,97 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -77,27 (s). Tách các chất đồng phân đối ảnh bằng sắc ký phân tách các đồng phân quang học (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2 x 250 mm, 5 μM, nạp: 90 mg trong 1,9 mL EtOH, rửa giải bằng EtOH 30% trong hexan ở 20 mL/phút trong 20 phút). Thời gian lưu của pic 1: 8,7 phút, thời gian lưu của pic 2: 13,5 phút. Pic 1 được sử dụng trong Bước 7. Pic 1 được cho là chất đồng phân đối ảnh (S) (xem các bước trước).

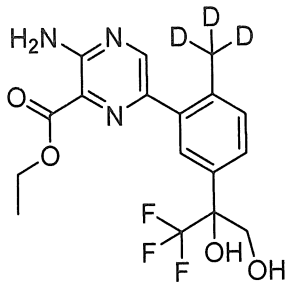
Bước 7. 2-(3-(5-Amino-6-(2-metyloxazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-4-(metyl-d$_3$)phenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được điều chế)

Hợp chất nêu tại đề mục được điều chế theo quy trình của Ví dụ 9, Bước 4, sử dụng Pic 1 từ Bước 6 của Ví dụ 16. LCMS cho $C_{18}H_{15}D_3F_3N_4O_3$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 398,1; tìm được 398,1. Sản phẩm này được cho là chất đồng phân đối ảnh (S), (S)-2-(3-(5-Amino-6-(2-metyloxazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-4-(metyl-d3)phenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,14 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,01 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H).

Ví dụ 17. 3-Amino-6-(2-(metyl-d$_3$)-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrazin-2-carboxamit, muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được điều chế)

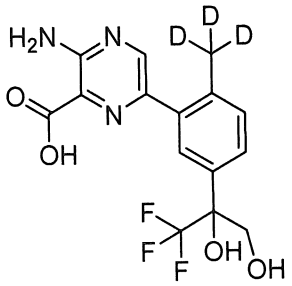


Bước 1. Etyl 3-amino-6-(2-(metyl-d$_3$)-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxylat



Gộp 2-(3-(5-Amino-6-clopyrazin-2-yl)-4-(metyl-d_3)phenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol (0,200 g, 0,570 mmol; từ Ví dụ 16, Pic 1 từ Bước 6, được cho là chất đồng phân (*S*)), etanol (3 mL), trietylamin (0,32 mL, 2,3 mmol) và sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (47 mg, 0,057 mmol) trong bình phản ứng kín. Sục cacbon monoxit qua phía dưới bề mặt hỗn hợp phản ứng trong 5 phút, sau đó đóng kín phản ứng và gắn cố định bình cầu khí CO vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 80 °C trong môi trường khí CO trong 2 giờ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi *trong chân không* và tinh chế phần cặn thu được thông qua sắc ký nhanh (rửa giải bằng gradien EtOAc 0-80% trong hexan) để tạo ra sản phẩm là dầu không màu (0,15 g, 67%). LCMS cho $C_{17}H_{16}D_3F_3N_3O_4$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 389,1; tìm được 389,1.

Bước 2. axit 3-Amino-6-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxylic

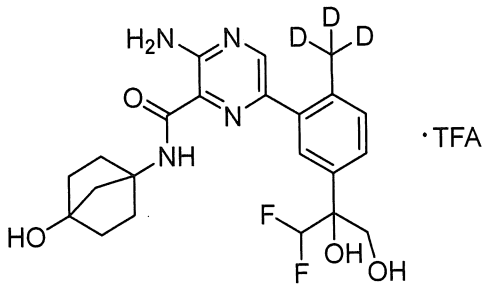


Thêm lithi hydroxit (46 mg, 1,9 mmol) trong nước (3,0 mL) vào dung dịch chứa etyl 3-amino-6-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxylat (0,150 g, 0,386 mmol) trong metanol (3 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ, và sau đó loại bỏ metanol *trong chân không*. Thêm dung dịch HCl 1,0 N để đạt được pH = 7 và chiết hỗn hợp thu được bằng hai phần EtOAc. Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại trên $MgSO_4$, lọc, và cô thu được sản phẩm, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp (0,14 mg sản phẩm thô, 100%). LCMS cho $C_{15}H_{12}D_3F_3N_3O_4$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 361,1; tìm được 361,1.

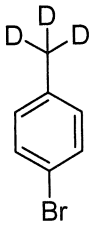
Bước 3. 3-Amino-6-(2-(metyl-d$_3$)-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl) phenyl)-N-(tetrahydro-2H- pyran-4-yl) pyrazin-2-carboxamit, muối trifloaxetat

Thêm HATU (79 mg, 0,21 mmol) và DIEA (0,048 mL, 0,28 mmol) vào dung dịch chứa axit 3-amino-6-(2-(metyl-d$_3$)-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxylic (0,050 mg, 0,14 mmol) trong DMF (4 mL). Thêm tetrahydro-2*H*-pyran-4-amin (17 mg, 0,17 mmol, Combi-Blocks) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ, sau đó pha loãng bằng nước và chiết bằng hai phần EtOAc. Làm bay hơi các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại và tinh chế phần cặn thu được thông qua HPLC-MS điều chế (pH = 2) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,030 g, 38%). Sản phẩm này được cho là chất đồng phân (*S*) (xem Nguyên lý của hóa học lập thể *ở trên*). LCMS cho $C_{20}H_{21}D_3F_3N_4O_4$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 444,2; tìm được 444,4. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,41 – 8,37 (s, 1H), 8,35 – 8,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,65 – 7,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,55 – 7,51 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,36 – 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,06 – 3,97 (m, 1H), 3,97 – 3,90 (m, 2H), 3,88 – 3,81 (m, 2H), 3,44 – 3,35 (td, *J* = 11,6, 2,3 Hz, 2H), 1,78 – 1,69 (m, 2H), 1,69 – 1,57 (qd, *J* = 11,3, 4,3 Hz, 2H).

Ví dụ 18. 3-Amino-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-(metyl-d$_3$)phenyl)-*N*-(4-hydroxybixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)pyrazin-2-carboxamit muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được điều chế)



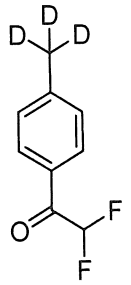
Bước 1. 1-Brom-4-(metyl-d3)benzen



Xử lý từng giọt 1,4-Dibrombenzen (15,0g, 63,6 mmol, Aldrich) trong THF (280 mL) ở -78 °C với *n*-butyllithi (1,6 M trong hexan, 39,7 mL, 63,6 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút, tiếp đó là thêm iodometan-d$_3$ (10,1 g, 69,9 mmol, Oakwood) vào.

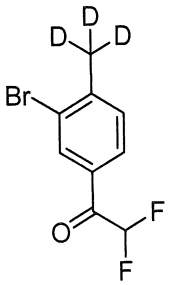
Sau khi khuấy trong 30 phút, làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng dietyl ete. Rửa hỗn hợp này bằng nước (2 lần), tiếp theo là nước muối (1 lần). Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc, và cô thu được sản phẩm là dầu màu vàng, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp (10,3 g, 93%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 – 7,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,10 – 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H).

Bước 2. 2,2-Diflo-1-(4-(metyl-d3)phenyl)etan-1-on



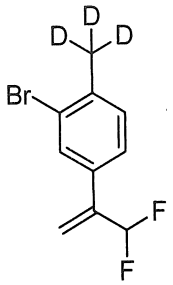
Thêm 1,2-dibrometan (hai giọt) vào hỗn hợp bột Mg được khuấy kỹ (1,9 g, 78 mmol, Aldrich) trong THF (72,0 mL). Sau10 phút, thêm từng giọt dung dịch chứa 1-brom-4-(metyl-d_3)benzen (12,4 g, 71,2 mmol, được điều chế theo phương pháp ở Bước 1) trong THF (54,0 mL) vào. Sau khi bổ sung xong, bổ sung thêm 1,2-dibrometan (hai giọt) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 1,5 giờ, và sau đó làm lạnh hỗn hợp này đến 0 °C. Thêm từng giọt 2,2-Diflo-*N*-metoxy-*N*-metylaxetamit (9,0 g, 65 mmol, Oakwood) trong THF (36,0 mL) vào và sau khi khuấy hỗn hợp này ở 0 °C trong 10 phút, bỏ bể nước đá. Sau 40 phút, dập tắt phản ứng bằng cách thêm HCl 2,0 N (315 mL) vào. Sau khi dập tắt phản ứng, khuấy phản ứng này trong 15 phút. Thêm Et_2O vào và tách các lớp tạo thành. Chiết phần nước một lần bằng Et_2O. Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thông qua sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien EtOAc từ 0-10% trong hexan thu được sản phẩm là chất rắn màu trắng nhờ (8,85 g, 79%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 – 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,38 – 7,33 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,45 – 6,02 (t, *J* = 53,6 Hz, 1H).

Bước 3. 1-(3-Brom-4-(metyl-d_3)phenyl)-2,2-difloetan-1-on



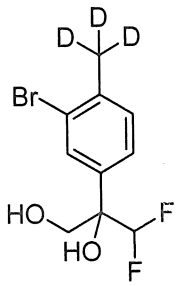
Làm lạnh 2,2-Diflo-1-(4-(metyl-d_3)phenyl)etan-1-on (8,45 g, 48,8 mmol) đến 0 °C và thêm từ từ H_2SO_4 đậm đặc (26,0 mL, 488 mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng được duy trì ở 0 ° C, và xử lý bằng *N*-bromsucxinimit (9,12 g, 51,2 mmol) được thêm từng phần vào, và khuấy trong 1 giờ. Riêng biệt, làm lạnh hỗn hợp gồm nước và MTBE (1:1) đến 0°C, sau đó thêm từ từ vào hỗn hợp phản ứng ở 0 °C. Tách lớp nước và chiết với hai phần MTBE nữa. Rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại bằng $Na_2S_2O_3$ 10% và nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thông qua sắc ký nhanh, rửa giải với gradien EtOAc 0-5% trong hexan thu được sản phẩm là dầu màu vàng nhạt (10,2 g, 83%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 – 8,23 (s, 1H), 7,97 – 7,89 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,43 – 7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,41 – 6,10 (t, *J* = 53,4 Hz, 1H).

Bước 4. 2-Brom-4-(3,3-difloprop-1-en-2-yl)-1-(metyl-d3)benzen



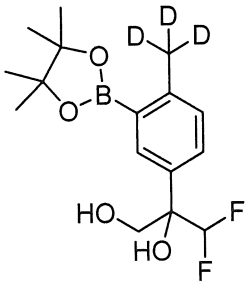
Theo quy trình tương tự như được tìm thấy trong tài liệu *Organic Letters* Vol.4, No.10, 1671-1674, 2002, thêm 2-propanol (5,62 mL, 73,0 mmol, đã làm khô qua rây phân tử), tiếp đó là 1-(3-brom-4-(metyl-d_3)phenyl)-2,2-difloetan-1-on (11,5 g, 45,6 mmol) trong THF (42 mL) vào dung dịch chứa tris(triphenylphosphin)rhodi(I) clorua (3,17 g, 3,42 mmol) và triphenylphosphin (19,2 g, 73,0 mmol) trong THF (140 mL) trong môi trường N_2. Sau đó thêm từ từ trimetylsilyldiazometan (2,0 M trong ete, 39 mL, 78 mmol) vào hỗn hợp này. Sau khi khuấy trong 1,5 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm từng giọt axit axetic (5,2 mL, 91 mmol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút và làm bay hơi các chất dễ bay hơi trên thiết bị bay hơi quay. Tinh chế sản phẩm thông qua sắc ký nhanh, rửa giải bằng hexan 100%, thu được hỗn hợp gồm sản phẩm và PPh_3, hỗn hợp sản phẩm này được tinh chế tiếp thông qua sắc ký nhanh (rửa giải bằng hexan 100%) thu được sản phẩm là dầu màu vàng nhạt (5,80 g, 51%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 – 7,62 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,37 – 7,31 (dd, *J* = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 6,55 – 6,19 (t, *J* = 55,2 Hz, 1H), 5,75 – 5,72 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,69 – 5,64 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H).

Bước 5. 2-(3-Brom-4-(metyl-d3)phenyl)-3,3-diflopropan-1,2-diol (được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh)



Thêm 2-Brom-4-(3,3-difloprop-1-en-2-yl)-1-(metyl-d_3)benzen (5,8 g, 23 mmol) trong ^{t}BuOH (60,0 mL) vào thể huyền phù chứa AD-mix-alpha (32,5 g, 69,6 mmol) trong nước (60,0 mL) ở 0°C. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở 3-6 °C trong 48 giờ. Sau đó dập tắt phản ứng bằng cách thêm natri sulfit (10 g) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút, sau đó cô bằng cách bay hơi quay để loại bỏ ^{t}BuOH. Pha loãng hỗn hợp chứa nước với nước và chiết bằng EtOAc (3 lần). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thông qua sắc ký nhanh, rửa giải với gradien EtOAc 0-40% trong hexan, thu được sản phẩm là dầu không màu (5,8 g, 87%). Sản phẩm này được cho là được làm giàu trong chất đồng phân (*S*) (xem Nguyên lý của hóa học lập thể *ở trên*). LCMS cho $C_{10}H_8D_3BrF_2NaO_2$ $(M+Na)^+$: tính được m/z = 306,1; tìm được 306,1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 – 7,73 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 7,30 – 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,08 – 5,74 (t, *J* = 55,8 Hz, 1H), 4,22 – 4,15 (dd, *J* = 12,1, 4,8 Hz, 1H), 3,88 – 3,80 (dd, *J* = 12,9, 3,7 Hz, 1H), 3,47 – 3,08 (s, 1H).

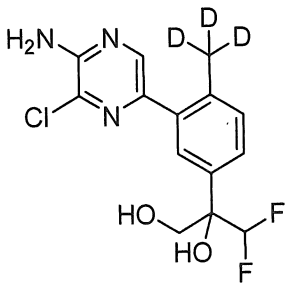
Bước 6. 3,3-Diflo-2-(4-(metyl-d3)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-1,2-diol (được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh)



Gia nhiệt hỗn hợp đã khử khí gồm 2-(3-brom-4-(metyl-d_3)phenyl)-3,3-diflopropan-1,2-diol (2,0 g, 7,0 mmol), bis(pinacolato)diboron (3,22 g, 12,7 mmol), kali axetat (2,07 g, 21,1 mmol), và diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,395 g, 0,563 mmol) trong THF (40,0 mL) trong ống kín trong trong bể dầu được giữ ở 120 °C trong 1,5 giờ. Sau khi làm

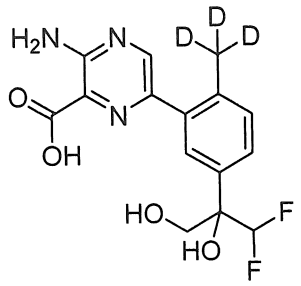
nguội, pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc, lọc qua Celite®, và cô. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien EtOAc từ 0-40% trong hexan thu được sản phẩm là dầu màu vàng nhạt (2,3 g, 99%). LCMS cho $C_{16}H_{19}D_3BF_2O_3$ $(M+H-H_2O)^+$: tính được m/z = 314,2; tìm được 314,2.

Bước 7. 2-(3-(5-Amino-6-clopyrazin-2-yl)-4-(metyl-d_3)phenyl)-3,3-diflopropan-1,2-diol (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được tách, được cho là chất đồng phân (S))



Gia nhiệt hỗn hợp đã khử khí gồm 5-brom-3-clopyrazin-2-amin (2,01 g, 9,63 mmol), 3,3-diflo-2-(4-(metyl-d_3)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-1,2-diol (2,9 g, 8,7 mmol, được điều chế như trong Bước 6) và sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,358 g, 0,438 mmol) trong dung dịch Na_2CO_3 (1,0 M, 26,3 mL, 26,3 mmol), và dioxan (90,0 mL) đến 100 °C trong bình cầu được trang bị bộ ngưng hồi lưu trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cho hỗn hợp phản ứng phân bố pha giữa nước và EtOAc. Tách các lớp này và chiết lớp nước bằng hai phần EtOAc nữa. Rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thông qua sắc ký nhanh, rửa giải với gradien EtOAc 0-70% trong hexan, thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,84 g, 58%). Tách các chất đồng phân đối ảnh bằng sắc ký phân tách các đồng phân quang học (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2 x 250 mm, 5 µM, nạp: 90 mg trong 9,0 mL EtOH, rửa giải bằng EtOH 45% trong hexan ở 20 mL/phút trong 16 phút). Thời gian lưu của pic 1: 9,4 phút, thời gian lưu của pic 2: 14,1 phút. Pic 1 được cho là chất đồng phân đối ảnh *(S)* (xem Nguyên lý của hóa học lập thể *ở trên*), trong khi pic 2 được cho là chất đồng phân đối ảnh *(R)*. Pic 1 (1,01 g thu được) được sử dụng trong Bước 8. LCMS cho $C_{14}H_{12}D_3ClF_2N_3O_2$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 333,1; tìm được 333,1.

Bước 8. axit 3-Amino-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-(metyl-d_3)phenyl)pyrazin-2-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được điều chế)



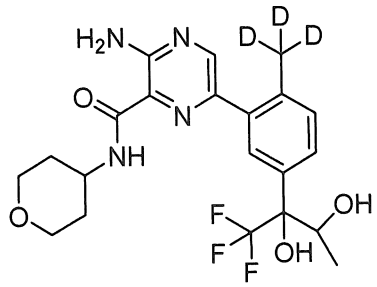
Gộp 2-(3-(5-Amino-6-clopyrazin-2-yl)-4-(metyl-d_3)phenyl)-3,3-diflopropan-1,2-diol (0,500 g, 1,50 mmol, pic 1 từ Bước 7), etanol (20,0 mL), trietylamin (0,838 mL, 6,01 mmol), và sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (123 mg, 0,150 mmol) trong bình phản ứng kín. Sục cacbon monoxit qua phía dưới bề mặt hỗn hợp phản ứng trong 5 phút, sau đó đóng kín phản ứng và gắn cố định bình cầu khí CO vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 80 °C trong môi trường khí CO trong 3,5 giờ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi *trong chân không* và tinh chế phần cặn thu được thông qua sắc ký nhanh (rửa giải bằng gradien EtOAc từ 0-70% trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn là este ở dạng dầu (0,440 g). LCMS cho $C_{17}H_{17}D_3F_2N_3O_4$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 371,2; tìm được 371,1. Sau đó, hòa tan este này trong MeOH (10,0 mL), và thêm LiOH (0,180 g, 7,51 mmol) trong nước (10,0 mL) vào. Sau khi khuấy trong 1,5 giờ, loại bỏ MeOH *trong chân không*. Xử lý hỗn hợp nước bằng HCl 1,0 N để điều chỉnh đến pH = 3. Thêm NaCl rắn vào để bão hòa dung dịch này, và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (4 lần). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc, và cô thu được sản phẩm là chất rắn màu nâu (386 mg, 75%). LCMS cho $C_{15}H_{13}D_3F_2N_3O_4$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 343,1; tìm được 343,1.

Bước 9. 3-Amino-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-(metyl-d_3)phenyl)-N-(4-hydroxybixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)pyrazin-2-carboxamit muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được điều chế)

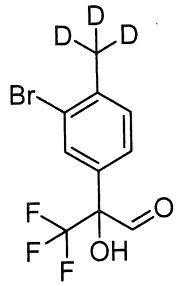
Thêm HATU (8,3 mg, 0,022 mmol) và DIEA (0,013 mL, 0,073 mmol) vào dung dịch chứa axit 3-amino-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-(metyl-d_3)phenyl)pyrazin-2-carboxylic (5,0 mg, 0,015 mmol) trong DMF (0,20 mL). Thêm 4-aminobixyclo[2.2.1]heptan-1-ol (2,2 mg, 0,018 mmol) vào hỗn hợp này. Sau khi khuấy trong 30 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng với axetonitril và metanol, lọc, và tinh chế sản phẩm bằng HPLC-MS điều chế (pH = 2). Sản phẩm được cho là chất đồng phân đối ảnh (*S*) (xem Nguyên lý của hóa học lập thể *ở trên*). Hiệu suất: 6,6 mg. LCMS cho

$C_{22}H_{24}D_3F_2N_4O_4$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 452,2; tìm được 452,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 – 8,38 (s, 1H), 8,23 – 8,20 (s, 1H), 7,60 – 7,57 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,49 – 7,43 (dd, *J* = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,32 – 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,42 – 5,99 (t, *J* = 55,6 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,07 – 1,94 (m, 2H), 1,91 – 1,79 (m, 4H), 1,77 – 1,63 (m, 2H), 1,62 – 1,48 (m, 2H). ^{19}F{^{1}H} NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74,15 (s), -129,17 – -130,48 (d, J_{F-F} = 277,2 Hz), -133,80 – -135,42 (d, J_{F-F} = 277,4 Hz).

Ví dụ 19. 3-Amino-6-(2-(metyl-d$_3$)-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxybutan-2-yl)phenyl)-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrazin-2-carboxamit (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được điều chế)



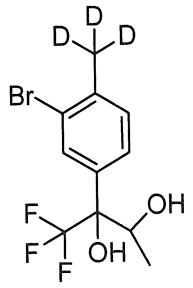
Bước 1. 2-(3-Brom-4-(metyl-d$_3$)phenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanal



Xử lý 2-(3-Brom-4-(metyl-d$_3$)phenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol (5,0 g, 14,9 mmol, từ Ví dụ 16, Bước 4, trước khi tách đồng phân quang học (được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh, được cho là chất đồng phân đối ảnh *(S)* (xem Nguyên lý của hóa học lập thể *ở trên*)) trong DCM (80 mL) với trietylamin (27,0 mL, 194 mmol) và làm lạnh hỗn hợp này đến 0 °C. Thêm phức lưu huỳnh trioxit-Pyridin (9,48 g, 59,6 mmol) được hòa tan trong DMSO (67 mL) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút, bỏ bể lạnh, làm ấm hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy trong 3,5 giờ. Sau đó, cô hỗn hợp bằng cách làm bay hơi quay để loại bỏ DCM và trietylamin, và ngâm hỗn hợp nước còn lại trong bể nước và xử lý bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa cho đến khi ngừng thoát khí. Làm bão hòa hỗn hợp này bằng NaCl rắn và bổ sung thêm nước muối vào. Chiết lớp nước bằng một

phần EtOAc (300 mL). Rửa dịch chiết EtOAc bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Trộn phần cặn với 100 mL axetonitril và lọc để loại bỏ lượng nhỏ kết tủa rắn. Cô dịch lọc axetonitril bằng cách làm bay hơi quay để tạo ra 5,20 g sản phẩm thô là bọt màu nâu nhạt. Hiệu suất lý thuyết đã được giả định và sản phẩm được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp.

Bước 2. 2-(3-Brom-4-(metyl-d_3)phenyl)-1,1,1-triflobutan-2,3-diol (hai chất đồng phân không đối quang riêng biệt được tách mà sau đó mỗi đồng phân lại được tách thành các đồng phân đối quang riêng lẻ)



Thêm từng giọt metylmagiê bromua (3,0 M trong Et_2O, 27,8 mL, 83 mmol) vào dung dịch chứa 2-(3-brom-4-(metyl-d_3)phenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanal (4,9 g, 14 mmol) trong THF (100 mL) ở 0 °C. Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 4,5 giờ. Sau đó, làm lạnh hỗn hợp này trong bể nước đá và dập tắt phản ứng bằng cách thêm HCl 1,0 N vào. Sau khi ngưng thoát khí, bỏ bể lạnh và thêm HCl 1,0 N vào để điều chỉnh đến độ pH = 3. Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút, sau đó chiết bằng EtOAc (2 lần). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thông qua sắc ký nhanh, rửa giải bằng hexan 100%, sau đó gradien EtOAc 0-15% trong hexan thu được hai chất đồng phân không đối quang: Pic 1, chất đồng không đối quang chính (rửa giải thứ nhất): 1,84 g. Pic 2, chất đồng không đối quang phụ (rửa giải thứ hai): 0,62 g.

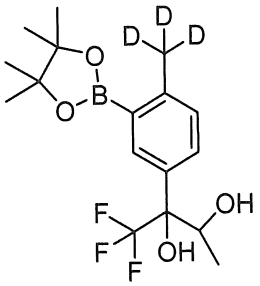
Mỗi chất đồng phân không đối quang (mỗi chất được làm giàu một chất đồng phân không đối quang được cho là có cấu hình (*S*) ở rượu bậc ba, *ở trên*) được tinh chế tách đồng phân quang học một cách riêng rẽ và chỉ thu lấy chất đồng phân đối ảnh chính trong mỗi bước tách đồng phân quang học (được cho là có cấu hình (*S*) ở rượu bậc ba, *ở trên*).

Chất đồng phân không đối quang thứ nhất được rửa giải trong quá trình chạy sắc ký nhanh được cho chạy HPLC không đối xứng để tách các chất đồng phân đối ảnh (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2 x 250 mm, 5 µM, nạp: 50 mg trong 1,0 mL EtOH, rửa

giải bằng EtOH 5% trong hexan ở 20 mL/phút trong 17 phút). Thời gian lưu của pic 1: 11,3 phút, thời gian lưu của pic 2: 12,5 phút. Pic 2 là chất đồng đối ảnh chính, và như vậy được cho có cấu hình (*S*) ở rượu bậc ba (xem Nguyên lý của hóa học lập thể *ở trên*). Chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ này sau đó được sử dụng trong Bước 3.

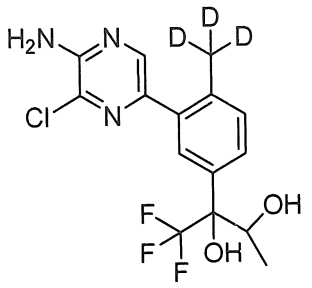
Chất đồng phân không đối quang thứ hai được rửa giải trong quá trình chạy sắc ký nhanh được cho chạy HPLC không đối xứng để tách các chất đồng phân đối ảnh (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2 x 250 mm, 5 µM, nạp: 30 mg trong 0,9 mL EtOH, rửa giải bằng EtOH 30% trong hexan ở 20 mL/phút trong 12 phút). Thời gian lưu của pic 1: 6,25 phút, thời gian lưu của pic 2: 10,5 phút. Pic 1 là chất đồng đối ảnh chính, và như vậy được cho có cấu hình (*S*) ở rượu bậc ba (xem Nguyên lý của hóa học lập thể *ở trên*).

Bước 3. 1,1,1-Triflo-2-(4-(metyl-d$_3$)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)butan-2,3-diol (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được điều chế)



Gia nhiệt hỗn hợp đã khử khí gồm 2-(3-brom-4-(metyl-d$_3$)phenyl)-1,1,1-triflobutan-2,3-diol (0,500 g, 1,58 mmol, pic 2 từ quá trình tách không đối xứng chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất từ sắc ký nhanh trong Bước 2), bis(pinacolato)diboron (723 mg, 2,85 mmol), kali axetat (466 mg, 4,74 mmol) và triphenylphosphin paladi clorua (89 mg, 0,13 mmol) trong THF (10,0 mL) trong ống kín trong trong bể dầu được giữ ở 120 °C trong 1,5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc, lọc qua Celite®, và cô. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien EtOAc từ 0-20% trong hexan thu được sản phẩm là dầu màu vàng nhạt. Hiệu suất lý thuyết được giả định và sản phẩm được sử dụng trong Bước 4.

Bước 4. 2-(3-(5-Amino-6-clopyrazin-2-yl)-4-(metyl-d$_3$)phenyl)-1,1,1-triflobutan-2,3-diol (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được điều chế)



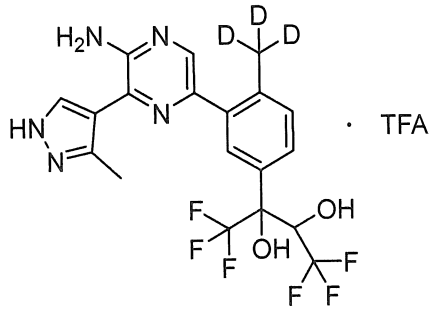
Gia nhiệt hỗn hợp đã khử khí gồm 5-brom-3-clopyrazin-2-amin (362 mg, 1,74 mmol, Ark Pharm), 1,1,1-triflo-2-(4-(metyl-d_3)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)butan-2,3-diol (574 mg, 1,58 mmol, từ Bước 3) và sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (64 mg, 0,079 mmol) trong dioxan (15,0 mL) và dung dịch Na_2CO_3 (1,0 M, 4,74 mL, 4,74 mmol) đến 100 °C trong 2 giờ. Thêm tiếp sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (64 mg, 0,079 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp này trong 1,5 giờ ở 100 °C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cho hỗn hợp phản ứng phân bố pha giữa nước và EtOAc sau đó lọc hỗn hợp hai pha này qua Celite® để loại bỏ các chất rắn. Tách các lớp của dịch lọc. Chiết lớp nước bằng EtOAc và rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thông qua sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien EtOAc từ 0-60% trong hexan, thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (466 mg, 81%). LCMS cho $C_{15}H_{13}D_3ClF_3N_3O_2$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 365,1; tìm được 365,2.

Bước 5. 3-Amino-6-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxybutan-2-yl)phenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrazin-2-carboxamit (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được điều chế)

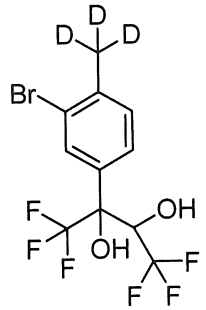
Hợp chất ở đề mục được điều chế theo các quy trình tìm được trong Ví dụ 17, Các bước từ 1 đến 3, sử dụng 2-(3-(5-amino-6-clopyrazin-2-yl)-4-(metyl-d_3)phenyl)-1,1,1-triflobutan-2,3-diol từ Bước 4. Tinh chế sản phẩm thông qua HPLC-MS điều chế (pH = 10). Sản phẩm được cho là chất đồng phân đối ảnh (*S*) (xem Nguyên lý của hóa học lập thể *ở trên*). LCMS cho $C_{21}H_{23}D_3F_3N_4O_4$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 458,2; tìm được 458,2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,38 – 8,35 (s, 1H), 8,35 – 8,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,72 – 7,57 (br s, 1H), 7,57 – 7,54 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,48 – 7,41 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,37 – 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,39 – 5,77 (br s, 1H), 5,54 – 4,78 (br s, 1H), 4,45 – 4,37 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,07 – 3,94 (m, 1H), 3,89 – 3,79 (dt, *J* = 11,4, 3,6 Hz, 2H), 3,47 – 3,36 (td,

J = 11,5, 2,3 Hz, 2H), 1,80 – 1,70 (m, 2H), 1,70 – 1,57 (m, 2H), 0,90 – 0,79 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO) δ -69,03 – -75,88 (s).

Ví dụ 20. 2-(3-(5-Amino-6-(3-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-(metyl-d$_3$)phenyl)-1,1,1,4,4,4-hexaflobutan-2,3-diol, muối trifloaxetat, (chất đồng phân không đối quang riêng lẻ được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh được điều chế)



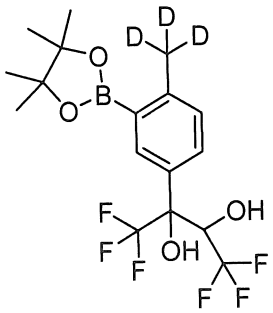
Bước 1. 2-(3-Brom-4-(metyl-d$_3$)phenyl)-1,1,1,4,4,4-hexaflobutan-2,3-diol (hai chất đồng phân không đối quang được tách, mỗi chất được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh)



Làm lạnh dung dịch chứa 2-(3-brom-4-(metyl-d$_3$)phenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanal (0,30 g, 0,85 mmol, từ Ví dụ 19, Bước 1) trong THF khan (1,7 mL) đến 0°C và thêm trimetyl(triflometyl)silan (0,31 mL, 2,1 mmol) vào. Xử lý hỗn hợp màu vàng bằng TBAF (1,0 M trong THF, 0,017 mL, 0,017 mmol) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong vài phút ở 0 °C, bỏ bể nước đá, và khuấy hỗn hợp phản ứng thu được trong 40 phút, đồng thời làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh lại phản ứng đến 0 °C, và thêm nước (0,17 mL, 9,4 mmol) và TBAF (1,0 M trong THF, 0,17 mL, 0,17 mmol) vào. Bỏ bể nước đá và khuấy hỗn hợp trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước muối (20 mL), và chiết bằng EtOAc (50 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng HCl 1,0 N (2 x 25 mL), tiếp đó là nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô thu được dầu màu vàng. Tinh chế sản phẩm này thông qua sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien EtOAc từ 0-15%

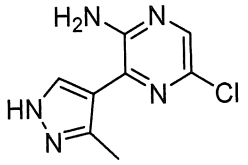
trong hexan để tạo ra hai đồng phân không đối quang riêng biệt (mỗi đồng phân được làm giàu một chất đồng phân đối ảnh được cho là có cấu hình (*S*) ở rượu bậc ba (xem Nguyên lý của hóa học lập thể *ở trên*)). Pic 1 (rửa giải thứ nhất): 92 mg, 29%. Pic 2 (rửa giải thứ hai): 68 mg, 22%.

Bước 2. 1,1,1,4,4,4-hexaflo-2-(4-(metyl-d3)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)butan-2,3-diol (chất đồng phân không đối quang riêng lẻ được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh được điều chế)



Sản phẩm nêu tại đề mục được điều chế bằng cách sử dụng quy trình của Ví dụ 19, Bước 3, sử dụng 2-(3-brom-4-(metyl-d_3)phenyl)-1,1,1,4,4,4-hexaflobutan-2,3-diol (92 mg, 0,20 mmol, Pic 1 từ Bước 1), thu được hợp chất nêu tại đề mục (15 mg). LCMS cho $C_{17}H_{23}D_3BF_6NO_4$ $(M+NH_4)^+$: tính được m/z = 435,2; tìm được 435,2.

Bước 3. 5-Clo-3-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-amin

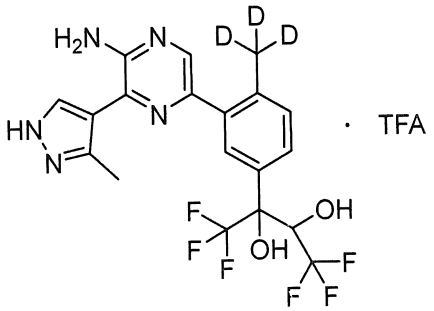


Nạp 3-brom-5-clopyrazin-2-amin (0,24 g, 1,2 mmol, các chất hóa học bất đối xứng D-L), 3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (0,24 g, 1,2 mmol, Aldrich), bis(di-*tert*-butyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II) (0,041 g, 0,058 mmol), và xeri florua (0,53 g, 3,5 mmol) vào bình cầu. Thêm rượu *tert*-Butyl (6,1 mL) và nước (1,6 mL) vào, và khử khí hỗn hợp này và gia nhiệt đến 60 °C trong 1,5 giờ, sau đó ở 70 °C qua đêm, sau đó ở 100 °C trong 1,5 giờ. Sau khi làm nguội, cho hỗn hợp phản ứng phân bố pha giữa nước và EtOAc, và tách các lớp này. Chiết lớp nước bằng hai phần EtOAc nữa và rửa các lớp chiết hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh, rửa giải với gradien MeOH 0-10% trong DCM thu được chất rắn màu vàng nhợt (0,14 g, 58%). LCMS cho $C_8H_9ClN_5$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 210,1; tìm được 210,1.

Bước 4. 2-(3-(5-Amino-6-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-(metyl-d3)phenyl)-1,1,1,4,4,4-hexaflobutan-2,3-diol, muối trifloaxetat (chất đồng phân không đối quang riêng lẻ được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh được điều chế)

Nạp 1,1,1,4,4,4-hexaflo-2-(4-(metyl-d_3)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)butan-2,3-diol (15 mg, 0,029 mmol, từ Bước 2, chất đồng phân không đối quang riêng lẻ được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh), 5-clo-3-(3-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-amin (9,1 mg, 0,043 mmol, từ Bước 3) và sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (4,7 mg, 5,8 µmol) vào lọ vi sóng. Thêm THF (0,5 mL), tiếp đó là dung dịch K_2CO_3 (1,0 M, 0,086 mL, 0,086 mmol) vào. Khử khí hỗn hợp phản ứng bằng cách sục dòng nitơ qua dung dịch trong 5 phút, và sau đó gia nhiệt trong lò vi sóng ở 130 °C trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với axetonitril và metanol, lọc và tinh chế thông qua HPLC-MS điều chế (pH = 2) thu được sản phẩm là muối TFA (3,7 mg). Sản phẩm được cho là được làm giàu chất đồng phân đối ảnh (*S*) ở rượu bậc ba (xem nguyên lý của hóa học lập thể *ở trên*). LCMS cho $C_{19}H_{15}D_3F_6N_5O_2$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 465,2; tìm được 465,1. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,04 – 8,00 (s, 1H), 7,95 – 7,92 (s, 1H), 7,74 – 7,70 (s, 1H), 7,60 – 7,54 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,38 – 7,34 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,83 – 4,76 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -72,13 – -72,41 (s), -75,50 – -75,75 (s), -77,24 – -77,60 (s).

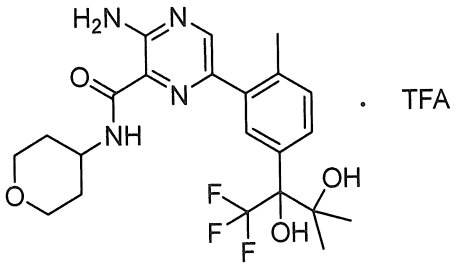
Ví dụ 21. 2-(3-(5-Amino-6-(3-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-(metyl-d_3)phenyl)-1,1,1,4,4,4-hexaflobutan-2,3-diol, muối trifloaxetat (chất đồng phân không đối quang riêng lẻ được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh được điều chế)



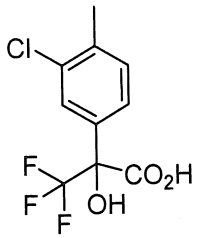
Sản phẩm nêu tại đề mục được điều chế theo quy trình của Ví dụ 20, Bước 2-4, sử dụng Pic 2 từ Ví dụ 20, Bước 1 để tạo ra hợp chất nêu tại đề mục ở dạng chất đồng phân không đối quang riêng lẻ được làm giàu một đồng phân đối quang. Sản phẩm được cho là được làm giàu chất đồng phân đối ảnh (*S*) ở rượu bậc ba (xem nguyên lý của hóa học lập

thể *ở trên*). LCMS cho $C_{19}H_{15}D_3F_6N_5O_2$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 465,2; tìm được 465,1. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,02 – 8,01 (s, 1H), 7,95 – 7,94 (s, 1H), 7,91 – 7,88 (s, 1H), 7,79 – 7,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,34 – 7,30 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,70 – 4,47 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,55 – 2,33 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -72,71 – -73,13 (s), -77,33 – -77,52 (s), -77,58 – -78,04 (s).

Ví dụ 22. 3-Amino-6-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxy-3-metylbutan-2-yl)phenyl)-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrazin-2-carboxamit, muối trifloaxetat, (được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh)



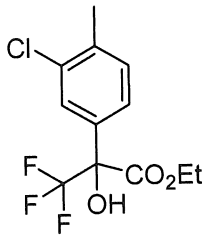
Bước 1. axit 2-(3-Clo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanoic (được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh)



Quy trình tương tự như được bộc lộ trong tài liệu *Tetrahedron: Asymmetry* Vol. 5, số 8, trang 1413-1476, 1994 được thực hiện như sau: thêm một giọt Chất chống bọt A đặc, 100% vào hỗn hợp gồm 2-(3-clo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol (0,70 g, 2,8 mmol, Ví dụ 1a, Bước 3 (được làm giàu một chất đồng phân đối ảnh, được cho là chất đồng phân đối ảnh *(S)*, xem nguyên lý của hóa học lập thể *ở trên*)), $NaHCO_3$ (0,346 g, 4,12 mmol), và Platin (5% trên cacbon, 1,07 g, 0,275 mmol) trong nước (50,0 mL) (Danh mục Aldrich # A5633). Sau đó gia nhiệt hỗn hợp này ở 75 °C qua đêm trong khi sục nhẹ luồng không khí (được hút vào bình phản ứng nhờ chân không) qua dung dịch này. Thêm tiếp Platin (5% trên cacbon, 0,644 g, 0,165 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này dưới các điều kiện tương tự trong tổng thời gian 40 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp này qua Celite® và rửa sạch bằng nước. Thêm HCl 1,0 N vào để đạt được pH = 2, và chiết hỗn hợp nước bằng EtOAc (3 lần). Rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại bằng

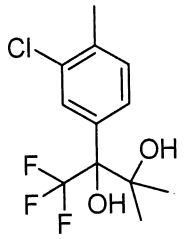
nước, tiếp đó là nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi. Tinh chế sản phẩm thông qua sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien EtOAc từ 0-100% trong hexan thu được chất rắn màu vàng nhạt vẫn còn diol chưa phản ứng.

Bước 2. Etyl 2-(3-clo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanoat (được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh)



Xử lý axit 2-(3-Clo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanoic (0,50 g, 1,5 mmol, hỗn hợp từ Bước 1) trong EtOH (4,0 mL) với H_2SO_4 đậm đặc (0,079 mL, 1,5 mmol) được thêm vào. Đậy kín hỗn hợp này và gia nhiệt đến 80 °C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc và làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thông qua sắc ký nhanh, rửa giải với gradien EtOAc 0-15% trong hexan thu được sản phẩm là dầu không màu (0,33 g, 42% qua hai bước). LCMS cho $C_{12}H_{11}ClF_3O_2$ $(M+H-H_2O)^+$: tính được m/z = 279,0; tìm được 278,9.

Bước 3. 2-(3-Clo-4-metylphenyl)-1,1,1-triflo-3-metylbutan-2,3-diol (được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh)



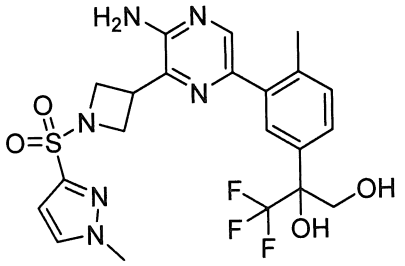
Thêm từng giọt metylmagiê bromua (3,0 M trong Et_2O, 1,85 mL, 5,56 mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-(3-clo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanoat (0,33 g, 1,1 mmol) trong THF (10 mL) ở 0 °C. Sau đó khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ môi trường trong 1,5 giờ. Thêm tiếp metylmagiê bromua (3,0 M trong Et_2O, 0,185 mL, 0,556 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút, sau đó làm lạnh bằng bể nước đá và dập tắt phản ứng bằng cách thêm cẩn thận HCl 1,0 N vào. Khi ngừng thoát khí, thêm tiếp HCl 1,0 N vào để điều chỉnh pH = 3. Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó chiết bằng EtOAc (2 lần). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4,

lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thông qua sắc ký nhanh, rửa giải với gradien EtOAc 0-20% trong hexan thu được sản phẩm là dầu không màu (0,22 g, 70%). LCMS cho $C_{12}H_{13}ClF_3O$ $(M+H-H_2O)^+$: tính được m/z = 265,1; tìm được 265,0.

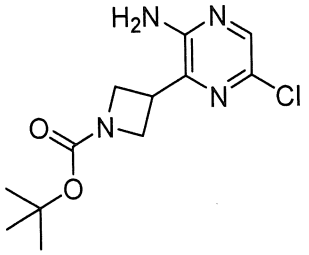
Bước 4. 3-Amino-6-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxy-3-metylbutan-2-yl)phenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrazin-2-carboxamit, muối trifloaxetat (được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh)

Hợp chất nêu tại đề mục được điều chế theo quy trình của Ví dụ 1a, Các bước 4-5, tiếp đó là quy trình của Ví dụ 17, Các bước 1-3, sử dụng 2-(3-clo-4-metylphenyl)-1,1,1-triflo-3-metylbutan-2,3-diol (được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh, được cho là (*S*)-, xem Nguyên lý của hóa học lập thể *ở trên*). LCMS cho $C_{22}H_{28}F_3N_4O_4$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 469,2; tìm được 469,2. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,36 – 8,30 (s, 1H), 7,80 – 7,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,69 – 7,61 (dd, *J* = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,36 – 7,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,17 – 4,05 (m, 1H), 4,02 – 3,93 (dt, *J* = 11,8, 3,5 Hz, 2H), 3,62 – 3,51 (td, *J* = 11,6, 2,3 Hz, 2H), 2,46 – 2,38 (s, 3H), 1,96 – 1,85 (m, 2H), 1,75 – 1,60 (m, 2H), 1,31 – 1,28 (s, 3H), 1,28 – 1,24 (s, 3H).

Ví dụ 23. 2-(3-(5-Amino-6-(1-((1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)sulfonyl)azetidin-3-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol (được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh)



Bước 1. tert-Butyl 3-(3-amino-6-clopyrazin-2-yl)azetidin-1-carboxylat

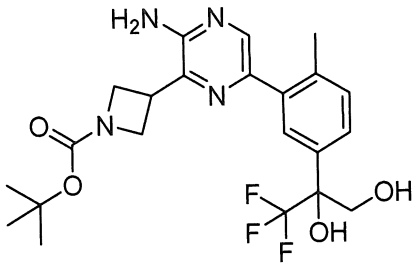


Nạp mạt kẽm (được hoạt hóa bằng quy trình trong Công bố đơn quốc tế số WO2011/143365, toàn bộ đơn này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn) (0,627 g, 9,59 mmol) vào bình khô và tạo huyền phù trong DMA (2,5 mL). Thêm 1,2-dibrometan (0,031

mL, 0,36 mmol) và TMSCl (0,092 mL, 0,72 mmol) vào và khuấy phản ứng này trong 25 phút. Thêm từ từ tert-Butyl 3-iodoazetidin-1-carboxylat (2,04 g, 7,20 mmol, Oakwood) trong DMA (6,0 mL) vào hỗn hợp này mà ngâm trong bể nước để giữ nhiệt độ dưới 65 °C. Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ và khử khí bằng cách sục dòng nitơ qua hỗn hợp hỗn hợp này trong 5 phút.

Nạp 3-brom-5-clopyrazin-2-amin (0,50 g, 2,4 mmol, các chất hóa học bất đối xứng D-L), sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (0,118 g, 0,144 mmol) và đồng (I) iođua (0,057 g, 0,30 mmol) vào bình cầu riêng biệt. Thêm DMA (6,0 mL) vào, và khử khí hỗn hợp này bằng cách sục dòng nitơ qua hỗn hợp hỗn hợp này trong 5 phút. Thêm dung dịch chứa kẽm hữu cơ trong DMA vào, loại bỏ kẽm rắn bất kỳ còn lại. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 80 °C trong 30 phút. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, cho hỗn hợp phản ứng phân bố pha giữa nước và EtOAc. Chiết lớp nước bằng hai phần EtOAc nữa. Rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien EtOAc từ 0-100% trong hexan thu được sản phẩm (0,62 g, 90%). LCMS tính được cho $C_{12}H_{18}ClN_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 285,1, tìm được: 285,1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 – 7,90 (s, 1H), 4,78 – 4,65 (s, 2H), 4,35 – 4,22 (m, 4H), 3,79 – 3,69 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 1,48 – 1,44 (s, 9H).

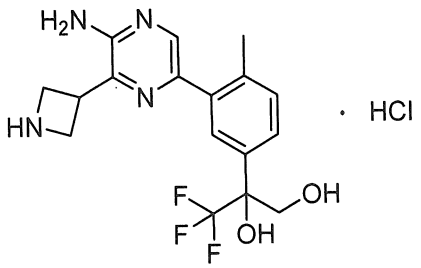
Bước 2. tert-Butyl 3-(3-amino-6-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-yl)azetidin-1-carboxylat (được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh)



Gia nhiệt hỗn hợp đã khử khí gồm tert-butyl 3-(3-amino-6-clopyrazin-2-yl)azetidin-1-carboxylat (0,615 g, 2,16 mmol), 3,3,3-triflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-1,2-diol (0,748 g, 2,16 mmol, được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh được cho là (*S*)-, *ở trên*), và sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,088 g, 0,11 mmol) trong dioxan (10,8 mL) và Na_2CO_3 (1,0 M trong nước, 6,5 mL, 6,5 mmol) trong lọ kín trong trong bể dầu được giữ ở 120 °C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội

đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc và nước vừa đủ để hòa tan chất rắn. Tách các lớp này và chiết lớp nước bằng hai phần EtOAc nữa. Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien biến đổi chậm EtOAc từ 0-100% trong hexan (hiệu suất: 400 mg, 40%). LCMS tính được cho $C_{22}H_{28}F_3N_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 469,2, tìm được: 469,1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 – 7,99 (s, 1H), 7,68 – 7,57 (s, 1H), 7,53 – 7,47 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,39 – 7,33 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,66 – 4,56 (s, 2H), 4,45 – 4,25 (m, 4H), 4,07 – 3,93 (m, 2H), 3,87 – 3,78 (m, 1H), 2,48 – 2,40 (s, 3H), 1,49 – 1,41 (s, 9H).

Bước 3. 2-(3-(5-Amino-6-(azetidin-3-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol, muối HCl (được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh)



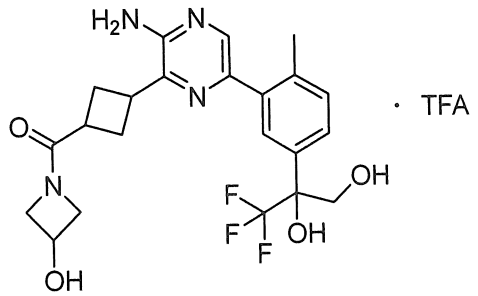
Xử lý dung dịch chứa *tert*-butyl 3-(3-amino-6-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-yl)azetidin-1-carboxylat (0,32 g, 0,68 mmol) với HCl (1,25 M trong MeOH (được tạo ra bằng cách pha loãng dung dịch HCl đậm đặc với MeOH), 10,0 mL, 12,5 mmol) và khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Thêm tiếp HCl (1,25 M trong MeOH, 10,0 mL, 12,5 mmol) vào và khuấy phản ứng này trong 72 giờ. Làm bay hơi các chất dễ bay hơi được để tạo ra muối HCl, và sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4. 2-(3-(5-Amino-6-(1-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)sulfonyl)azetidin-3-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol (được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh)

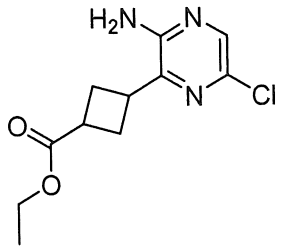
Xử lý 2-(3-(5-Amino-6-(azetidin-3-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol, muối hydroclorua (0,010 g, 0,025 mmol) trong DCM (0,25 mL) với DIPEA (0,026 mL, 0,15 mmol) và 1-metyl-1*H*-pyrazol-3-sulfonyl clorua (4,5 mg, 0,025 mmol, Maybridge). Sau 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm một lượng nhỏ nước và dung dịch amoni hydroxit vào. Cô hỗn hợp này thông qua phương pháp bay hơi quay để loại bỏ DCM và pha loãng hỗn hợp này bằng MeOH và tinh chế bằng HPLC-MS điều chế (pH = 10) thu được hợp chất nêu tại đề mục (được làm giàu trong một chất đồng phân đối

ảnh, được cho là chất đồng phân đối ảnh (*S*), xem Nguyên lý của hóa học lập thể *ở trên*) (5 mg, 40%). LCMS tính được cho $C_{21}H_{24}F_3N_6O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 513,2, tìm được: 513,1. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,93 – 7,90 (s, 1H), 7,63 – 7,59 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,59 – 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 6,84 – 6,50 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,28 – 4,24 (m, 4H), 4,14 – 4,09 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,09 – 4,05 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,03 – 3,94 (p, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,56 – 3,46 (s, 3H), 2,36 – 2,14 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -78,08 – -78,59 (s).

Ví dụ 24. (3-(3-Amino-6-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-yl)xyclobutyl)(3-hydroxyazetidin-1-yl)metanon muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được điều chế)



Bước 1. Etyl 3-(3-amino-6-clopyrazin-2-yl)xyclobutan-1-carboxylat (hỗn hợp gồm các đồng phân cis và trans được điều chế)



Khử khí hỗn hợp gồm 3-brom-5-clopyrazin-2-amin (545 mg, 2,61 mmol, các chất hóa học bất đối xứng D-L) và [1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden](3-clopyridyl)paladi(II) diclorua (178 mg, 0,261 mmol) trong DMA (18,2 mL).

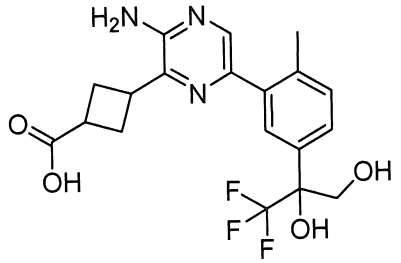
Một cách riêng biệt, nạp kẽm (mới được hoạt hóa và làm khô theo quy trình được tìm thấy trong Công bố đơn quốc tế số WO2011/143365, 1,49 g, 22,8 mmol) vào lọ nhỏ và xối lọ này bằng N_2 và gia nhiệt bằng súng nhiệt, sau đó làm nguội. Thêm THF khan (20 mL) vào. Thêm 1,2-dibrometan (0,20 mL, 2,4 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp này bằng súng nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu, và sau đó làm nguội nhiệt độ trong phòng. Chu trình gia nhiệt và làm nguội này được thực hiện ba lần. Thêm TMSCl (0,60 mL, 4,7 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 50 °C trong trong bể dầu, và thêm từng giọt etyl 3-iodoxyclobutan-

1-carboxylat (2,0 g, 7,9 mmol, được điều chế như được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO2014/200882, toàn bộ đơn này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn) trong THF (10 mL) vào. Duy trì nhiệt độ hỗn hợp được ở 50 °C trong khoảng 1 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được khử khí bằng cách sục dòng nitơ qua hỗn hợp trong 5 phút. Sau đó thêm hỗn hợp này vào dung dịch chứa 3-brom-5-clopyrazin-2-amin ở trên, loại bỏ kẽm rắn. Gia nhiệt phản ứng đến 50 °C trong 1,75 giờ, sau đó đến 80 °C trong 45 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cho hỗn hợp phản ứng phân bố pha giữa EtOAc và nước. Chiết lớp nước lần nữa bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thông qua sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien EtOAc từ 0-75% trong hexan thu được sản phẩm (0,35 g, 52%). Các chất đồng phân *cis*- và *trans* có thể được tách một phần, tuy nhiên sản phẩm này được sử dụng làm hỗn hợp cho bước tiếp đó. LCMS tính được cho $C_{11}H_{15}ClN_3O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 256,1, tìm được: 256,0.

Chất đồng phân không đối quang thứ nhất được rửa giải: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 – 7,73 (s, 1H), 4,64 – 4,32 (s, 2H), 4,29 – 4,14 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,72 – 3,52 (m, 1H), 3,27 – 3,10 (m, 1H), 2,80 – 2,51 (m, 4H), 1,35 – 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Chất đồng phân không đối quang thứ hai được rửa giải: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 – 7,78 (s, 1H), 4,59 – 4,45 (s, 2H), 4,21 – 4,12 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,47 – 3,35 (p, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,26 – 3,15 (m, 1H), 2,77 – 2,57 (m, 4H), 1,31 – 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Bước 2. axit 3-(3-Amino-6-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-yl)xyclobutan-1-carboxylic (hai chất đồng phân không đối quang được tách; (cis & trans); mỗi chất được điều chế ở dạng đồng phân đối ảnh riêng lẻ)



Sản phẩm của Ví dụ 1a, Bước 3 (2-(3-clo-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol) được chạy HPLC không đối xứng (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2 x 250 mm, 5 μM, nạp: 55 mg trong 1,0 mL EtOH, rửa giải bằng EtOH 5% trong hexan ở 20 mL/phút trong 25 phút). Thời gian lưu của pic 1: 19,3 phút, Thời gian lưu của pic 2: 22,3 phút. Pic 1 được cho là chất đồng phân đối ảnh (S) (xem Nguyên lý của hóa học lập thể *ở trên*), trong

khi pic 2 được cho là chất đồng phân đối ảnh (R). Pic 1 được thu lấy và được chuyển hóa thành 3,3,3-triflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-1,2-diol theo quy trình của Ví dụ 1a, Bước 4. Gia nhiệt trong hỗn hợp đã khử khí gồm 3,3,3-triflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-1,2-diol được tạo ra như vậy (0,322 g, 0,931 mmol), etyl 3-(3-amino-6-clopyrazin-2-yl)xyclobutan-1-carboxylat (0,119 g, 0,465 mmol, hỗn hợp gồm các chất đồng phân cis và trans từ Bước 1) và sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,019 g, 0,023 mmol) trong dioxan (2,3 mL) và Na_2CO_3 (1,0 M trong nước, 1,4 mL, 1,4 mmol) trong lọ kín được giữ trong trong bể dầu ở 120 °C trong 3 giờ. Thêm tiếp 3,3,3-triflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-1,2-diol và sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (cùng lượng) ở dạng dung dịch đã khử khí trong dioxan (2,3 mL) vào và tiếp tục gia nhiệt trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước và MeCN, lọc và tinh chế bằng HPLC-MS điều chế (pH = 2, Waters Xbridge C18, 30 x 100 mm, kích thước hạt 5 uM, 60 mL/phút, Pha động A: Dung dịch nước(TFA 0,1%), Pha động B: MeCN, B 16,6-42,2% trong 12 phút). Hai đồng phân không đối quang của sản phẩm axit cacboxylic được tách riêng biệt. Pic 2 sau đó đã được sử dụng trong Bước 3.

Pic 1 (Pic thứ nhất được rửa giải, thời gian lưu: 5,9 phút). LCMS tính được cho $C_{19}H_{21}F_3N_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 412,1, tìm được: 412,3.

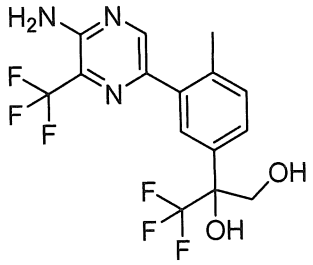
Pic 2 (Pic thứ hai được rửa giải, thời gian lưu: 6,7 phút). LCMS tính được cho $C_{19}H_{21}F_3N_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 412,1, tìm được: 412,3. Pic 2 được sử dụng trong Bước 3.

Bước 3. (3-(3-Amino-6-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-yl)xyclobutyl)(3-hydroxyazetidin-1-yl)metanon (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được điều chế)

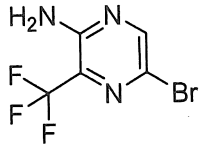
Thêm HATU (0,015 g, 0,040 mmol) vào axit 3-(3-amino-6-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-yl)xyclobutan-1-carboxylic (0,011 g, 0,027 mmol, từ Pic 2 của Bước 2), azetidin-3-ol hydroclorua (3,6 mg, 0,053 mmol, Oakwood) và DIPEA (0,023 mL, 0,13 mmol) trong DMF (1,0 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút, pha loãng với MeOH và tinh chế bằng HPLC-MS điều chế (pH = 2). Sản phẩm này được cho là có cấu hình (*S*) ở rượu bậc ba, *ở trên*). LCMS tính được cho $C_{22}H_{26}F_3N_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 467,2, tìm được: 467,1. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,90 – 7,82 (s, 1H), 7,75 – 7,66 (s, 1H), 7,62 – 7,52 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,41 – 7,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,63 –

4,53 (m, 1H), 4,39 – 4,31 (m, 1H), 4,29 – 4,19 (m, 1H), 4,14 – 4,06 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,06 – 3,98 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,95 – 3,84 (m, 1H), 3,84 – 3,71 (m, 2H), 2,75 – 2,62 (m, 4H), 2,50 – 2,46 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -77,26 – -77,60 (s), -78,10 – -78,35 (s).

Ví dụ 25. 2-(3-(5-Amino-6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được điều chế)



Bước 1. 5-Brom-3-(triflometyl)pyrazin-2-amin



Thêm *N*-bromsucxinimit (0,022 g, 0,12 mmol) vào 3-(triflometyl)pyrazin-2-amin (0,020 g, 0,12 mmol, Oakwood) trong CH_2Cl_2 (0,5 mL) và khuấy phản ứng này qua đêm. Cho hỗn hợp phản ứng phân bố pha giữa DCM và nước, và chiết phần nước với ba phần DCM. Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien EtOAc từ 0-25% trong hexan thu được chất rắn tinh thể màu trắng (0,013 g, 44%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 – 8,23 (s, 1H), 5,22 – 4,98 (s, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -65,04 – -69,69 (s).

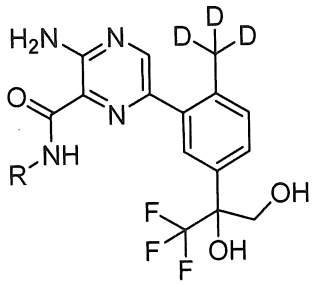
Bước 2. 2-(3-(5-Amino-6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-triflopropan-1,2-diol (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được điều chế)

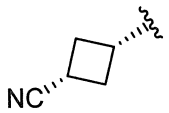
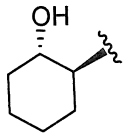
Gia nhiệt hỗn hợp đã khử khí gồm 5-brom-3-(triflometyl)pyrazin-2-amin (0,030 g, 0,12 mmol, được điều chế như trong Bước 1), 3,3,3-triflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-1,2-diol (0,043 g, 0,124 mmol, đồng phân đối ảnh riêng lẻ thu được như mô tả trong Ví dụ 24, Bước 2) và sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (5,0 mg, 6,2 μmol) trong dioxan (0,6 mL) và Na_2CO_3, (1,0 M trong nước, 0,37 mL, 0,37 mmol) trong lọ kín trong trong bể dầu được giữ ở 120 °C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc và nước vừa đủ để hòa tan chất rắn. Tách các lớp này và chiết lớp nước bằng hai phần EtOAc nữa. Làm khô các

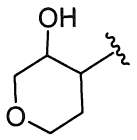
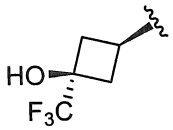
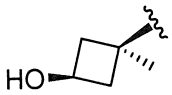
dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm by HPLC-MS điều chế (pH = 10). Sản phẩm này được cho là có cấu hình(*S*) ở rượu bậc ba, (xem Nguyên lý của hóa học lập thể *ở trên*)). LCMS cho $C_{15}H_{14}F_6N_3O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 382,1, tìm được: 382,1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 – 8,37 (s, 1H), 7,68 – 7,57 (s, 1H), 7,53 – 7,44 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,42 – 7,32 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,19 – 5,08 (s, 2H), 4,38 – 4,28 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,99 – 3,91 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,85 – 3,63 (br s, 1H), 2,49 – 2,30 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -65,20 – -70,41 (s), -74,01 – -80,34 (s).

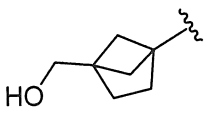
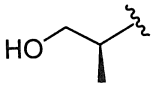
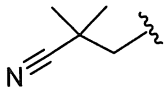
Các Ví dụ 26-37. Các hợp chất trong Bảng 4 được điều chế theo phương pháp của Ví dụ 17, bằng cách sử dụng các amin thích hợp thay cho tetrahydro-2*H*-pyran-4-amin trong Bước 3. Khi hợp chất này được tách ở dạng muối TFA, các điều kiện HPLC-MS điều chế (pH = 2) được sử dụng để tinh chế. Khi hợp chất này được tách ở dạng bazơ tự do, các điều kiện HPLC-MS điều chế (pH = 10) được sử dụng để tinh chế.

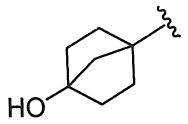
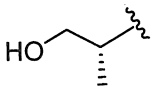
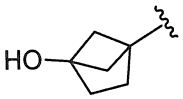
Bảng 4



Ví dụ Số	Tên hợp chất	R	LCMS
	^{1}H NMR		
26	3-Amino-*N*-((1*s*,3*R*)-3-xyanoxyclobutyl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-((*S*)-1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit, muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ)		Tính được cho $C_{20}H_{18}D_3F_3N_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 439,2, tìm được: 439,4
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,89 – 7,25 (br s, 2H), 7,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,49 (h, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,05 (tt, *J* = 10,0, 8,1 Hz, 1H), 2,62 – 2,53 (m, 4H).		
27	3-Amino-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hydroxyxyclohexyl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-((*S*)-1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit, muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ)		Tính được cho $C_{21}H_{23}D_3F_3N_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 458,2, tìm được: 458,1

Ví dụ Số	Tên hợp chất	R	LCMS
	^{1}H NMR		
	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,02 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,74 (td, *J* = 9,8, 4,1 Hz, 1H), 3,49 (td, *J* = 9,8, 4,2 Hz, 1H), 2,15 – 1,98 (m, 2H), 1,86 – 1,61 (m, 2H), 1,53 – 1,23 (m, 4H).		
28	3-Amino-*N*-((*trans*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-((*S*)-1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ)		Tính được cho $C_{20}H_{21}D_3F_3N_4O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 460,2, tìm được: 460,1
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,73 – 7,52 (br s, 2H), 7,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,17 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,99 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,98 – 3,88 (m, 2H), 3,85 – 3,74 (m, 3H), 3,56 – 3,48 (m, 1H), 3,37 – 3,33 (m, 1H), 3,04 (dd, *J* = 11,1, 9,8 Hz, 1H), 1,92 – 1,83 (m, 1H), 1,66 – 1,54 (m, 1H).		
29	3-Amino-*N*-((1*s*, 3*R*)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-((*S*)-1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit, muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ)		Tính được cho $C_{20}H_{18}D_3F_6N_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 498,2, tìm được: 498,1
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,74 – 7,49 (br s, 2H), 7,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,19 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,22 – 4,12 (m, 1H), 3,98 – 3,89 (m, 2H), 2,82 – 2,70 (m, 2H), 2,45 – 2,33 (m, 2H).		
30	3-Amino-*N*-((1*s*,3*R*)-3-hydroxy-1-metylxyclobutyl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-((*S*)-1,1,1-triflo)-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl) pyrazin-2-cacboxamit, muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ)		Tính được cho $C_{20}H_{21}D_3F_3N_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 444,2, tìm được: 444,1
	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,17 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,02 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,67 – 2,55 (m, 2H), 2,33 – 2,18 (m, 2H), 1,49 (s, 3H).		

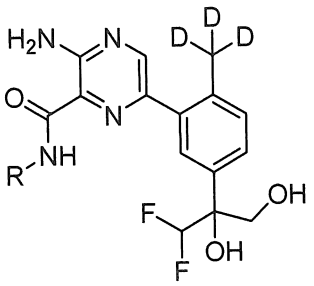
Ví dụ Số	Tên hợp chất	R	LCMS
	^{1}H NMR		
31	(*S*)-3-Amino-*N*-(4-(hydroxymetyl)bixyclo[2.1.1]hexan-1-yl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl) phenyl) pyrazin-2-carboxamit (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ)		Tính được cho $C_{22}H_{23}D_3F_3N_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 470,2, tìm được: 470,1
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,69 – 7,54 (br s, 2H), 7,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,16 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,46 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,97 – 3,84 (m, 2H), 3,49 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 1,94 – 1,85 (m, 2H), 1,81 – 1,74 (m, 2H), 1,55 – 1,49 (m, 2H), 1,49 – 1,41 (m, 2H).		
32	(*S*)-3-Amino-*N*-(3-(hydroxymetyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl) phenyl)pyrazin-2-carboxamit (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ)		Tính được cho $C_{21}H_{21}D_3F_3N_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 456,2, tìm được: 456,1
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,86 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,17 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,51 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,48 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 1,95 (s, 6H).		
33	3-Amino-*N*-((*S*)-1-hydroxypropan-2-yl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-((*S*)-1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit, muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ)		Tính được cho $C_{18}H_{19}D_3F_3N_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 418,2, tìm được: 418,3
34	(*S*)-3-Amino-*N*-(2-xyano-2-metylpropyl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2 -yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ)		Tính được cho $C_{20}H_{20}D_3F_3N_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 441,2, tìm được: 441,1
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,68 – 7,54 (br s, 2H), 7,64 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,43 (br s, 1H), 5,17 (br s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,50 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,33 (s, 6H).		

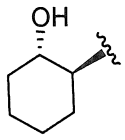
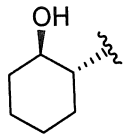
Ví dụ Số	Tên hợp chất	R	LCMS
	^{1}H NMR		
35	(*S*)-3-Amino-*N*-(4-hydroxybixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit, muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ)		Tính được cho $C_{22}H_{23}D_3F_3N_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 470,2, tìm được: 470,1
36	3-Amino-*N*-((*R*)-1-hydroxypropan-2-yl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-((*S*)-1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit, muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ)		Tính được cho $C_{18}H_{19}D_3F_3N_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 418,2, tìm được: 418,3
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,89 – 7,40 (br s, 2H), 7,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,04 – 3,96 (m, 1H), 3,96 – 3,85 (m, 2H), 3,51 – 3,36 (m, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).		
37	(*S*)-3-Amino-*N*-(4-hydroxybixyclo[2.1.1]hexan-1-yl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit, muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ)		Tính được cho $C_{21}H_{21}D_3F_3N_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 456,2, tìm được: 456,1
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,79 – 7,45 (br s, 2H), 7,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,19 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,03 – 3,83 (m, 2H), 1,88 – 1,83 (m, 2H), 1,83 – 1,80 (m, 2H), 1,80 – 1,75 (m, 2H), 1,63 – 1,56 (m, 2H).		

Amin cần thiết để tổng hợp hợp chất của Ví dụ 37 được điều chế như mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO2017/223414, toàn bộ đơn này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

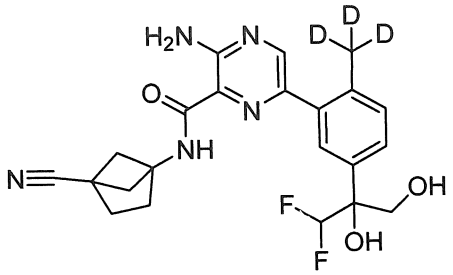
Các hợp chất trong Bảng 5 được điều chế theo phương pháp của Ví dụ 18, bằng cách sử dụng các amin thích hợp thay cho 4-aminobixyclo[2.2.1]heptan-1-ol trong Bước 9. Khi hợp chất này được tách ở dạng muối TFA, các điều kiện HPLC-MS điều chế (pH = 2) được sử dụng để tinh chế. Khi hợp chất này được tách ở dạng bazơ tự do, các điều kiện HPLC-MS điều chế (pH = 10) được sử dụng để tinh chế.

Bảng 5

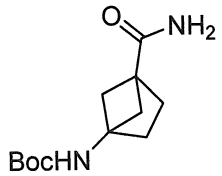


Ví dụ Số	Tên hợp chất	R	LCMS
	^{1}H NMR		
38	3-Amino-6-(5-((*S*)-1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-(metyl-d_3) phenyl)-*N*-((1*S*, 2*S*)-2-hydroxyxyclohexyl) pyrazin-2-carboxamit, muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ)		Tính được cho $C_{21}H_{24}D_3F_2N_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 440,2, tìm được: 440,2
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,21 (t, *J* = 55,6 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,62 – 3,48 (m, 2H), 1,99 – 1,80 (m, 2H), 1,69 – 1,54 (m, 2H), 1,35 – 1,10 (m, 4H). ^{19}F{^{1}H} NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74,05 (s), -129,75 (d, J_{F-F} = 277,6 Hz), -134,32 (d, J_{F-F} = 277,2 Hz).		
39	3-Amino-6-(5-((*S*)-1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-(metyl-d_3) phenyl)-*N*-((1*R*, 2*R*)-2-hydroxyxyclohexyl) pyrazin-2-carboxamit, muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ)		Tính được cho $C_{21}H_{24}D_3F_2N_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 440,2, tìm được: 440,3
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,21 (t, *J* = 55,6 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,61 – 3,50 (m, 1H), 3,47 – 3,30 (m, 1H), 2,01 – 1,80 (m, 2H), 1,71 – 1,52 (m, 2H), 1,37 – 1,12 (m, 4H). ^{19}F{^{1}H} NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74,45 (s), -129,80 (d, J_{F-F} = 277,4 Hz), -134,32 (d, J_{F-F} = 277,4 Hz).		

Ví dụ 40. (*S*)-3-Amino-*N*-(4-xyanobixyclo[2.1.1]hexan-1-yl)-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-(metyl-d_3)phenyl)pyrazin-2-carboxamit (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được điều chế)

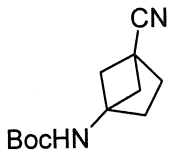


Bước 1. tert-Butyl (4-carbamoylbixyclo[2.1.1]hexan-1-yl)carbamat



Xử lý dung dịch chứa axit 4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)bixyclo[2.1.1]hexan-1-carboxylic (250 mg, 1,0 mmol) (Spirochem catalog # SPC-a643) và trietylamin (0,17 mL, 1,2 mmol) trong THF (5,0 mL) ở -15 °C với etyl clorofomat (0,11 mL, 1,1 mmol) và khuấy phản ứng này trong 1 giờ. Thêm amoni hydroxit (15 M, 7,0 mL, 52 mmol) vào hỗn hợp này và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Loại bỏ dung môi *trong chân không*. Cho phần cặn phân bố pha giữa nước và EtOAc. Chiết lớp nước bằng hai phần EtOAc nữa. Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc và cô thu được hợp chất nêu tại đề mục là chất rắn màu trắng (220 mg, 88%). LCMS cho $C_{12}H_{21}N_2O_3$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 241,2, tìm được 241,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,30 (br s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 1,93 (br, 2H), 1,70 (s, 4H), 1,49 (s, 2H), 1,38 (s, 9H).

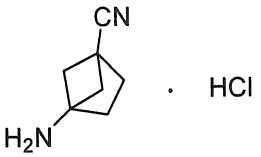
Bước 2. tert-Butyl (4-xyanobixyclo[2.1.1]hexan-1-yl)carbamat



Thêm tricloaxetyl clorua (0,54 mL, 4,8 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl (4-carbamoylbixyclo[2.1.1]hexan-1-yl)carbamat (290 mg, 1,2 mmol, được điều chế theo phương pháp của Bước 1) và trietylamin (1,4 mL, 9,7 mmol) trong DCM (20 mL) ở 0 °C. Sau 40 phút, dập tắt phản ứng bằng cách thêm dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa vào, và chiết hỗn hợp nước bằng DCM. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải với gradien EtOAc 0-20%/hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục là chất rắn màu trắng (230 mg, 86%). LCMS cho $C_{12}H_{19}N_2O_2$ $(M+H)^+$:

tính được m/z = 223,1, tìm được 223,1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2,35 (br, 2H), 2,06 – 1,98 (m, 2H), 1,90 – 1,82 (m, 2H), 1,82 – 1,78 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Bước 3. 4-Aminobixyclo[2.1.1]hexan-1-carbonitril, muối axit clohydric

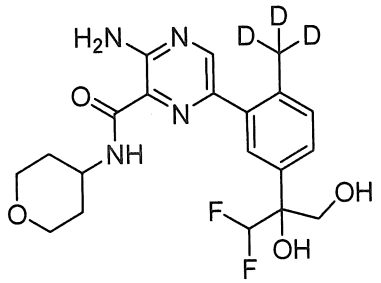


Hòa tan *tert*-Butyl (4-xyanobixyclo[2.1.1]hexan-1-yl)carbamat (0,99 g, 4,5 mmol, được điều chế theo phương pháp ở Bước 2) trong DCM (50 mL) và thêm HCl trong dioxan (4,0 M, 11 mL, 44 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm và loại bỏ các chất dễ bay hơi *trong chân không* thu được hợp chất nêu tại đề mục là chất rắn màu trắng (0,7 g, 100%). LCMS cho $C_7H_{11}N_2$ $(M+H)^+$: tính được m/z = 123,1, tìm được 123,2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 3H), 2,26 – 2,20 (m, 2H), 2,11 – 2,06 (m, 2H), 1,89 – 1,82 (m, 4H).

Bước 4. 3-Amino-N-(4-xyanobixyclo[2.1.1]hexan-1-yl)-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-(metyl-d_3)phenyl)pyrazin-2-carboxamit (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được điều chế)

Thêm HATU (72 mg, 0,19 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,10 mL, 0,58 mmol) vào dung dịch chứa axit 3-amino-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-(metyl-d_3)phenyl)pyrazin-2-carboxylic (được cho là chất đồng phân đối ảnh *(S)*, 50 mg, 0,15 mmol, từ Ví dụ 18, Bước 8) trong DMF (1,5 mL). Thêm 4-aminobixyclo[2.1.1]hexan-1-carbonitril, muối HCl (28 mg, 0,18 mmol) vào hỗn hợp này, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc và rửa hỗn hợp hữu cơ bằng nước (2 lần). Chiết các lớp nước đã được gộp lại bằng EtOAc (2 lần) và gộp với dịch chiết hữu cơ ban đầu. Rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thông qua HPLC-MS điều chế (pH 10) thu được hợp chất nêu tại đề mục (22 mg, 34%). Sản phẩm này được cho là chất đồng phân đối ảnh *(S)* (xem Nguyên lý của hóa học lập thể *ở trên*). LCMS cho $C_{22}H_{21}D_3F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 447,2, tìm được: 447,1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,66 – 7,50 (br s, 2H), 7,55 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,20 (t, *J* = 55,6 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,09 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,78 (dd, *J* = 11,8, 5,9 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J* = 11,5, 5,5 Hz, 1H), 2,38 – 2,30 (m, 2H), 2,08 – 1,99 (m, 2H), 1,99 – 1,96 (m, 2H), 1,96 – 1,90 (m, 2H).

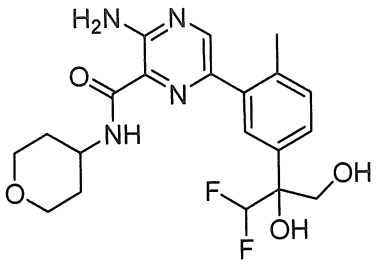
Ví dụ 41. (*S*)-3-Amino-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-(metyl-d_3)phenyl)-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrazin-2-carboxamit (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được điều chế)



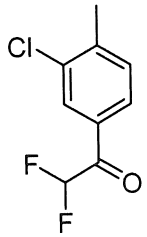
Sục cacbon monoxit qua hỗn hợp gồm (*S*)-2-(3-(5-amino-6-clopyrazin-2-yl)-4-(metyl-d_3)phenyl)-3,3-diflopropan-1,2-diol (160 mg, 0,48 mmol, Pic 1 từ Ví dụ 18, Bước 7 được cho là chất đồng phân đối ảnh (S)), tetrahydro-2*H*-pyran-4-amin (0,40 mL, 3,9 mmol, Combi-Blocks #AM-1004), trietylamin (0,54 mL, 3,9 mmol), và sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (79 mg, 0,096 mmol) trong dioxan (9,6 mL) trong 5 phút. Gia nhiệt phản ứng ở 90 °C dưới áp suất CO 1 atm qua đêm.

Loại bỏ các chất dễ bay hơi *trong chân không*, và pha loãng phần cặn với EtOAc và dung dịch NH_4Cl bão hòa. Sau khi khuấy trong 15 phút, lọc hỗn hợp hai pha này qua Celite®, và tách các lớp của dịch lọc. Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 lần). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc và cô. Chạy sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien EtOAc từ 0-100% trong hexan, thu được sản phẩm mong muốn. Tinh chế tiếp sản phẩm này thông qua HPLC-MS điều chế (pH = 10) thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,13 g, 63%). Sản phẩm này được cho là chất đồng phân đối ảnh (S) (xem Nguyên lý của hóa học lập thể *ở trên*). LCMS cho $C_{20}H_{22}D_3F_2N_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 426,2, tìm được: 426,2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,71 – 7,52 (br s, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,21 (t, *J* = 55,5 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,06 – 3,95 (m, 1H), 3,85 (dt, *J* = 11,4, 3,5 Hz, 2H), 3,78 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,40 (td, *J* = 11,6, 2,3 Hz, 2H), 1,77 – 1,71 (m, 2H), 1,64 (qd, *J* = 12,5, 11,9, 4,4 Hz, 2H).

Ví dụ 42. (*S*)-3-Amino-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrazin-2-carboxamit (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được điều chế)

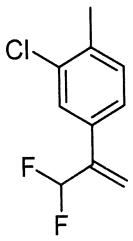


Bước 1. 1-(3-Clo-4-metylphenyl)-2,2-difloetan-1-on



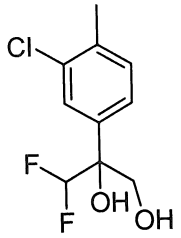
Thêm 1,2-dibromoetan (2 giọt) vào hỗn hợp bột Mg (1,2 g, 0,050 mol) được khuấy mạnh trong THF (40,0 mL) trong bình cầu được ngâm trong bể nước ở nhiệt độ trong phòng. Sau 10 phút, thêm từng giọt 4-brom-2-clo-1-metylbenzen (8,9 g, 43 mmol, Aldrich 528889) trong THF (30 mL) vào. Sau khi thêm xong, thêm hai giọt 1,2-dibromoetan nữa vào. Sau khi khuấy trong 2 giờ, làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0 °C, khuấy trong 5 phút, và sau đó thêm từng giọt dung dịch 2,2-diflo-*N*-metoxy-*N*-metylaxetamit (5,0 g, 36 mmol, Oakwood 034757) trong THF (20 mL) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút ở 0 °C. Lấy bể nước đá ra và để hỗn hợp ấm đến nhiệt độ trong phòng. Dập tắt cẩn thận phản ứng bằng cách thêm HCl 2,0 N (170 mL) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút. Tách các lớp của hỗn hợp này. Chiết lớp nước bằng MTBE (3 x 120 mL). Rửa các chất hữu cơ đã được gộp lại lần lượt bằng HCl 1,0 N, nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế thông qua sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien EtOAc từ 0-5% trong hexan, thu được hợp chất nêu tại đề mục (7,0 g, 95%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 – 8,04 (m, 1H), 7,93 – 7,84 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,26 (t, *J* = 53,5 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H). ^{19}F{^{1}H} NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121,72 (s).

Bước 2. 2-Clo-4-(3,3-difloprop-1-en-2-yl)-1-metylbenzen



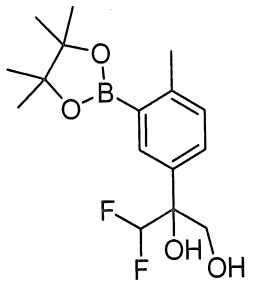
Thêm 2-propanol (4,2 mL, 55 mmol) khan, tiếp đó là dung dịch chứa 1-(3-clo-4-metylphenyl)-2,2-difloetan-1-on (7,0 g, 34 mmol) trong THF (42 mL) vào dung dịch chứa tris(triphenylphosphin)rhodi(I) clorua (2,4 g, 2,6 mmol) và triphenylphosphin (14 g, 55 mmol) trong THF (140 mL) trong môi trường N_2. Thêm trimetylsilyldiazometan (2,0 M trong ete, 34 mL, 68 mmol) vào hỗn hợp này, và khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong 1,5 giờ. Dập tắt phản ứng bằng thêm từng giọt axit axetic (3,9 mL, 68 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút. Loại bỏ các chất dễ bay hơi *trong chân không*. Tinh chế thông qua sắc ký nhanh, rửa giải bằng hexan 100%, thu được hợp chất nêu tại đề mục (3,8 g, 55%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,38 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 5,74 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 5,68 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H). ^{19}F{^{1}H} NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -113,20 (s).

Bước 3. 2-(3-Clo-4-metylphenyl)-3,3-diflopropan-1,2-diol (được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh)



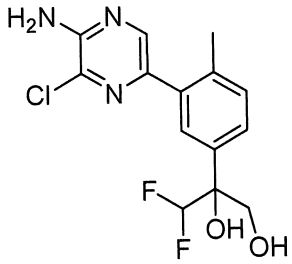
Thêm dung dịch chứa 2-clo-4-(3,3-difloprop-1-en-2-yl)-1-metylbenzen (3,80 g, 18,8 mmol) trong *t*-BuOH (50,0 mL) vào thể huyền phù chứa AD-mix-alpha (26,3 g, 56,3 mmol) trong nước (50,0 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 3-6 °C trong 40 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách thêm natri sulfit (8 g) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút, sau đó cô bằng cách bay hơi quay để loại bỏ *t*-BuOH. Pha loãng hỗn hợp nước với nước và chiết bằng EtOAc (3 lần). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thông qua sắc ký nhanh, rửa giải với gradien EtOAc 0-40% trong hexan, thu được hợp chất nêu tại đề mục (3,82 g, 86%). Sản phẩm này được cho là được làm giàu trong chất đồng phân *(S)* (xem Nguyên lý của hóa học lập thể *ở trên*). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,91 (t, J = 55,8 Hz, 1H), 4,19 (ddd, J = 11,6, 6,4, 1,3 Hz, 1H), 3,91 – 3,75 (m, 1H), 3,29 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,88 (t, J = 6,3 Hz, 1H). ^{19}F{^{1}H} NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -128,20 (d, $J_{F\text{-}F}$ = 284,4 Hz), -132,44 (d, $J_{F\text{-}F}$ = 284,3 Hz).

Bước 4. 3,3-Diflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-1,2-diol (được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh)



Khử khí hỗn hợp gồm 2-(3-clo-4-metylphenyl)-3,3-diflopropan-1,2-diol (từ Bước 3, được cho là giàu chất đồng phân đối ảnh *(S)*, 2,4 g, 10. mmol), bis(pinacolato)diboron (7,7 g, 30. mmol), kali axetat (6,0 g, 61 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,46 g, 0,51 mmol) và 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-iso-propyl-1,1'-biphenyl (0,97 g, 2,0 mmol) trong dioxan (80 mL) bằng cách phun N_2 trong 5 phút. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong lọ kín ở 120 °C trong 3,5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc, lọc qua Celite®, và cô bằng phương pháp bay hơi quay. Tinh chế thông qua sắc ký nhanh, rửa giải với gradien EtOAc 0-40% trong hexan, thu được hợp chất nêu tại đề mục (4,0 g, hiệu suất lý thuyết được giả định). LCMS cho $C_{16}H_{27}BF_2NO_4$ $(M+NH_4)^+$: m/z = 346,2, tìm được: 346,2.

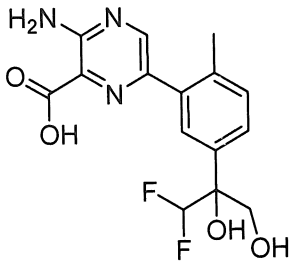
Bước 5. 2-(3-(5-Amino-6-clopyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3-diflopropan-1,2-diol (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được tách, được cho là chất đồng phân (S))



Khử khí hỗn hợp gồm 5-brom-3-clopyrazin-2-amin (2,3 g, 11 mmol), và 3,3-diflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-1,2-diol (từ Bước 4, được cho là được làm giàu trong chất đồng phân đối ảnh *(S)*, 3,3 g, 10. mmol) trong dioxan (100 mL) bằng cách phun N_2 trong 5 phút. Thêm dung dịch Na_2CO_3 (30, mL, 30, mmol) và sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (0,41 g, 0,51 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này, và khử khí hỗn hợp này bằng cách phun N_2 vào trong 2 phút. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 100 °C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, cho hỗn hợp phản ứng phân bố pha giữa nước và EtOAc, và lọc hỗn hợp hai pha này qua Celite®. Tách các lớp, và chiết lớp nước

bằng EtOAc (3 lần). Rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế thông qua sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien EtOAc từ 0-70% trong hexan, thu được hợp chất nêu tại đề mục (1,3 g, hiệu suất 38% qua hai bước). Tách các chất đồng phân đối ảnh thông qua HPLC không đối xứng (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2 x 250 mm, 5 μM, nạp: 90 mg trong 1,4 mL EtOH, rửa giải bằng EtOH 45% trong hexan ở 20 mL/phút). Thời gian lưu của pic 1: 8,2 phút, Thời gian lưu của pic 2: 13,2 phút. Pic 1 là chất đồng đối ảnh chính và được cho là chất đồng phân đối ảnh *(S)* (xem Nguyên lý của hóa học lập thể *ở trên*) và được sử dụng trong Bước 6 (0,80 g). LCMS cho $C_{14}H_{15}ClF_2N_3O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 330,1, tìm được: 330,0. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,19 (t, *J* = 55,6 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,07 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,79 – 3,73 (m, 1H), 3,70 – 3,62 (m, 1H), 2,33 (s, 3H).

Bước 6. Axit 3-Amino-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)pyrazin-2-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được điều chế)



Thêm trietylamin (0,17 mL, 1,2 mmol) và sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (25 mg, 0,031 mmol) vào dung dịch chứa 2-(3-(5-amino-6-clopyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3-diflopropan-1,2-diol (Pic 1 từ Bước 5, được cho là chất đồng phân đối ảnh *(S)*, 0,10 g, 0,31 mmol) trong etanol (6,0 mL). Sục cacbon monoxit qua dung dịch trong 10 phút. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 80°C dưới áp suất CO 1 atm trong 1,5 giờ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi *trong chân không*. Chạy sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien EtOAc từ 0-70% trong hexan, thu được etyl 3-amino-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)pyrazin-2-carboxylat (0,10 g). LCMS cho $C_{17}H_{20}F_2N_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 368,1, tìm được: 368,1.

Xử lý dung dịch chứa etyl 3-amino-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)pyrazin-2-carboxylat (0,10 g, 0,28 mmol) trong MeOH (2,0 mL) với dung dịch LiOH (37 mg, 1,5 mmol) trong nước (2,0 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 25 phút, và loại bỏ MeOH *trong chân không*. Axit hóa hỗn hợp nước đến pH = 3 bằng cách thêm HCl

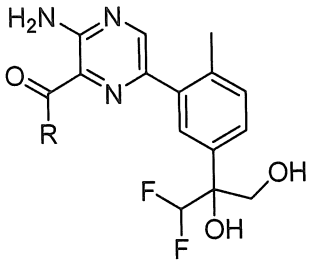
1,0 N vào, làm bão hòa bằng NaCl, và chiết bằng EtOAc (4 lần). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc và cô thu được hợp chất nêu tại đề mục, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp (91 mg, 87%). LCMS cho $C_{15}H_{16}F_2N_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 340,1, tìm được: 340,1.

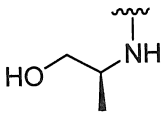
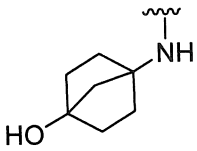
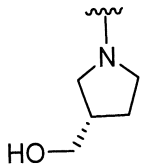
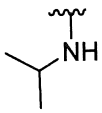
Bước 7. 3-Amino-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrazin-2-carboxamit (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được điều chế)

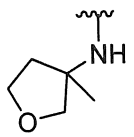
Thêm HATU (84 mg, 0,22 mmol), diisopropyletylamin (0,090 mL, 0,51 mmol), và tetrahydro-2*H*-pyran-4-amin (21 mg, 0,21 mmol, Combi-Blocks #AM-1004) vào dung dịch chứa axit 3-amino-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)pyrazin-2-carboxylic (từ Bước 6, được cho là chất đồng phân đối ảnh (S), 58 mg, 0,17 mmol) trong DMF (2,0 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút, pha loãng với EtOAc, vvà rửa hai lần bằng nước. Gộp các lớp nước lại và chiết bằng EtOAc (2 lần). Rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Chạy sắc ký nhanh, rửa giải với gradien EtOAc 0-100% trên hexan, thu được 80 mg dầu. Tinh chế dầu này thông qua HPLC-MS điều chế (pH = 10) và làm đông khô thu được hợp chất nêu tại đề mục là bột màu trắng (36 mg, 50%). Sản phẩm này được cho là chất đồng phân đối ảnh (S) (xem Nguyên lý của hóa học lập thể *ở trên*). LCMS cho $C_{20}H_{25}F_2N_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 423,2, tìm được: 423,2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,71 – 7,50 (br s, 2H), 7,58 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,21 (t, *J* = 55,6 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,06 – 3,95 (m, 1H), 3,90 – 3,81 (m, 2H), 3,78 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,44 – 3,37 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,79 – 1,70 (m, 2H), 1,64 (qd, *J* = 11,4, 4,3 Hz, 2H).

Các hợp chất trong Bảng 6 được điều chế theo phương pháp của Ví dụ 42, bằng cách sử dụng các amin thích hợp thay cho tetrahydro-2*H*-pyran-4-amin trong Bước 7. Khi hợp chất này được tách ở dạng muối TFA, các điều kiện HPLC-MS điều chế (pH = 2) được sử dụng để tinh chế. Khi hợp chất này được tách ở dạng bazơ tự do, các điều kiện HPLC-MS điều chế (pH = 10) được sử dụng để tinh chế.

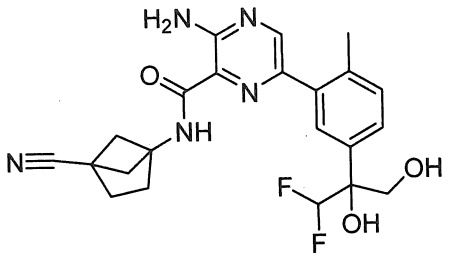
Bảng 6



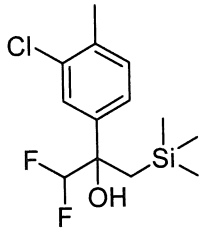
Ví dụ Số	Tên hợp chất	R	LCMS
	^{1}H NMR		
43	3-Amino-6-(5-((*S*)-1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)-*N*-((*S*)-1-hydroxypropan-2-yl)pyrazin-2-carboxamit, muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh đơn lẻ)		Tính được cho $C_{18}H_{23}F_2N_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 397,2, tìm được: 397,1
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,80 – 7,49 (br s, 2H), 7,57 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,21 (t, *J* = 55,5 Hz, 1H), 4,06 – 3,95 (m, 1H), 3,78 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,48 – 3,36 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,15 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).		
44	3-Amino-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)-*N*-(4-hydroxybixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)pyrazin-2-carboxamit, muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh đơn lẻ)		Tính được cho $C_{22}H_{27}F_2N_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 449,2, tìm được: 449,1
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,72 – 7,48 (br s, 2H), 7,59 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,21 (t, *J* = 55,5 Hz, 1H), 3,82 – 3,73 (m, 1H), 3,73 – 3,65 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,09 – 1,94 (m, 2H), 1,93 – 1,79 (m, 4H), 1,78 – 1,63 (m, 2H), 1,63 – 1,39 (m, 2H).		
45	(3-Amino-6-(5-((*S*)-1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)pyrazin-2-yl)((*R*)-2-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl)metanon, muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh đơn lẻ)		Tính được cho $C_{20}H_{25}F_2N_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 423,2, tìm được: 423,1
46	(*S*)-3-Amino-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)-*N*-isopropylpyrazin-2-carboxamit, muối trifloaxetat (chất đồng phân đối ảnh đơn lẻ)		Tính được cho $C_{18}H_{23}F_2N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 381,2, tìm được: 381,1

Ví dụ Số	Tên hợp chất	R	LCMS
	^{1}H NMR		
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 – 7,40 (br s, 2H), 7,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,21 (t, J = 55,6 Hz, 1H), 4,16 – 4,00 (m, 1H), 3,78 (dd, J = 11,3, 2,2 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 6H).		
47	3-amino-6-(5-((*S*)-1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)-N-(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)pyrazin-2-carboxamit, muối trifloaxetat (hỗn hợp của hai chất đồng không đối quang)		Tính được cho $C_{20}H_{25}F_2N_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 423,2, tìm được: 423,1

Ví dụ 48. 3-Amino-*N*-(4-xyanobixyclo[2.1.1]hexan-1-yl)-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)pyrazin-2-carboxamit (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được điều chế)



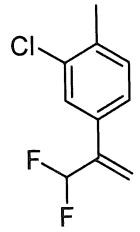
Bước 1. 2-(3-Clo-4-metylphenyl)-1,1-diflo-3-(trimetylsilyl)propan-2-ol



Thêm từng giọt dung dịch chứa ((trimetylsilyl)metyl)magiê clorua (1,0 M trong Et_2O, 67 mL, 67 mmol, Aldrich) vào 1-(3-clo-4-metylphenyl)-2,2-difloetan-1-on (9,1 g, 45 mmol, được điều chế như trong Ví dụ 42, Bước 1) trong dietyl ete (56 ml) ở 0 °C. Sau khi thêm dung dịch magiê hữu cơ xong, khuấy hỗn hợp trong 10 phút ở 0 °C, sau đó để hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 1,5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0 °C và dập tắt phản ứng bằng cách thêm từng giọt dung dịch HCl trong nước (2,0 N, 36 mL, 72 mmol) vào. Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng với nước (100 mL) và chiết bằng MTBE (100 mL). Tách lớp nước và chiết lại bằng

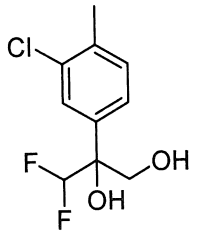
MTBE (3 x 50 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại lần lượng bằng HCl 2,0 N, nước và nước muối, sau đó làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô. Sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp (13 g, 99%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,56 (t, *J* = 57,1 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,40 (dt, *J* = 15,0, 1,2 Hz, 1H), 1,32 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), -0,14 (s, 9H).

Bước 2. 2-Clo-4-(3,3-difloprop-1-en-2-yl)-1-metylbenzen



Thêm từng giọt trimetylsilyl triflometansulfonat (1,2 mL, 6,7 mmol) vào dung dịch chứa 2-(3-clo-4-metylphenyl)-1,1-diflo-3-(trimetylsilyl)propan-2-ol (13 g, 45 mmol) trong DCM (220 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút ở 0 °C, sau đó để hỗn hợp ấm lên đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 1,5 giờ. Ngâm bình cầu phản ứng trong bể nước và thêm dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (120 mL) vào. Chiết hỗn hợp này bằng MTBE (180 mL). Tách lớp nước và chiết tiếp bằng MTBE (3 x 60 mL). Rửa các chất chiết hữu cơ đã được gộp lại lần lượt bằng dung dịch $NaHCO_3$bão hòa (120 mL), nước (120 mL) và nước muối (140 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thông qua sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng hexan 100% thu được hợp chất nêu tại đề mục (8,3 g, 92%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,35 (t, *J* = 55,2 Hz, 1H), 5,72 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,66 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H). ^{19}F{^{1}H} NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -113,19 (s).

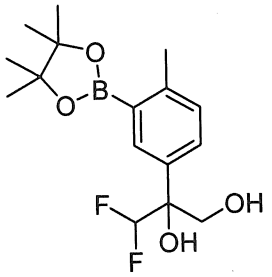
Bước 3. 2-(3-Clo-4-metylphenyl)-3,3-difloropropan-1,2-diol (được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh)



Thêm dung dịch chứa 2-clo-4-(3,3-difloprop-1-en-2-yl)-1-metylbenzen (4,8 g, 24 mmol) trong *tert*-butanol (64 mL) vào thể huyền phù chứa AD-mix-α (33 g, 72 mmol, Aldrich #392758) trong nước (63 mL) ở 0 °C. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở 3 °C trong 3

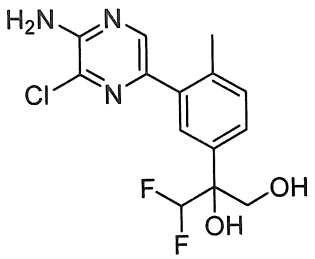
ngày. Thêm natri sulfit (10 g) vào, và khuấy hỗn hợp thu được trong 10 phút. Loại bỏ dung môi *trong chân không*, và cho phần cặn phân bố pha giữa nước và EtOAc. Tách các lớp này và chiết lớp nước bằng hai phần EtOAc nữa. Làm khô các dịch chiết đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế thông qua sắc ký cột nhanh, rửa giải với gradien EtOAc 0-40% trong hexan, thu được hợp chất nêu tại đề mục (5,0 g, 89%). Sản phẩm này được cho là được làm giàu trong chất đồng phân (S) (xem Nguyên lý của hóa học lập thể *ở trên*). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,91 (t, J = 55,8 Hz, 1H), 4,22 – 4,16 (m, 1H), 3,88 – 3,81 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,92 (t, J = 6,4 Hz, 1H). ^{19}F{^{1}H} NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -128,19 (d, J = 284,2 Hz), -132,47 (d, $J_{F\text{-}F}$ = 284,2 Hz).

Bước 4. 3,3-Diflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-1,2-diol (được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh)



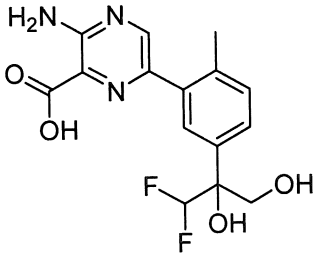
Gia nhiệt hỗn hợp đã khử khí gồm 2-(3-clo-4-metylphenyl)-3,3-diflopropan-1,2-diol (từ Bước 3, được cho là được làm giàu trong chất đồng phân đối ảnh (*S*), 2,4 g, 10 mmol), bis(pinacolato)diboron (7,7 g, 30 mmol), kali axetat (6,0 g, 61 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,46 g, 0,51 mmol) và 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-iso-propyl-1,1'-biphenyl (0,97 g, 2,0 mmol) trong dioxan (80 mL) trong lọ kín ở 120 °C trong 3,5 giờ. Sau khi làm nguội, pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc, lọc qua Celite®, và cô. Tinh chế sản phẩm thông qua sắc ký cột nhanh, rửa giải với gradien EtOAc 0-40% trong hexan, thu được hợp chất nêu tại đề mục, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp trong Bước 5. Hiệu suất lý thuyết được giả định. LCMS cho $C_{16}H_{27}BF_2NO_4$ $(M+NH_4)^+$: m/z = 346,2, tìm được: 346,2.

Bước 5. 2-(3-(5-Amino-6-clopyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3-diflopropan-1,2-diol (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được tách, được cho là chất đồng phân (S))



Thêm 5-brom-3-clopyrazin-2-amin (2,3 g, 11 mmol, Ark Pharm #AK-25099), 3,3-diflo-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-1,2-diol (từ Bước 4, được cho là được làm giàu trong chất đồng phân đối ảnh (S), 3,3 g, 10 mmol), và dioxan (100 mL) vào bình cầu được trang bị bộ ngưng hồi lưu. Thêm dung dịch natri cacbonat (30 mL, 30 mmol) và sản phẩm cộng $PdCl_2$ (dppf)-CH_2Cl_2 (0,41 g, 0,51 mmol) vào, và hỗn hợp được phun N_2 trong 2 phút. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 100 °C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, thêm dung dịch NH_4Cl (100 mL) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút và chiết bằng EtOAc (3 lần). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thông qua sắc ký cột nhanh, rửa giải với gradien EtOAc 0-70% trong hexan, thu được hợp chất nêu tại đề mục. Tách các chất đồng phân đối ảnh thông qua HPLC không đối xứng (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2 x 250 mm, 5 µM, nạp: 128 mg trong 2,8 mL EtOH, rửa giải bằng EtOH 45% trong hexan với tốc độ 20 mL/phút). Thời gian lưu của pic 1: 8,3 phút, Thời gian lưu của pic 2: 13,7 phút. Pic 1 là chất đồng đối ảnh chính và được sử dụng trong Bước 6 (1,1 g, 33%). Pic 1 được cho là chất đồng phân đối ảnh *(S)* (xem Nguyên lý của hóa học lập thể *ở trên*). LCMS cho $C_{14}H_{15}ClF_2N_3O_2$ $(M+H)^+$: monoisotopic m/z = 330,1, tìm được: 330,1.

Bước 6. Axit 3-Amino-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)pyrazin-2-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được điều chế)



Xử lý dung dịch chứa 2-(3-(5-amino-6-clopyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3,3-diflopropan-1,2-diol (Pic 1 từ Bước 5, được cho là chất đồng phân đối ảnh (S), 1,1 g, 3,3 mmol) trong etanol (44 mL) với trietylamin (1,9 mL, 13 mmol) và sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,27 g, 0,33 mmol). Sục cacbon monoxit qua hỗn hợp này và gia

nhiệt phản ứng ở 75 °C trong môi trường khí CO trong 2,5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, loại bỏ dung môi *trong chân không*. Tinh chế sản phẩm thông qua sắc ký cột nhanh, rửa giải với gradien EtOAc 0-70% trong hexan, thu được etyl 3-amino-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)pyrazin-2-carboxylat (1,0 g). LCMS cho $C_{17}H_{20}F_2N_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 368,1, tìm được: 368,1.

Thêm dung dịch chứa lithi hydroxit (0,40 g, 17 mmol) trong nước (22 mL) vào dung dịch chứa etyl 3-amino-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)pyrazin-2-carboxylat (1,0 g, 2,7 mmol) trong MeOH (22 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1,5 giờ và loại bỏ metanol *trong chân không*. Axit hóa hỗn hợp nước đến pH = 3 bằng cách thêm HCl 1,0 N vào, làm bão hòa bằng NaCl, và chiết bằng EtOAc (4 lần). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc và cô thu được hợp chất nêu tại đề mục, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp (1,0 g, 88%). LCMS cho $C_{15}H_{16}F_2N_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 340,1, tìm được: 340,1.

Bước 7. 3-Amino-N-(4-xyanobixyclo[2.1.1]hexan-1-yl)-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)pyrazin-2-carboxamit (chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được điều chế)

Thêm HATU (1,5 g, 4,0 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (2,2 mL, 12 mmol) vào dung dịch chứa axit 3-amino-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)pyrazin-2-carboxylic (từ Bước 6, được cho là chất đồng phân đối ảnh (S), 1,0 g, 2,9 mmol) trong DMF (31 mL). Thêm 4-aminobixyclo[2.1.1]hexan-1-carbonitril, muối HCl (0,59 g, 3,7 mmol, từ Ví dụ 40, Bước 3) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút và pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa dung dịch hữu cơ bằng nước (2 lần). Chiết các lớp nước đã được gộp lại bằng EtOAc (2 lần). Rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thông qua sắc ký cột nhanh, rửa giải với gradien EtOAc 0-70% trong hexan, thu được dầu màu vàng (1,1 g). Tinh chế sản phẩm này qua HPLC-MS điều chế (pH 10) và đông khô để thu được hợp chất đề mục (0,68 g, 50%). Sản phẩm được cho là chất đồng phân đối ảnh (*S*) (xem cơ sở lý luận hóa lập thể *ở trên*). LCMS cho $C_{22}H_{24}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 444,2, tìm được: 444,2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,57 (br s, 2H), 7,53 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,19 (t, *J* = 55,6 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 3,77 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,35 – 2,33 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,05 – 1,99 (m, 2H), 1,97 – 1,95 (m, 2H), 1,95

– 1,90 (m, 2H). ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO-d_6) δ -129,72 (dd, J = 277,3, 55,1 Hz), -134,28 (dd, J = 277,4, 56,1 Hz).

Ví dụ A. Thử nghiệm ELISA RPS6 THP-1

Để đo Protein Ribosom được phosphoryl hóa S6 (RPS6) trong dịch dung giải tế bào, tế bào THP-1 (Bệnh bạch cầu đơn bào cấp tính ở người) được mua từ hãng ATCC (Manassas, VA) và nuôi trong RPMI với FBS 10% (Gibco/Life Technology, Carlsbad, CA). Đối với thử nghiệm này, các tế bào THP-1 được nuôi trong RPMI không được cung cấp huyết thanh qua đêm, sau đó được dàn mỏng trong RPMI ($2x10^5$ tế bào/giếng 90 µL) vào các đĩa đã xử lý để nuôi cấy mô đáy phẳng 96 giếng (Corning, Corning, NY), với sự có mặt hoặc không có mặt của một khoảng nồng độ của các hợp chất thử nghiệm. Các đĩa phủ được ủ trong 2 giờ ở 37 °C, CO_2 5% sau đó không được xử lý hoặc được xử lý với MCP-1 10 nM (MYBioSource, San Diego, CA) trong 15 phút ở 37 °C, CO_2 5%. Các đĩa được ly tâm ở tốc độ 1600 vòng/phút và dịch nổi được loại bỏ. Tế bào được làm dung giải trong đệm dung giải (Cell Signaling, , Danvers, MA) với chất ức chế Proteaza (Calbiochem/EMD, Germany), PMSF (Sigma, St Louis MO), HALTS (Thermo Fisher, Rockford, IL) trong 30 phút trên nước đá ướt. Dịch dung giải tế bào được làm đông lạnh ở -80 °C trước khi thử nghiệm. Các dịch dung giải được thử nghiệm trong thử nghiệm ELISA Phospho-RPS6 Người/Chuột nhắt/Chuột cống (R & D Systems, Inc. Minn, MN). Đĩa được đo bằng các sử dụng đầu đọc vi đĩa (SpectraMax M5 - Molecular Devices, LLC Sunnyvale, CA) được đặt ở bước sóng 450 nm bước sóng hiệu chỉnh là 540. Xác định IC_{50} bằng cách chỉnh hợp đường cong phần trăm ức chế của chất ức chế so với logarit của nồng độ chất ức chế bằng phần mềm GraphPad Prism 5.0.

Ví dụ B. Thử nghiệm lân cận nhấp nháy PI3K-γ

Vật liệu: [γ-^{33}P]ATP (10 mCi/mL) và các hạt nhấp nháy SPA YSi Agglutinin mầm lúa mì (WGA) được mua từ hãng Perkin Elmer (Waltham, MA). Cơ chất lipit kinaza, D-myo-Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphat (PtdIns (4,5) P2) D (+)-sn-1,2-di-O-octanoylglyxeryl, 3-O-photpho đã liên kết (PIP2), CAS 204858-53-7, được mua từ Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). Protein người tái tổ hợp PI3Kγ (p110γ) được mua từ hãng Life technology (Grand Island, NY). ATP, $MgCl_2$, DTT, EDTA, MOPS và CHAPS được mua từ hãng Sigma Aldrich (St. Louis, MO).

Phản ứng kinaza được tiến hành trong đĩa màu trắng 384 giếng làm từ polystyren Greiner Bio-one của hãng Thermo Fisher Scientific với thể tích cuối là 25 μL. Các chất ức chế đầu tiên được pha loãng theo bậc trong DMSO và được thêm vào các giếng của đĩa trước khi bổ sung các thành phần phản ứng khác vào. Nồng độ cuối của DMSO trong thử nghiệm này là 2%. Thử nghiệm PI3Kγ được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng trong MOPS 20 mM, pH 6,7, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 5 mM và CHAPS 0,03 %. Các phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung ATP vào, hỗn hợp phản ứng cuối bao gồm PIP2 20 μM, ATP 2 μM, [γ-^{33}P] ATP 0,5 μCi, PI3Kγ 13 nM. Các phản ứng được ủ trong 120 phút và kết thúc phản ứng bằng cách thêm 40 μL hạt SPA được làm huyền phù trong đệm dập tắt phản ứng: kali photphat 163 mM pH 7,8, glyxerol 20 %, EDTA 25 mM. Nồng độ cuối của hạt SPA là 1,0 mg/mL. Sau khi đóng kín tấm, các tấm được lắc qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và ly tâm ở tốc độ 1500 vòng/phút trong 10 phút, hoạt tính phóng xạ của sản phẩm này được xác định bằng cách đếm nhấp nháy trên máy Topcount (Perkin – Elmer). Việc xác định IC_{50} được thực hiện bằng cách chỉnh hợp đường cong của phần trăm hoạt tính đối chứng dung môi so với logarit của nồng độ chất ức chế bằng phần mềm GraphPad Prism 6.0.

Ví dụ C. Thử nghiệm độ lân cận nhấp nháy PI3Kδ

Vật liệu: [γ-^{33}P]ATP (10 mCi/mL) và các hạt nhấp nháy SPA YSi Agglutinin mầm lúa mì (WGA) được mua từ Perkin Elmer (Waltham, MA). Cơ chất lipit kinaza, D-myo-Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphat (PtdIns(4,5)P2)D(+)-sn-1,2-di-O-octanoylglyxeryl, 3-O-photpho đã liên kết (PIP2), CAS 204858-53-7, được mua từ Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). Protein người tái tổ hợp PI3Kδ (p110δ /p85α) được mua từ Eurofins (St Charles, MO). ATP, $MgCl_2$, DTT, EDTA, MOPS và CHAPS được mua từ Sigma Aldrich (St. Louis, MO).

Phản ứng kinaza được tiến hành trong đĩa màu trắng 384 giếng làm từ polystyren Greiner Bio-one của hãng Thermo Fisher Scientific với thể tích cuối là 25 μL. Các chất ức chế đầu tiên được pha loãng theo bậc trong DMSO và được thêm vào các giếng của đĩa trước khi bổ sung các thành phần phản ứng khác vào. Nồng độ cuối của DMSO trong thử nghiệm này là 2%. Thử nghiệm PI3Kδ được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng trong MOPS 20 mM, pH 6,7, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 5 mM và CHAPS 0,03 %. Các phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung ATP vào, hỗn hợp phản ứng cuối bao gồm PIP2 20 μM, ATP 2 μM, [γ-^{33}P] ATP 0,5 μCi, PI3Kδ 3,4 nM. Các phản ứng được ủ trong 120 phút và kết thúc phản

ứng bằng cách thêm 40 µL hạt SPA được làm huyền phù trong đệm dập tắt phản ứng: kali photphat 163 mM pH 7,8, glyxerol 20 %, EDTA 25 mM. Nồng độ cuối của hạt SPA là 1,0 mg/mL. Sau khi đóng kín tấm, các tấm được lắc qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và ly tâm ở tốc độ 1500 vòng/phút trong 10 phút, hoạt tính phóng xạ của sản phẩm này được xác định bằng cách đếm nhấp nháy trên máy Topcount (PerkinElmer). IC_{50} được xác định bằng cách chỉnh hợp đường cong phần trăm hoạt tính đối chứng dung môi so với logarit của nồng độ chất ức chế bằng phần mềm GraphPad Prism 6.0.

Các hợp chất của các Ví dụ đã được thử nghiệm trong các thử nghiệm được mô tả trong Ví dụ A, B và C và được phát hiện có các giá trị IC_{50} được trình bày trong Bảng A.

Bảng A

Ví dụ Số	PI3Kγ IC_{50} (nM)	PI3Kδ IC_{50} (nM)	PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA IC_{50} (nM)
1a	+	+	#
1b	++	++	NA
2	+	+	#
3	+	+	#
4	+	+	#
5	+	+	#
6	+	+	#
7	+	+	#
9	+	+	#
10	+	+	#
11	+	+	#
12	+	+	#
13	+	+	#
14	+	+	#
15	+	+	##
16	+	+	#
17	+	+	#
18	+	+	#
19	+	++	##
20	+	++	NA
21	+	+	#
22	+	++	#
23	+	++	##
24	+	++	##
25	+	++	NA
26	+	+	#
27	+	++	#
28	+	++	#
29	+	+	#

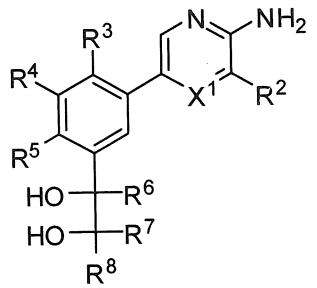
Ví dụ Số	PI3Kγ IC_{50} (nM)	PI3Kδ IC_{50} (nM)	PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA IC_{50} (nM)
30	+	+	#
31	+	+	#
32	+	+	#
33	+	+	#
34	+	+	#
35	+	+	#
36	+	+	##
37	+	+	#
38	+	+++	##
39	+	+++	##
40	+	+	#
41	+	+	#
42	+	+	#
43	+	++	##
44	+	+	#
45	+	+++	##
46	+	+	#
47	+	+	#
48	+	+	#

+ dùng để chỉ $IC_{50} \leq 100$ nM; ++ dùng để chỉ $IC_{50} \leq 500$ nM; +++ dùng để chỉ $IC_{50} <$ 2000 nM; ++++ dùng để chỉ $IC_{50} \geq 2000$ nM.
# dùng để chỉ $IC_{50} \leq 100$ nM; ## dùng để chỉ $IC_{50} \leq 500$ nM; ### dùng để chỉ $IC_{50} < 1000$ nM; #### dùng để chỉ $IC_{50} \geq 1000$ nM.
NA dùng để chỉ dữ liệu không xác định.

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

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có Công thức (I):



(I)

hoặc muối dược dụng của chúng; trong đó:

X^1 là N hoặc CR^1;

R^1 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, CN, OH, và NH_2;

R^2 là $C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

R^3, R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, và $C(O)NR^cR^d$, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 D;

R^6, R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)NR^{c3}(OR^{a3})$, $C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NOH)R^{b3}$, $C(=NCN)R^{b3}$, và $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^6, R^7, và R^8 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^B được chọn một cách độc lập; và trong đó

C_{1-6} haloalkyl của R^6, R^7, hoặc R^8 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế Y được chọn một cách độc lập;

mỗi Y độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

hoặc các nhóm thế R^6 và R^7, cùng với các nguyên tử trên vòng mà chúng được gắn vào, tạo thành C_{3-10} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^B được chọn một cách độc lập;

hoặc các nhóm thế R^7 và R^8, cùng với các nguyên tử trên vòng mà chúng được gắn vào, tạo thành C_{3-10} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^B được chọn một cách độc lập;

R^c và R^d mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^c và R^d, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^M được chọn một cách độc lập;

mỗi 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, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{c1} và R^{d1} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

hoặc, bất kỳ R^{c1} và R^{d1}, được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh,

trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, và R^{d3} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, và R^{d3} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^B được chọn một cách độc lập;

hoặc, R^{c3} và R^{d3} bất kỳ, được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^B được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{e3} 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_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{b4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NOH)R^{b4}$, $C(=NCN)R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}$,

$NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $OS(O)_2R^{b4}$, SF_5, $P(O)R^{f4}R^{g4}$, $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, và $BR^{j4}R^{k4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^A tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^B độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)NR^{c2}(OR^{b2})$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NOH)R^{b2}$, $C(=NCN)R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}C(=NOH)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NCN)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $OS(O)_2R^{b2}$, SF_5, $P(O)R^{f2}R^{g2}$, $OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, $P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, và $BR^{j2}R^{k2}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^B tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^M được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có

5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, và R^{d2} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^M được chọn một cách độc lập;

hoặc, R^{c2} và R^{d2} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^M được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{e2} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{f2} và R^{g2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{h2} và R^{i2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{j2} và R^{k2} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc R^{j2} và R^{k2} 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 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-,

trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

hoặc, R^{c4} và R^{d4} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{e4} 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_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{f4} và R^{g4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{h4} và R^{i4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{j4} và R^{k4} độc lập được chọn từ OH, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc bất kỳ R^{j4} và R^{k4} 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 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi R^D độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-,

(heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)NR^{c5}(OR^{b5})$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NOH)R^{b5}$, $C(=NCN)R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}C(=NOH)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NCN)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{c5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $OS(O)_2R^{b5}$, 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 C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^D mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^E được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, và R^{d5} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^E được chọn một cách độc lập;

hoặc, 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 heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^E được chọn một cách độc lập;

mỗi 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_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-

10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi 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_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi 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_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

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

hoặc 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 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi R^E độc lập được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a6}, SR^{a6}, $NHOR^{a6}$, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)NR^{c6}(OR^{b6})$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NOH)R^{b6}$, $C(=NCN)R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}C(=NOH)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NCN)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{c6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $OS(O)_2R^{b6}$, SF_5, $P(O)R^{f6}R^{g6}$, $OP(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$, $P(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$, và $BR^{j6}R^{k6}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^E mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^G được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, và R^{d6} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, và R^{d6} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^G được chọn một cách độc lập;

hoặc, R^{c6} và R^{d6} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^G được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{e6} độc lập được chọn từ H, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{f6} và R^{g6} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

mỗi R^{h6} và R^{i6} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-;

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

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

mỗi R^G độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, NO_2, SF_5, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl; và

mỗi R^M độc lập được chọn từ H, D, OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^1 là H, D hoặc C_{1-6} alkyl.

3. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 2, trong đó mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{b4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$,

$S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $OS(O)_2R^{b4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-6 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

hoặc, R^{c4} và R^{d4} bất kỳ được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập; và

mỗi R^D độc lập được chọn từ D, OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano-C_{1-6} alkyl, HO-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, thio, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-6} alkylcarbamyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-6} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-6} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-6} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonylamino.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, OR^{a4}, và $NR^{c4}R^{d4}$; trong đó C_{1-6}

alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl của R^A mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a4}, R^{c4}, và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl của R^{a4}, R^{c4}, và R^{d4} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập; và

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

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 2, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó mỗi R^{c1} và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{c1} và R^{d1} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

hoặc, 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, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 2, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

mỗi R^{c1} và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{c1} và R^{d1} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

hoặc, 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, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, oxo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl, CN, NO_2 và OR^{a4}, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl của R^A tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a4} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng CN, NO_2 hoặc OH; và

mỗi R^D là OH.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 2, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

R^{c1} là H;

R^{d1} được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C_{1-4} alkyl-, và C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl-C_{1-4} alkyl-, và C_{3-7} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl- của R^{c1} và R^{d1} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

hoặc, 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, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập; và

mỗi R^A độc lập được chọn từ oxo, metyl, CH_2F, CHF_2, CF_3, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, CN và OH.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 2, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

R^{c1} là H;

R^{d1} được chọn từ etyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, xyclobutyl, xyclohexyl, bixyclo[1.1.1]pentanyl, bixyclo[2.1.1]hexanyl, bixyclo[2.2.1]heptanyl,

metyl-xyclopropyl, metyl-xyclopbutyl, metyl-phenyl, etyl-phenyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrorolidinyl, và thianyl, trong đó etyl, propyl, isopropyl, tert-butyl, xyclobutyl, xyclohexyl, bixyclo[1.1.1]pentanyl, bixyclo[2.1.1]hexanyl, bixyclo[2.2.1]heptanyl, metyl-xyclopropyl, metyl-xyclopbutyl, metyl-phenyl, etyl-phenyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrorolidinyl và thianyl của R^{d1} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

hoặc, R^{c1} và R^{d1} bất kỳ, được gắn với cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành azetidinyl hoặc pyrolidinyl, trong đó azetidinyl hoặc pyrolidinyl được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^A được lựa chọn độc lập; và

mỗi R^A độc lập được chọn từ oxo, metyl, CH_2F, CHF_2, CF_3, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, CN và OH.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^3 được chọn từ H, D, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, CN, OH, và NH_2, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^3 là C_{1-6} alkyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^3 là metyl hoặc CD_3.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R_3 là metyl.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^3 là CD_3.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^4 là H, D, hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^4 là H.

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^5 là H, D, hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D.

17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^5 là H.

18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^6 được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, CN, NO_2, OH, COOH, và NH_2, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D.

19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^6 được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2, OH, COOH và NH_2, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D.

20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^6 là H, D, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi halogen là F, trong đó haloalkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế Y được chọn một cách độc lập, trong đó mỗi nhóm thế Y độc lập được chọn từ D, halo, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl.

21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^6 là C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi halogen là F.

22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^6 là H, CH_2F, CHF_2 hoặc CF_3.

23. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^6 là CH_2F, CHF_2 hoặc CF_3.

24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^6 là CF_3.

25. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^7 được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6}

haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D.

26. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^7 là H, D hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D.

27. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^7 là metyl hoặc etyl.

28. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^7 là H.

29. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 28, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^8 được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D.

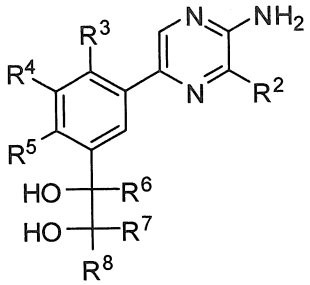
30. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 28, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^8 là H, D hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 D.

31. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 28, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^8 là metyl hoặc etyl.

32. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 28, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^8 là H.

33. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 32, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^7 và R^8, cùng với nguyên tử C mà chúng được gắn vào, tạo thành xyclopropyl hoặc xyclobutyl.

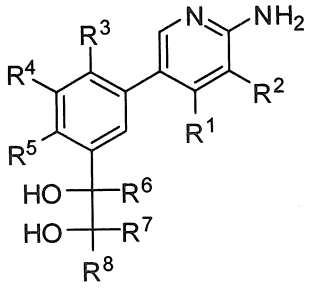
34. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 33, có Công thức (II):



(II)

hoặc muối dược dụng của chúng.

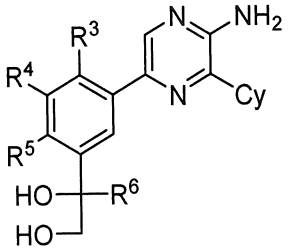
35. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 33, có Công thức (III):



(III)

hoặc muối dược dụng của chúng.

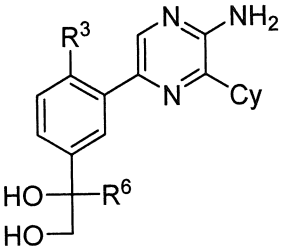
36. Hợp chất theo điểm 1, có Công thức (VI):



(VI)

hoặc muối dược dụng của chúng.

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



(VII)

hoặc muối dược dụng của chúng.

38. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

X^1 là N hoặc CH;

R^2 là $C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

mỗi R^{c1} và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl-, (heteroaryl có 5-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-C_{1-6} alkyl- của R^{c1} và R^{d1} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

hoặc, 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, 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

mỗi R^A độc lập được chọn từ D, halo, oxo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, CN, NO_2 và OR^{a4}, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl của R^A tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^D được chọn một cách độc lập;

mỗi R^{a4} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng CN, NO_2 hoặc OH;

mỗi R^D là OH;

mỗi R^3, R^4, và R^5 độc lập được chọn từ H, D, halo, CN, OH, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} haloalkyl, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 D; và

mỗi R^6, R^7, và R^8 độc lập được chọn từ H, D, C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl.

39. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

X^1 là N;

R^2 là $C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

R^{c1} là H;

R^{d1} được chọn từ etyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, xyclobutyl, xyclohexyl, bixyclo[1.1.1]pentanyl, bixyclo[2.1.1]hexanyl, bixyclo[2.2.1]heptanyl, metyl-xyclopropyl, metyl-xyclopbutyl, metyl-phenyl, etyl-phenyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrorolidinyl, và thianyl, trong đó etyl, propyl, isopropyl, tert-butyl, xyclobutyl, xyclohexyl, bixyclo[1.1.1]pentanyl, bixyclo[2.1.1]hexanyl, bixyclo[2.2.1]heptanyl, metyl-xyclopropyl, metyl-xyclopbutyl, metyl-phenyl, etyl-phenyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrorolidinyl, và thianyl của R^{d1} tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

hoặc, 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 azetidinyl hoặc pyrolidinyl, trong đó azetidinyl hoặc pyrolidinyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^A được chọn một cách độc lập;

mỗi R^A độc lập được chọn từ oxo, metyl, CH_2F, CHF_2, CF_3, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, CN, và OH;

R^3 được chọn từ H, metyl, và CD_3;

R^4 và R^5 mỗi nhóm này là H;

R^6 được chọn từ CH_2F, CHF_2 và CF_3; và

R^7 và R^8 mỗi nhóm này là H.

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

3-amino-6-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrazin-2-carboxamit;

3-amino-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-(metyl-d_3)phenyl)-*N*-(4-hydroxybixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)pyrazin-2-carboxamit;

3-amino-6-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxybutan-2-yl)phenyl)-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrazin-2-carboxamit;

3-amino-6-(2-metyl-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxy-3-metylbutan-2-yl)phenyl)-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrazin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-((1*s*,3*R*)-3-xyanoxyclobutyl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-((*S*)-1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hydroxyxyclohexyl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-((*S*)-1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-((*trans*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-((*S*)-1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-((1*s*,3*R*)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-((*S*)-1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-((1*s*,3*R*)-3-hydroxy-1-metylxyclobutyl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-((*S*)-1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit;

(*S*)-3-amino-*N*-(4-(hydroxymetyl)bixyclo[2.1.1]hexan-1-yl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit;

(*S*)-3-amino-*N*-(3-(hydroxymetyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-((*S*)-1-hydroxypropan-2-yl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-((*S*)-1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit;

(*S*)-3-amino-*N*-(2-xyano-2-metylpropyl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit;

(*S*)-3-amino-*N*-(4-hydroxybixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-((*R*)-1-hydroxypropan-2-yl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-((*S*)-1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit;

(*S*)-3-amino-*N*-(4-hydroxybixyclo[2.1.1]hexan-1-yl)-6-(2-(metyl-d_3)-5-(1,1,1-triflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit;

3-amino-6-(5-((*S*)-1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-(metyl-d_3)phenyl)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hydroxyxyclohexyl)pyrazin-2-carboxamit;

3-amino-6-(5-((*S*)-1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-(metyl-d_3)phenyl)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hydroxyxyclohexyl)pyrazin-2-carboxamit;

(*S*)-3-amino-*N*-(4-xyanobixyclo[2.1.1]hexan-1-yl)-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-(metyl-d_3)phenyl)pyrazin-2-carboxamit;

(*S*)-3-amino-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-(metyl-d3)phenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrazin-2-carboxamit;

(*S*)-3-amino-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrazin-2-carboxamit;

3-amino-6-(5-((*S*)-1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)-*N*-((*S*)-1-hydroxypropan-2-yl)pyrazin-2-carboxamit;

3-amino-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)-*N*-(4-hydroxybixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)pyrazin-2-carboxamit;

(3-amino-6-(5-((*S*)-1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)pyrazin-2-yl)((*R*)-2-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl)metanon;

(*S*)-3-amino-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)-*N*-isopropylpyrazin-2-carboxamit;

3-amino-6-(5-((*S*)-1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)-N-(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)pyrazin-2-carboxamit; và

3-amino-N-(4-xyanobixyclo[2.1.1]hexan-1-yl)-6-(5-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)pyrazin-2-carboxamit;

hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang hoặc chất hỗ biến của chúng;

hoặc muối dược dụng của chúng.

41. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 1 đến 40, hoặc muối dược dụng của chúng và tá dược hoặc chất mang dược dụng.

42. Phương pháp ức chế hoạt tính của kinaza PI3Kγ *in vitro*, bao gồm bước cho kinaza tiếp xúc với hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 40, hoặc muối dược dụng của chúng.