(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) **1-0023162**

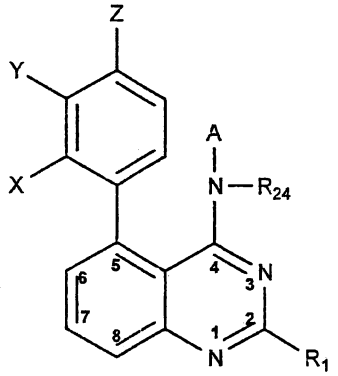
(51)[7] **C07D 239/95**, 401/12, 401/14, 403/04, 403/12, 407/12, 413/14, 417/12, 417/14, A61K 31/517

(13) **B**

(21) 1-2012-00869
(22) 01.09.2010
(86) PCT/US2010/047430 01.09.2010
(87) WO2011/028741 10.03.2010
(30) 61/239,452 03.09.2009 US
(45) 25.02.2020 383
(43) 27.08.2012 293
(73) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
Route 206 and ProvinceLine Road, Princeton, New Jersey 08543-4000, United States of America
(72) JOHNSON James A. (US), LLOYD John (US), FINLAY Heather (GB), JIANG Ji (CN), NEELS James (US), DHONDI Naveen Kumar (IN), GUNAGA Prashantha (IN), BANERJEE Abhisek (IN), ADISECHAN Ashokkumar (IN)
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT QUINAZOLIN CÓ TÁC DỤNG ỨC CHẾ CHỨC NĂNG KÊNH KALI VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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



trong đó A, X, Y, Z, R_1 và R_{24} là như được xác định trong phần bản mô tả. Các hợp chất theo sáng chế có tác dụng ức chế chức năng kênh kali và điều trị và phòng ngừa chứng loạn nhịp tim, các rối loạn liên quan đến I_{Kur} (dòng K^+ chỉnh lưu được làm trễ hoạt hóa cực nhanh), và các rối loạn khác do chức năng kênh ion gây ra. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất quinazolin hữu ích làm chất ức chế chức năng kênh kali (đặc biệt là chất ức chế thuộc phân họ K_v1 của các kênh K^+ đóng mở theo điện áp, đặc biệt hơn là chất ức chế $K_v1.5$ (được liên kết với I_{Kur} dòng K^+ chỉnh lưu được làm trễ hoạt hoá cực nhanh) và/hoặc kênh $K_v1.3$, và/hoặc kênh $K_v1.1$) và dược phẩm chứa hợp chất này. Sáng chế còn đề cập đến hợp chất này trong điều trị và phòng ngừa chứng loạn nhịp tim, các rối loạn liên quan đến I_{Kur}, và các rối loạn khác do chức năng kênh ion gây ra.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Dòng K^+ chỉnh lưu được làm trễ hoạt hóa cực nhanh (I_{Kur}) được cho là bản sao ban đầu của kênh kali đã được tách dòng được ký hiệu là $K_v1.5$, và khi đã có mặt ở tâm nhĩ của người, thì dòng này lại không xuất hiện ở tâm thất của người. Ngoài ra, do quá trình hoạt hóa nhanh và khử hoạt chậm hạn chế, tin rằng I_{Kur} sẽ tham gia đáng kể vào quá trình tái phân cực ở tâm nhĩ của người. Do đó, chất phong bế I_{Kur} đặc hiệu là hợp chất phong bế $K_v1.5$, sẽ khắc phục được nhược điểm của các hợp chất khác bằng cách kéo dài pha trơ nhờ làm chậm quá trình tái phân cực ở tâm nhĩ của người mà không làm trễ quá trình tái phân cực ở tâm thất là nguyên nhân gây ra chứng loạn nhịp sau quá trình khử phân cực và hội chứng QT kéo dài mắc phải quan sát thấy trong suốt quá trình điều trị bằng các chất chống loạn nhịp nhóm III hiện hành (Các chất chống loạn nhịp nhóm III là các thuốc có tác dụng kéo dài chọn lọc theo thời gian điện thế tác dụng mà không gây giảm đáng kể hoạt động của tim.)

Những bất thường về tính điều hòa miễn dịch thường xảy ra trong nhiều bệnh tự miễn và viêm nhiễm mãn tính, bao gồm luput ban đỏ hệ thống, viêm đa khớp dạng thấp mãn tính, bệnh đái tháo đường typ I và II, bệnh viêm ruột, bệnh xơ gan mật, bệnh viêm màng bồ đào, chứng xơ cứng rải rác và các rối loạn khác như bệnh Crohn, bệnh viêm ruột kết mạn loét, bệnh pemphigut bọng nước, bệnh sacoit, bệnh vảy nến, bệnh vẩy cá, bệnh nhãn khoa Graves và bệnh hen. Mặc dù nguyên nhân của mỗi tình trạng bệnh lý này có thể là khác nhau, nhưng các bệnh này có điểm chung là thường thấy xuất hiện nhiều thể tự kháng và tế bào lympho tự phản ứng. Tính tự phản ứng

này một phần có thể là do sự mất kiểm soát cân bằng nội tại mà hệ thống miễn dịch bình thường vận hành. Tương tự, sau khi cấy ghép tủy xương hoặc cơ quan, các tế bào lympho nhận biết các kháng nguyên của mô lạ và bắt đầu sản sinh các kháng thể dẫn đến việc thải loại mảnh ghép hoặc thải loại do vật chủ chống lại mảnh ghép.

Một kết quả cuối cùng của quá trình thải loại hoặc tự miễn là sự phá hủy mô gây ra bởi các tế bào gây viêm và các chất trung gian mà chúng giải phóng ra. Các chất chống viêm như các chất chống viêm phi steroit (Non Steroidal Anti-Inflammatory drug - NSAID) có tác dụng chủ yếu là nhờ phong bế tác dụng hoặc tiết ra các chất trung gian này, nhưng không làm biến đổi cơ sở miễn dịch của bệnh. Mặt khác, các chất gây độc tế bào, như xyclophosphamit, tác dụng theo cách không đặc hiệu làm cho cả đáp ứng thông thường và đáp ứng tự miễn đều không còn. Trên thực tế, các bệnh nhân mắc bệnh tự miễn đã được điều trị bằng các chất ức chế miễn dịch không đặc hiệu như vậy có thể không chống lại được bệnh nhiễm khuẩn.

Xyclosporin A, đã được FDA (Food and Drug Administration - Cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm Mỹ) của Mỹ cho lưu hành năm 1983, hiện là thuốc hàng đầu được sử dụng để ngăn ngừa việc thải loại các cơ quan được ghép. Vào năm 1993, FK-506 (Prograf) đã được FDA của Mỹ cho lưu hành để phòng ngừa sự thải loại khi ghép gan. Xyclosporin A và FK-506 tác dụng bằng cách ức chế hệ thống miễn dịch của cơ thể mà không huy động kho chứa các chất bảo vệ tự nhiên của nó để thải loại protein lạ của mảnh ghép. Vào năm 1994, Xyclosporin A đã được FDA của Mỹ cho lưu hành để điều trị bệnh vảy nến nặng và đã được các cơ quan có thẩm quyền ở Châu Âu cho lưu hành để điều trị bệnh viêm da dị ứng. Mặc dù các chất này là hữu hiệu trong việc chống thải loại mảnh ghép, nhưng Xyclosporin A và FK-506 đã biết là cũng gây ra một vài tác dụng phụ không mong muốn bao gồm gây độc đối với thận, gây độc đối với thần kinh và gây rối loạn dạ dày-ruột. Do đó, chất ức chế miễn dịch chọn lọc mà không gây ra các tác dụng phụ này vẫn cần được nghiên cứu phát triển. Các chất ức chế kênh kali như được nêu trong bản mô tả này hứa hẹn sẽ là giải pháp đối với vấn đề này, vì chất ức chế $K_v1.3$ có tác dụng ức chế miễn dịch. Xem Wulff et al., "Potassium channels as therapeutic targets for autoimmune disorders," Curr. Opin. Drug Discov. Devel., 6(5):640-647 (Sep. 2003); Shah et al., "Immunosuppressive effects of a $K_v1.3$ inhibitor," Cell Immunol., 221(2):100-106 (Feb. 2003); Hanson et al., "UK-78,282, a novel piperidine compound that potently

blocks the $K_v1.3$ voltage-gated potassium channel and inhibits human T cell activation," Br. J. Pharmacol., 126(8):1707-1716 (Apr. 1999).

Chất ức chế các kênh Kv1.5 và $K_v1.x$ khác kích thích nhu động dạ dày-ruột. Do vậy, các hợp chất theo sáng chế được cho là hữu ích trong điều trị các rối loạn nhu động như viêm thực quản do trào ngược. Xem Frey et al., "Blocking of cloned and native delayed rectifier K channels from visceral smooth muscles by phencyclidine," Neurogastroenterol. Motil., 12(6):509-516 (Dec. 2000); Hatton et al., "Functional and molecular expression of a voltage-dependent K(+) channel ($K_v1.1$) in interstitial cells of Cajal," J. Physiol., 533(Pt 2):315-327 (Jun. 1, 2001); Vianna-Jorge et al., "Shaker-type K_v1 channel blockers increase the peristaltic activity of guinea-pig ileum by stimulating acetylcholine and tachykinins release by the enteric nervous system," Br. J. Pharmacol., 138(1):57-62 (Jan. 2003); Koh et al., "Contribution of delayed rectifier potassium currents to the electrical activity of murine colonic smooth muscle," J. Physiol., 515(Pt. 2):475-487 (Mar. 1, 1999).

Chất ức chế Kv1.5 làm giãn cơ trơn động mạch phổi. Do vậy, các hợp chất theo sáng chế được cho là hữu ích trong điều trị bệnh tăng huyết áp và giúp cho mạch máu được khỏe mạnh. Xem Davies et al., "K_v channel subunit expression in rat pulmonary arteries," Lung, 179(3):147-161 (2001), Epub. Feb. 4, 2002; Pozeg et al., "In vivo gene transfer of the O2-sensitive potassium channel $K_v1.5$ reduces pulmonary hypertension and restores hypoxic pulmonary vasoconstriction in chronically hypoxic rats," Circulation, 107(15):2037-2044 (Apr. 22, 2003), Epub. Apr. 14, 2003.

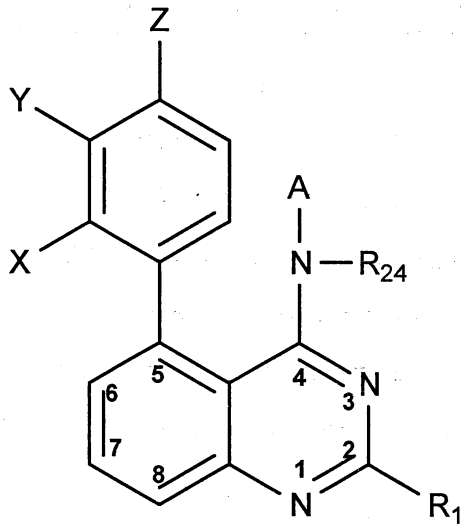
Chất ức chế $K_v1.3$ làm tăng độ nhạy insulin. Do đó, hợp chất theo sáng chế được cho là hữu ích trong điều trị bệnh đái tháo đường. Xem Xu et al., "The voltage-gated potassium channel $K_v1.3$ regulates peripheral insulin sensitivity," Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 101(9):3112-3117 (Mar. 2, 2004), Epub. Feb. 23, 2004; MacDonald et al., "Members of the K_v1 and K_v2 voltage-dependent K(+) channel families regulate insulin secretion," Mol. Endocrinol., 15(8):1423-1435 (Aug. 2001); MacDonald et al., "Voltage-dependent K(+) channels in pancreatic beta cells: role, regulation and potential as therapeutic targets," Diabetologia, 46(8):1046-1062 (Aug. 2003), Epub. Jun. 27, 2003.

Sự kích thích $K_v1.1$ được cho là có tác dụng làm giảm cơn co giật bởi các nơron tăng phân cực. Do vậy, hợp chất theo sáng chế được cho là hữu ích trong điều trị co giật, bao gồm co giật do bị bệnh động kinh và các bệnh thần kinh khác. Xem Rho et al., "Developmental seizure susceptibility of kv1.1 potassium channel knockout mice," Dev. Neurosci., 21(3-5):320-327 (Nov. 1999); Coleman et al., "Subunit composition of K_v1 channels in human CNS," J. Neurochem., 73(2):849-858 (Aug. 1999); Lopantsev et al., "Hyperexcitability of CA3 pyramidal cells in mice lacking the potassium channel subunit $K_v1.1$," Epilepsia, 44(12):1506-1512 (Dec. 2003); Wickenden, "Potassium channels as anti-epileptic drug targets," Neuropharmacology, 43(7):1055-1060 (Dec. 2002).

Việc ức chế các kênh $K_v1.x$ có tác dụng cải thiện sự nhận thức trong các thử nghiệm điều trị trên động vật. Do vậy, hợp chất theo sáng chế được cho là hữu ích trong việc làm tăng cường sự nhận thức và/hoặc điều trị các rối loạn nhận thức. Xem Cochran et al., "Regionally selective alterations in local cerebral glucose utilization evoked by charybdotoxin, a blocker of central voltage-activated K^+-channels," Eur. J. Neurosci., 14(9):1455-1463 (Nov. 2001); Kourrich et al., "Kaliotoxin, a $K_v1.1$ and $K_v1.3$ channel blocker, improves associative learning in rats," Behav. Brain Res., 120(1):35-46 (Apr. 8, 2001).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất không vòng và các hợp chất liên quan có cấu trúc chung được thể hiện bằng công thức I:



trong đó A, X, Y, Z, R_1 và R_{24} được xác định như nêu ở dưới đây.

Bằng cách sử dụng lượng hữu hiệu tương ứng của ít nhất một hợp chất được nêu trong bản mô tả này, có thể điều trị (kể cả làm cải thiện) hoặc phòng ngừa chứng loạn nhịp tim, rung tâm nhĩ, cuồng nhĩ, chứng loạn nhịp tim trên thất, các rối loạn dạ dày-ruột (như viêm thực quản do trào ngược hoặc rối loạn nhu động), các bệnh viêm hoặc miễn dịch (như bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính), bệnh đái tháo đường, các rối loạn nhận thức, bệnh đau nửa đầu, bệnh động kinh, bệnh tăng huyết áp, hoặc điều trị các bệnh liên quan đến I_{Kur}, hoặc kiểm soát nhịp tim.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa lượng có tác dụng điều trị của ít nhất một hợp chất được nêu trong bản mô tả này và chất dẫn thuốc hoặc chất mang dược dụng của chúng. Các dược phẩm này có thể còn bao gồm một hoặc nhiều chất khác. Ví dụ, ít nhất một chất chống loạn nhịp tim khác (như sotalol, dofetilide, diltiazem hoặc Verapamil), hoặc ít nhất một chất phong bế kênh canxi, hoặc ít nhất một chất chống kết tụ tiểu cầu (như clopidogrel, cangrelor, ticlopidine, CS-747, ifetroban và aspirin), hoặc ít nhất một chất chống tăng huyết áp (như chất phong bếbeta-adrenergic, chất ức chế ACE (ví dụ, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, hoặc lisinopril), chất đối kháng A II, chất đối kháng ET, chất đối kháng kép ET/A II, hoặc chất ức chế vasopepsiđaza (ví dụ, omapatrilat hoặc gemopatrilat)), hoặc ít nhất một chất chống tạo huyết khối/chống làm tan huyết khối (như tPA, tPA tái tổ hợp, TNK, nPA, chất ức chế yếu tố VIIa, chất ức chế yếu tố Xa (như razaxaban), chất ức chế yếu tố XIa hoặc chất ức chế tạo huyết khối), hoặc ít nhất một chất chống đông (như warfarin hoặc heparin), hoặc ít nhất một chất ức chế HMG-CoA reductaza (pravastatin, lovastatin, atorvastatin, simvastatin, NK-104 hoặc ZD-4522), hoặc ít nhất một chất điều trị bệnh đái tháo đường (như biguanua hoặc hỗn hợp biguanua/glyburide), hoặc ít nhất một chất giả hormon tuyến giáp, hoặc ít nhất một chất đối kháng thụ thể khoáng-corticoit (như spironolacton hoặc eplerinon), hoặc ít nhất một thuốc trợ tim glycosit (như đigitalis hoặc ouabain).

Các định nghĩa

Các thuật ngữ "alk" hoặc "alkyl" được dùng để chỉ các nhóm hyđrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon, hoặc có từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon, như metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, t-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng. Thuật ngữ "alkyl được thế"

được dùng để chỉ các nhóm alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm (như bằng các nhóm nêu trên trong phần định nghĩa của R^{10}), như được chọn từ aryl, được thế aryl, heteroxyclo, được thế heteroxyclo, carboxyclo, được thế carboxyclo, halo, hyđroxy, alkoxy (tuỳ ý được thế), aryloxy (tuỳ ý được thế), alkyleste (tuỳ ý được thế), aryleste (tuỳ ý được thế), alkanoyl (tuỳ ý được thế), aryol (tuỳ ý được thế), xyano, nitro, amino, được thế amino, amiđo, lactam, urê, uretan và sulfonyl, hoặc bất kỳ nhóm phụ của chúng.

Thuật ngữ "alkenyl" được dùng để chỉ các nhóm hyđrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh mạch có từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon, hoặc từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon, và ít nhất một liên kết đôi kép cacbon-cacbon (hoặc là cis hoặc trans), như etenyl. Thuật ngữ "alkenyl được thế" được dùng để chỉ các nhóm alkenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm (như bằng các nhóm nêu trên trong phần định nghĩa của R^{10}), như được chọn từ aryl, aryl được thế, heteroxyclo, heteroxyclo được thế, carboxyclo, carboxyclo được thế, halo, hyđroxy, alkoxy (tuỳ ý được thế), aryloxy (tuỳ ý được thế), alkyleste (tuỳ ý được thế), aryleste (tuỳ ý được thế), alkanoyl (tuỳ ý được thế), aryol (tuỳ ý được thế), xyano, nitro, amino, amino được thế, amiđo, lactam, urê, uretan và sulfonyl, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng.

Thuật ngữ "alkynyl" được dùng để chỉ các nhóm hyđrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh mạch có từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon, hoặc từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon, và ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon, như etynyl. Thuật ngữ "alkynyl được thế" được dùng để chỉ các nhóm alkynyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm (như bằng các nhóm nêu trên trong phần định nghĩa của R^{10}), như được chọn từ aryl, được thế aryl, heteroxyclo, heteroxyclo được thế, carboxyclo, carboxyclo được thế, halo, hyđroxy, alkoxy (tuỳ ý được thế), aryloxy (tuỳ ý được thế), alkyleste (tuỳ ý được thế), aryleste (tuỳ ý được thế), alkanoyl (tuỳ ý được thế), aryol (tuỳ ý được thế), xyano, nitro, amino, được thế amino, amiđo, lactam, urê, uretan và sulfonyl, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng.

Thuật ngữ "aryl" được dùng để chỉ các nhóm chứa một, hai hoặc ba vòng đồng vòng thơm (tức là hyđrocacbon) như có từ 6 đến 12 cạnh như phenyl, naphtyl và biphenyl. Phenyl là một ví dụ về nhóm aryl. Thuật ngữ "aryl được thế" được dùng để chỉ các nhóm aryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm (như bằng các nhóm nêu trên trong phần định nghĩa của R^{10}), như được chọn từ alkyl, alkyl được thế, alkenyl (tuỳ ý được thế), aryl (tuỳ ý được thế), heteroxyclo (tuỳ ý được thế), halo, hyđroxy,

alkoxy (tuỳ ý được thế), aryloxy (tuỳ ý được thế), alkanoyl (tuỳ ý được thế), aroyl, (tuỳ ý được thế), alkyleste (tuỳ ý được thế), aryleste (tuỳ ý được thế), xyano, nitro, amino, được thế amino, amiđo, lactam, urê, uretan và sulfonyl, hoặc bất kỳ nhóm phụ của chúng, trong đó tuỳ ý một hoặc nhiều cặp phần tử thế cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết tạo thành vòng có 3 đến 7 cạnh.

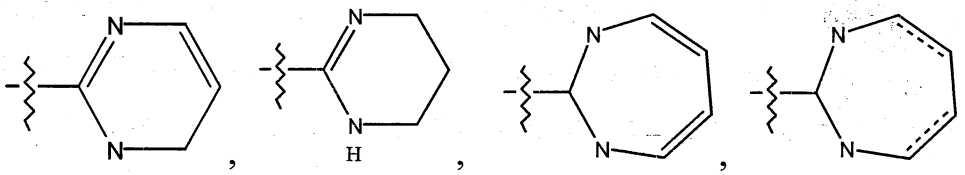
Thuật ngữ "xycloalkyl" được dùng để chỉ các nhóm có một, hai hoặc ba vòng đồng vòng chứa từ 3 đến 15 nguyên tử cacbon, lần lượt, bão hoà hoàn toàn và không bão hoà một phần. Các vòng của các nhóm xycloalkyl đa vòng có thể được ngưng tụ, liên kết cầu nối và/hoặc được nối qua một hoặc nhiều phần tử liên kết spiro. Thuật ngữ "xycloalkyl được thế" được dùng để chỉ nhóm xycloalkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm (như bằng các nhóm nêu trên trong phần định nghĩa của R^{10}), như được chọn từ aryl, được thế aryl, heteroxyclo, heteroxyclo được thế, carboxyclo, carboxyclo được thế, halo, hyđroxy, alkoxy (tuỳ ý được thế), aryloxy (tuỳ ý được thế), alkyleste (tuỳ ý được thế), aryleste (tuỳ ý được thế), alkanoyl (tuỳ ý được thế), aryol (tuỳ ý được thế), xyano, nitro, amino, được thế amino, amiđo, lactam, urê, uretan và sulfonyl, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng.

Các thuật ngữ "halogen" và "halo" được dùng để chỉ flo, clo, brom và iot.

Các thuật ngữ "dị vòng", "vòng dị thể", "nhóm dị vòng" hoặc "heteroxyclo" được dùng để chỉ vòng bão hoà hoàn toàn hoặc không bão hoà một phần hoặc hoàn toàn, bao gồm các nhóm vòng thơm ("heteroaryl") hoặc không thơm (ví dụ vòng đơn có từ 3 đến 13 cạnh, vòng đôi có từ 7 tới 17 cạnh, hoặc hệ vòng ba có từ 10 đến 20 cạnh, như, trong một số phương án, vòng đơn hoặc vòng đôi vòng chứa tổng số từ 3 đến 10 nguyên tử trên vòng) có ít nhất một nguyên tử khác loại trong ít nhất một vòng chứa nguyên tử cacbon. Mỗi vòng trong nhóm dị vòng chứa nguyên tử khác loại có thể có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ các nguyên tử nitơ, các nguyên tử oxy và/hoặc lưu huỳnh, trong đó các nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tuỳ ý được oxy hóa và các nguyên tử nitơ khác loại có thể tuỳ ý được tạo bậc bốn. Nhóm dị vòng có thể được gắn vào nguyên tử khác loại bất kỳ hoặc nguyên tử cacbon trong vòng hoặc hệ vòng. Các vòng trong các dị vòng đa vòng có thể được ngưng tụ, liên kết cầu nối và/hoặc được nối qua một hoặc nhiều phần tử liên kết spiro.

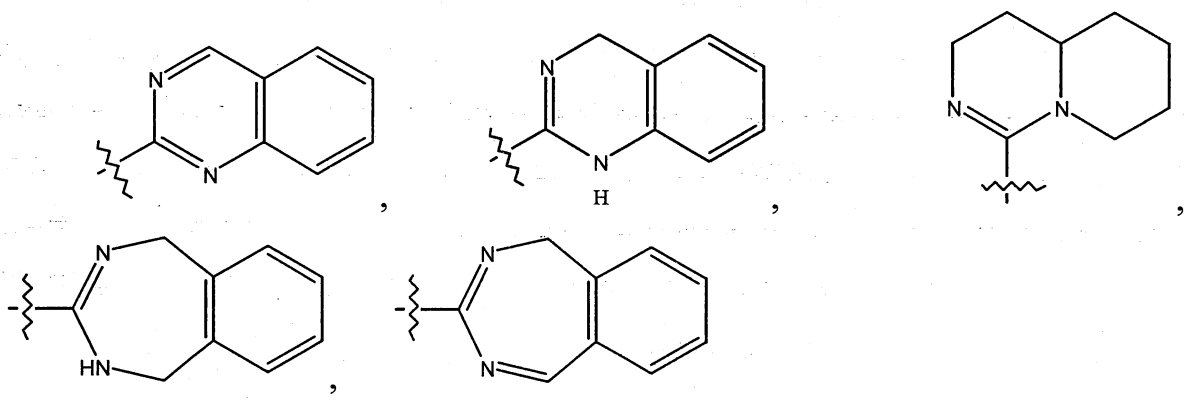
Các nhóm dị vòng có một vòng được lấy làm ví dụ bao gồm azetiđinyl, pyroliđinyl, pyrolyl, pyrazolyl, oxetanyl, pyrazolinyl, imiđazolyl, imiđazolinyl,

imiđazoliđinyl, oxazolyl, oxazoliđinyl, isoxazolinyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiađiazolyl, thiazoliđinyl, isothiazolyl, isothiazoliđinyl, furyl, tetrahyđrofuryl, thienyl, oxađiazolyl, piperiđinyl, piperazinyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperiđinyl, 2-oxopyrolođinyl, 2-oxoazepinyl, azepinyl, 4-piperidonyl, pyriđyl, pyrazinyl, pyrimiđinyl, pyriđazinyl, triazinyl, tetrahyđropyranyl, tetrazoyl, triazolyl, morpholinyl, thiamorpholinyl, thiamorpholinyl sulfoxit, thiamorpholinyl sulfon, 1,3-đioxolan và tetrahyđro-1,1-đioxothienyl,



và các nhóm tương tự.

Các nhóm dị vòng có hai vòng được lấy làm ví dụ bao gồm inđolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzothienyl, quinucliđinyl, quinolinyl, tetrahyđroisoquinolinyl, isoquinolinyl, benzimiđazolyl, benzopyranyl, inđolizinyl, benzofuryl, benzofuranyl, đihyđrobenzofuranyl, chromonyl, coumarinyl, benzodioxolyl, đihyđrobenzodioxolyl, benzodioxinyl, xinolinyl, quinoxalinyl, inđazolyl, pyrolopyriđyl, furopyriđinyl (như furo[2,3-c]pyriđinyl, furo[3,2-b]pyriđinyl] hoặc furo[2,3-b]pyriđinyl), đihyđroisoinđolyl, đihyđroquinazolinyl (như 3,4-đihyđro-4-oxo-quinazolinyl), tetrahyđroquinolinyl, azabixycloalkyl (như 6-azabixyclo[3,2,1]octan), azaspiroalkyl (như 1,4 dioxa-8-azaspiro[4,5]đecan), imiđazopyriđinyl (như imiđazo[1,5-a]pyriđin-3-yl), triazolopyriđinyl (như 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyriđin-3-yl), và hexahyđroimiđazopyriđinyl (như 1,5,6,7,8,8a-hexahyđroimiđazo[1,5-a]pyriđin-3-yl),



và các nhóm tương tự.

Các nhóm dị vòng có ba vòng được lấy làm ví dụ bao gồm carbazolyl, benzidolyl, phenanthrolinyl, acriđinyl, phenanthriđinyl, xantenyl và các nhóm tương tự.

Các thuật ngữ "dị vòng được thế", "vòng dị thể được thế ", "nhóm dị vòng được thế" và "heteroxyclo được thế" được dùng để chỉ các nhóm dị vòng, vòng dị thể và heteroxyclo được thế bằng một hoặc nhiều nhóm (như bằng các nhóm nêu trên trong phần định nghĩa của R^{10}), như được chọn từ alkyl, alkyl được thế, alkenyl, oxo, aryl, aryl được thế, heteroxyclo, heteroxyclo được thế, carboxyclo (tuỳ ý được thế), halo, hyđroxy, alkoxy (tuỳ ý được thế), aryloxy (tuỳ ý được thế), alkanoyl (tuỳ ý được thế), aroyl (tuỳ ý được thế), alkyleste (tuỳ ý được thế), aryleste (tuỳ ý được thế), xyano, nitro, amiđo, amino, amino được thế, lactam, urê, uretan, sulfonyl, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng, trong đó tuỳ ý một hoặc nhiều cặp phần tử thế cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết tạo thành vòng có từ 3 đến 7 cạnh.

Thuật ngữ "alkanoyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl (nhóm này có thể tuỳ ý được thế như đã được mô tả ở trên) được liên kết với nhóm cacbonyl (tức là -C(O)-alkyl). Tương tự, thuật ngữ "aroyl" được dùng để chỉ nhóm aryl (nhóm này có thể tuỳ ý được thế như đã được mô tả ở trên) được liên kết với nhóm cacbonyl (tức là., -C(O)-aryl).

Trong bản mô tả này, các nhóm và các phần tử thế của nó có thể được chọn để tạo ra các nhóm và hợp chất ổn định.

Các hợp chất như được mô tả ở đây tạo thành muối, các muối này cũng thuộc phạm vi của sáng chế. Trong bản mô tả này, khi đề cập đến hợp chất như được mô tả ở đây được hiểu là kể cả các muối của nó, trừ khi có quy định khác. Thuật ngữ "muối" trong bản mô tả này được dùng để chỉ các muối axit và/hoặc bazơ được tạo thành với axit và bazơ vô cơ và/hoặc hữu cơ. Ngoài ra, khi hợp chất như được mô tả ở đây chứa cả nhóm bazơ và axit, các ion lưỡng tính ("các muối nội") có thể được điều chế và cũng thuộc phạm vi thuật ngữ "muối" trong bản mô tả này. Các muối dược dụng (có nghĩa là không độc, được chấp nhận về mặt sinh lý) là được ưu tiên, mặc dù các muối khác cũng là hữu ích, ví dụ các muối ở các bước tách hoặc tinh chế trong quy trình điều chế. Các muối của hợp chất như được mô tả ở đây có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách cho hợp chất như được mô tả ở đây phản ứng với một

lượng đương lượng axit hoặc bazơ, trong môi trường trong đó muối kết tủa hoặc trong môi trường nước tiếp đó tiến hành làm đông khô.

Các hợp chất như được mô tả ở đây chứa nhóm bazơ có thể tạo thành các muối với nhiều axit vô cơ và hữu cơ. Các muối cộng axit làm ví dụ bao gồm axetat (như các muối được tạo thành với axit axetic hoặc axit trihaloaxetic, ví dụ, axit trifloaxetic), ađipat, alginat, ascorbat, aspartat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, borat, butyrat, xitrat, camphorat, cơaơmơpơhơơơrơsulfonat, xyclopentanpropionat, đigluconat, đođexylsulfat, etansulfonat, fumarat, gơlơươcơơơheptanoat, glyxerophosphat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, hyđroclorua (được tạo thành với axit clohyđric), hyđrobromua (được tạo thành với hyđro bromic), hyđroiođua, 2-hyđroxyetansulfonat, lactat, maleat (được tạo thành với axit maleic), metansulfonat (được tạo thành với axit metansulfonic), 2-naphtalensulfonat, nicotinat, nitrat, oxalat, pectinat, persulfat, 3-phenylpropionat, phosphat, picrat, pivalat, propionat, salixylat, sucxinat, sulfat (như các muối được tạo thành với axit sulfuric), sulfonat (như các muối nêu ở đây), tartrat, thioxyanat, toluensulfonat như tosylat, undecanoat, và các muối tương tự.

Các hợp chất như được mô tả ở đây chứa nhóm axit có thể tạo thành các muối với nhiều bazơ vô cơ và hữu cơ. Các muối bazơ làm ví dụ bao gồm các muối amoni, các muối kim loại kiềm như các muối natri, lithi, và kali, các muối kim loại kiềm thổ như các muối canxi và magie, các muối với bazơ hữu cơ (ví dụ, amin hữu cơ) như benzathin, đixyclohexylamin, hyđrabamin (được tạo thành với N,N-bis(đehyđroabietyl)etylenđiamin), N-metyl-D-glucamin, N-metyl-D-glucamit, t-butyl amin, và các muối với axit amin như arginin, lysin và các muối tương tự.

Các nhóm chứa nitơ bazơ có thể được bậc bốn hóa bằng các chất như alkyl halogenua bậc thấp (ví dụ, metyl, etyl, propyl, và butyl clorua, bromua và iođua), đialkyl sulfat (ví dụ, đimetyl, đietyl, đibutyl, và điamyl sulfat), halogenua mạch dài (ví dụ, đexyl, lauryl, myristyl và stearyl clorua, bromua và iođua), aralkyl halogenua (ví dụ, benzyl và phenetyl bromua) và các muối khác.

Theo sáng chế, tiền dược chất là hợp chất bất kỳ có thể được chuyển hóa in vivo để tạo ra chất có hoạt tính sinh học (tức là, hợp chất có công thức I).

Thuật ngữ "tiền dược chất" như được sử dụng ở đây bao gồm các este và cacbonat được tạo thành bằng cách cho một hoặc nhiều nhóm hyđroxyl của hợp chất có công thức I phản ứng với các chất axyl hóa được thế bằng alkyl, alkoxy, hoặc aryl

bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này để tạo ra axetat, pivalat, metylcacbonat, benzoat, và các hợp chất tương tự.

Các dạng khác nhau của tiền dược chất là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và đã được mô tả trong:

a) Wermuth, C.G. et al., The Practice of Medicinal Chemistry, Chapter 31, Academic Press (1996);

b) Design of Prodrugs, H. Bundgaard, ed., Elsevier (1985);

c) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, P. Krosgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991); and

d) Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Wiley-VCH (2003).

Ngoài ra, các hợp chất được nêu trong bản mô tả này, sau khi được điều chế, tốt hơn là được phân lập và tinh chế để thu được hỗn hợp chứa lượng tính theo trọng lượng bằng hoặc lớn hơn 99% hợp chất được nêu trong bản mô tả này (hợp chất "về cơ bản là tinh khiết"), sau đó được sử dụng hoặc được bào chế như được mô tả ở đây. Các hợp chất "về cơ bản là tinh khiết" được nêu trong bản mô tả này cũng được dự định là một phần của sáng chế.

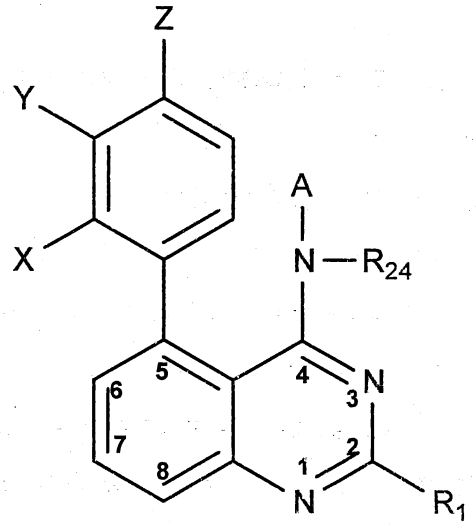
Các hợp chất được nêu trong bản mô tả này, và các muối của chúng, có thể tồn tại ở các dạng hỗ biến của chúng, và tất cả các dạng hỗ biến như vậy đều được dự định là một phần của sáng chế.

Tất cả các chất đồng phân lập thể của các hợp chất này, như các chất có thể có khi cacbon không đối xứng trên các phần tử thế khác nhau, bao gồm các chất đồng phân đối ảnh (có thể có khi không có các nguyên tử cacbon không đối xứng) và chất đồng phân không đối quang, được dự định cũng thuộc phạm vi của sáng chế. Các chất đồng phân lập thể của hợp chất theo sáng chế có thể, ví dụ, hầu như không chứa các chất đồng phân khác, hoặc có thể là hỗn hợp, ví dụ, dưới dạng raxemat hoặc hỗn hợp với các chất đồng phân khác hoặc các chất đồng phân lập thể được chọn khác.

Các thuật ngữ "bao gồm", "như", "ví dụ" và các thuật ngữ tương tự được dùng để chỉ các phương án làm ví dụ và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



I

hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của chúng, trong đó:

X là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$NR_{11}SO_2R_{12}$, -$SO_2NR_{11}R_{12}$, -$CONR_{11}R_{12}$, -$NR_{11}CONR_{11}R_{12}$, -$NCOR_{11}$, -$NR_{11}SO_2NR_{11}R_{12}$, -$OCONR_{11}R_{12}$, -CO_2R_{11} hoặc -$NR_{11}R_{12}$;

Y là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$NR_{11}SO_2R_{12}$, -$SO_2NR_{11}R_{12}$, -$CONR_{11}R_{12}$, -$NR_{11}CONR_{11}R_{12}$, -$NCOR_{11}$, -$NR_{11}SO_2NR_{11}R_{12}$, -$OCONR_{11}R_{12}$, -CO_2R_{11} hoặc -$NR_{11}R_{12}$;

Z là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$NR_{11}SO_2R_{12}$, -$SO_2NR_{11}R_{12}$, -$CONR_{11}R_{12}$, -$NR_{11}CONR_{11}R_{12}$, -$NCOR_{11}$, -$NR_{11}SO_2NR_{11}R_{12}$, -$OCONR_{11}R_{12}$, -CO_2R_{11} hoặc -$NR_{11}R_{12}$;

A là -$(CH_2)_m$-R_2, -$CH(R_{25})(R_{26})$, -$(CH_2)_m$-$C(O)$-R_{2a}, –$CH(R_{26})$-CO_2-R_{2a} hoặc –$(CH_2)_{n-1}$-NR_{25}-CO_2-R_{24};

m bằng từ 0 đến 4;

n bằng từ 1 đến 4;

n-1 bằng từ 2 đến 4;

R_1 là -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{3-10} xycloalkyl, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{11}, -$(CH_2)_n$-$SO_2NR_{11}R_{12}$, -$(CH_2)_n$-CO_2R_{11} hoặc -$(CH_2)_n$-$NR_{11}SO_2R_{12}$, trong đó alkenyl và xycloalkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13}; hoặc

R_1 là heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó: (i) heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13a}, R_{13b}, R_{13c}, R_{13d}, R_{13e}, R_{13f}, R_{13g}, R_{13h}, R_{13hh}, R_{13j}, R_{13m}, R_{13m-1}, R_{13n-1}, R_{13p}, R_{13p-1}, R_{13q} và R_{13q-1}; (ii) heteroaryl và heteroxyclyl được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; và (iii) heteroaryl và heteroxyclyl được nối với vòng quinazolinyl qua nguyên tử cacbon; hoặc

R_1 là phenyl, gốc này có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13aa}, R_{13bb}, R_{13cc}, R_{13dd}, và R_{13ee};

R_2 là C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkenyl hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó xycloalkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13} hoặc R_{13bb} và xycloalkenyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13b}; với điều kiện R_2 không là -$NR_{14}R_{14}$ khi m bằng 0, 1 hoặc 3; hoặc

R_2 là C_{6-10} aryl, gốc này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13a-1}, R_{13b-1}, R_{13c-1}, R_{13d-1} và R_{13e-1}; hoặc

R_2 là heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, cả hai gốc này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13a-2}, R_{13b-2}, R_{13c-2}, R_{13d-2}, R_{13e-2}, R_{13g-2}, R_{13a-4}, R_{13b-4}, R_{13c-4}, R_{13d-4}, R_{13b-5}, R_{13c-5}, R_{13h-1}, R_{13hh-1}, R_{13hh-2}, R_{13m-1}, R_{13n-1}, R_{13n-2}, R_{13p-1}, R_{13p-2}, R_{13q-1}, và R_{13q-2}s; và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{2a} là C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, -$NR_{14}R_{14}$, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, nhóm bất kỳ trong số chúng tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{11} và R_{12}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ H, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh và heteroxyclyl có từ

4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; hoặc

R_{11} và R_{12} cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroxyclyl này có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13} và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; với điều kiện khi R_{13} là alkyl được thế bằng một R_{14a}, thì R_{14a} không là –OH;

R_{13a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13aa}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -C(=$NOR_{14}$)$NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -C(=$NOR_{14}$)$NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -C(=$NOR_{14}$)$NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được

thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13bb}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -

$SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $–CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $–NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $–CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $–NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $–CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $–NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10}

alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-5}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$OCONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{26}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13cc}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$, hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được

thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-5}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -

$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13dd}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10}

alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13e}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13ee}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -C(=$NOR_{14}$)$NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13e-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -C(=$NOR_{14}$)$NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13e-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -C(=$NOR_{14}$)$NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được

thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13f}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $–CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $–NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13g}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $–CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $–NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13g-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, -

$SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13h}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13h-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13hh}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10}

alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13hh-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13hh-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13j}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13m}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13m-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được

thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13n-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $–CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $–NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13p}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $–CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $–NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13p-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, -

$SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13p-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13q}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13q-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10}

alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13q-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ được thế bằng 0-3 R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; hoặc

hai R_{14} cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành nhân vòng, trong đó nhân vòng này có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và tuỳ ý chứa 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, F, Cl, Br, I, -CN, -NO_2, -CO_2H, -CO_2R_{26}, -$OCONR_{24}R_{24}$, -$CO_2NR_{24}R_{24}$,

$-OCF_3$, $-OR_{25}$, =O, $-CONR_{24}R_{24}$, $-COR_{24}$, $-SO_2R_{24}$, $-NR_{24}R_{24}$, $-NR_{24}CO_2R_{24}$, $-SO_2NR_{24}R_{24}$, hoặc $C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl$, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, $C_{1-10}alkyl$, $C_{3-10}xycloalkyl$, $C_{6-10}aryl$, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; hoặc

hai R_{24} cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành nhân vòng, trong đó nhân vòng này có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và tuỳ ý chứa 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, $haloC_{1-10}alkyl$, $C_{6-10}aryl$, $C_{3-10}xycloalkyl$, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-CO_2R_{25}$, $-OCF_3$, $-OR_{25}$, =O, $-CONR_{25}R_{25}$, $-COR_{25}$, $-NR_{25}R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, hoặc $C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl$, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{25}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, $C_{1-10}alkyl$, $C_{3-10}xycloalkyl$, $C_{6-10}aryl$, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; và

R_{26}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ $C_{1-10}alkyl$, $haloC_{1-10}alkyl$, $C_{3-10}xycloalkyl$, $C_{6-10}aryl$, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của chúng, có công thức I, trong đó R_1 là heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó: (i) heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13a}, R_{13b}, R_{13c}, R_{13d}, R_{13e}, R_{13f}, R_{13g}, R_{13h}, R_{13hh}, R_{13j},

R_{13m}, R_{13m-1}, R_{13n-1}, R_{13p}, R_{13p-1}, R_{13q} và R_{13q-1}; (ii) heteroaryl và heteroxyclyl được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; và (iii) heteroaryl và heteroxyclyl được nối với vòng quinazolinyl qua nguyên tử cacbon.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của chúng có công thức I, trong đó R_1 là -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{3-10} xycloalkyl, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{11}$, $-(CH_2)_n-SO_2NR_{11}R_{12}$, $-(CH_2)_n-CO_2R_{11}$ hoặc $-(CH_2)_n-NR_{11}SO_2R_{12}$, trong đó alkenyl và xycloalkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13}.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của chúng, có công thức I, trong đó R_2 là C_{6-10} aryl, gốc này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13a-1}, R_{13b-1}, R_{13c-1}, R_{13d-1} và R_{13e-1}.

Theo phương án tiếp theo khác, sáng chế đề xuất các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của chúng, có công thức I, trong đó R_2 là heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, cả hai gốc này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13a-2}, R_{13b-2}, R_{13c-2}, R_{13d-2}, R_{13e-2}, R_{13g-2}, R_{13a-4}, R_{13b-4}, R_{13c-4}, R_{13d-4}, R_{13b-5}, R_{13c-5}, R_{13h-1}, R_{13hh-1}, R_{13hh-2}, R_{13m-1}, R_{13n-1}, R_{13n-2}, R_{13p-1}, R_{13p-2}, R_{13q-1}, và R_{13q-2}s; và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của chúng, có công thức I, trong đó R_2 là heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, cả hai gốc này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13a-2}, R_{13b-2}, R_{13c-2}, R_{13d-2}, R_{13e-2}, R_{13g-2}, R_{13a-4}, R_{13b-4}, R_{13c-4}, R_{13d-4}, R_{13b-5}, R_{13c-5}, R_{13h-1}, R_{13hh-1}, R_{13hh-2}, R_{13m-1}, R_{13n-1}, R_{13n-2}, R_{13p-1}, R_{13p-2}, R_{13q-1}, và R_{13q-2}s; và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và ít nhất một N nguyên tử khác loại.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của chúng, có công thức I, trong đó:

X là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-NR_{11}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{11}R_{12}$, $-CONR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}CONR_{11}R_{12}$, $-NCOR_{11}$, $-NR_{11}SO_2NR_{11}R_{12}$, $-OCONR_{11}R_{12}$, $-CO_2R_{11}$ hoặc $-NR_{11}R_{12}$;

Y là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-NR_{11}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{11}R_{12}$, $-CONR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}CONR_{11}R_{12}$, $-NCOR_{11}$, $-NR_{11}SO_2NR_{11}R_{12}$, $-OCONR_{11}R_{12}$, $-CO_2R_{11}$ hoặc $-NR_{11}R_{12}$;

Z là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 6 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-NR_{11}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{11}R_{12}$, $-CONR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}CONR_{11}R_{12}$, $-NCOR_{11}$, $-NR_{11}SO_2NR_{11}R_{12}$, $-OCONR_{11}R_{12}$, $-CO_2R_{11}$ hoặc $-NR_{11}R_{12}$;

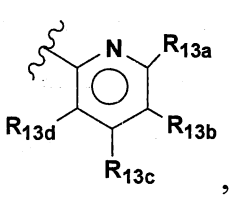
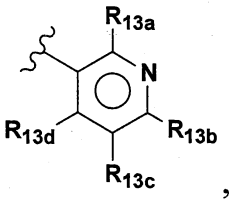
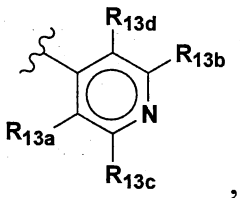
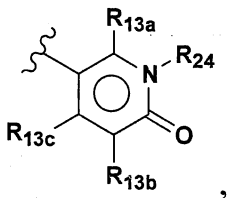
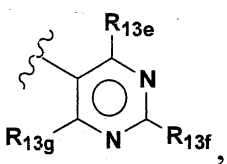
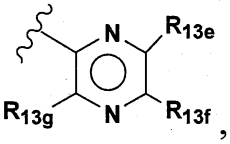
A là $-(CH_2)_m-R_2$, $-CH(R_{25})(R_{26})$, $-(CH_2)_m-C(O)-R_{2a}$, $-CH(R_{26})-CO_2-R_{2a}$ hoặc $-(CH_2)_{n-1}-NR_{25}-CO_2-R_{24}$;

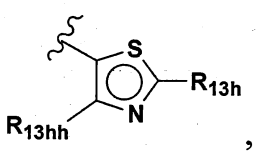
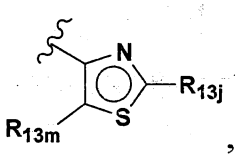
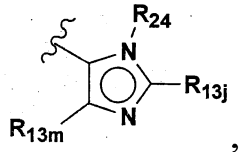
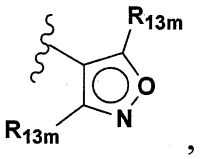
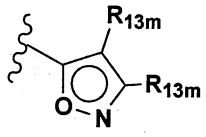
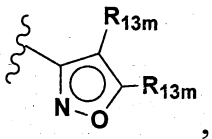
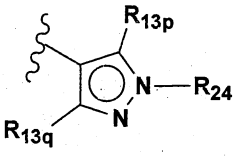
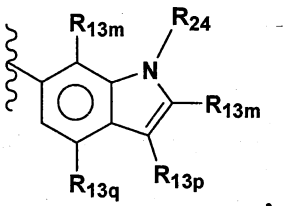
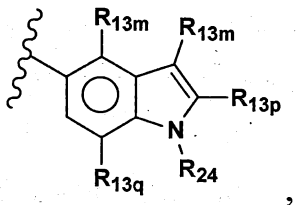
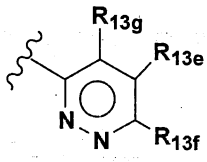
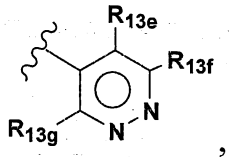
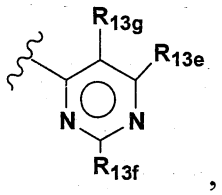
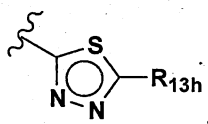
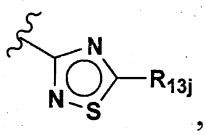
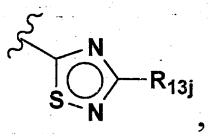
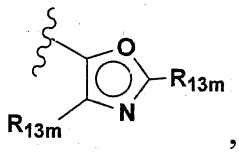
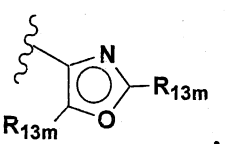
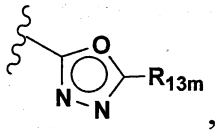
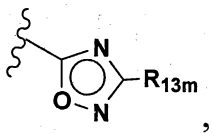
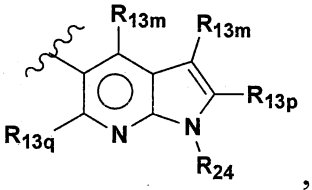
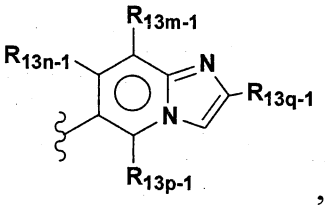
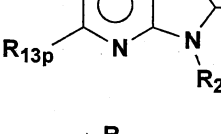
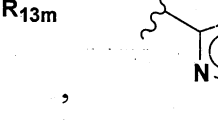
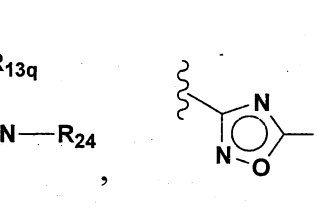
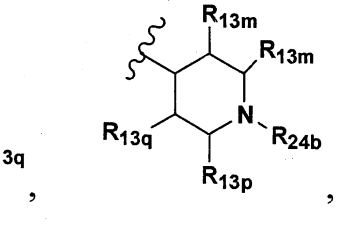
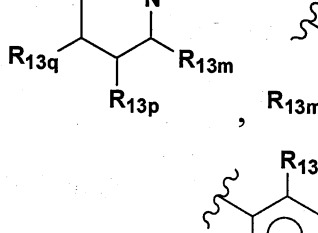
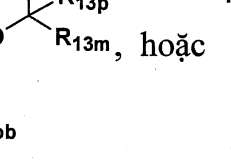
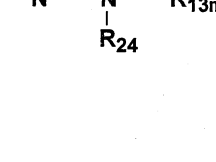
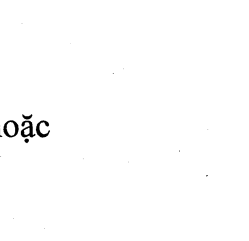
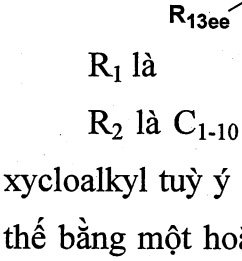
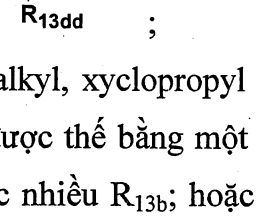
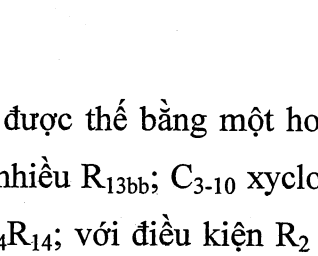
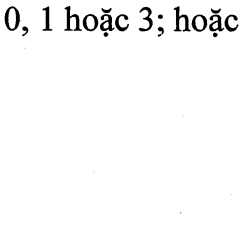
m bằng từ 0 đến 4;

n bằng từ 1 đến 4;

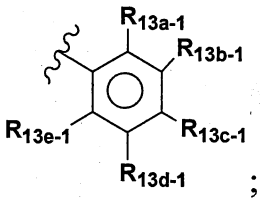
n-1 bằng từ 2 đến 4;

R_1 là -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{3-10} xycloalkyl, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{11}$, $-(CH_2)_n-SO_2NR_{11}R_{12}$, $-(CH_2)_n-CO_2R_{11}$ hoặc $-(CH_2)_n-NR_{11}SO_2R_{12}$, trong đó alkenyl và xycloalkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13}; hoặc

R_1 được chọn từ nhóm bao gồm:  ,  ,  ,  ,  ,  ,

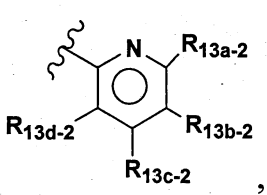
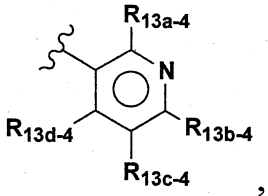
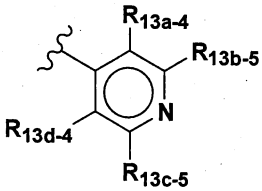
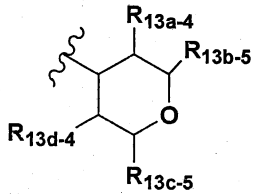
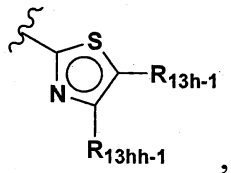
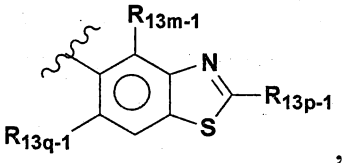
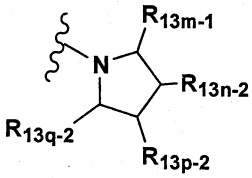
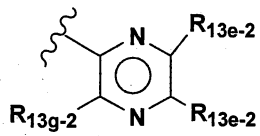
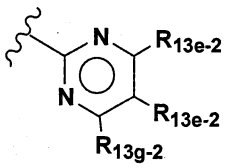
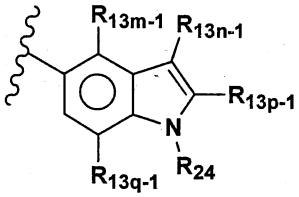
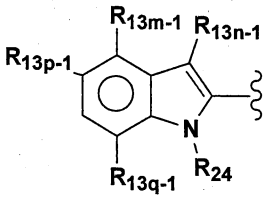
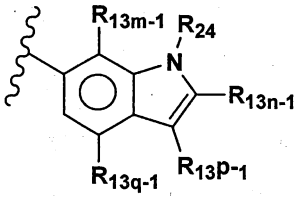
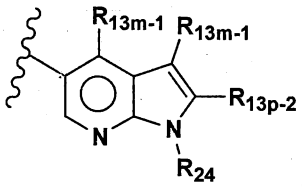
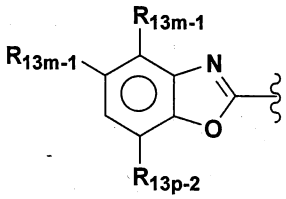
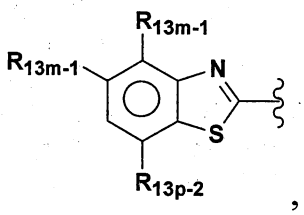
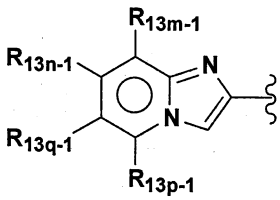
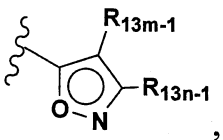
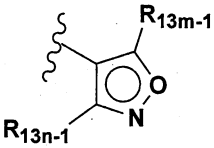
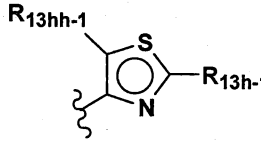
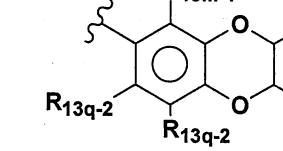
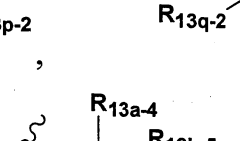
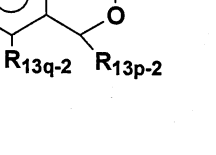
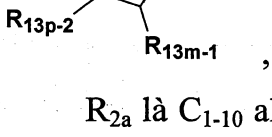
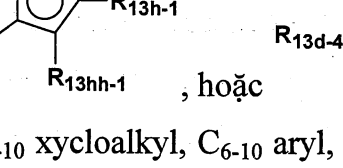
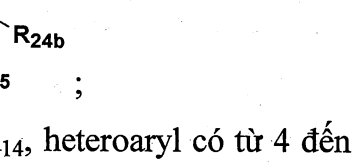

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, hoặc

; hoặc

R_1 là ;

R_2 là C_{1-10} alkyl, xyclopropyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13}; C_{4-10} xycloalkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13bb}; C_{3-10} xycloalkenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13b}; hoặc $-NR_{14}R_{14}$; với điều kiện R_2 không là $-NR_{14}R_{14}$ khi m bằng 0, 1 hoặc 3; hoặc



R_2 là ; hoặc

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm:


,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

, hoặc

;

R_{2a} là C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, $-NR_{14}R_{14}$, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, nhóm bất kỳ trong số chúng tuỳ ý

được thế bằng một hoặc nhiều R_{13} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{11} và R_{12}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ H, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh và heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; hoặc

R_{11} và R_{12} cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroxyclyl này có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13} và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; với điều kiện khi R_{13} là alkyl được thế bằng một R_{14a}, thì R_{14a} không là –OH;

R_{13a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl,

alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13aa}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$,

$-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $–CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $–NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $–CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $–NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $–CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $–NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13bb}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl,

heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các

nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -C(=$NOR_{14}$)$NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-5}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -C(=$NOR_{14}$)$NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$OCONR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{26}$, -$NR_{14}R_{14}$, -

$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13cc}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$, hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 6 đến 12 cạnh, có từ 6 đến 12 cạnh heteroxyclyl, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -

$CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-5}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13dd}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được

thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13e}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -

$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13ee}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13e-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13e-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10}

alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13f}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13g}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13g-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -C(=$NOR_{14}$)$NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13h}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -C(=$NOR_{14}$)$NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13h-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{7-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -C(=$NOR_{14}$)$NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được

thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13hh}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $–CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $–NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13hh-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $–CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $–NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13hh-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, -

$SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13j}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13m}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13m-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10}

alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13n-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13p}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13p-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -C(=$NOR_{14}$)$NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13p-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -C(=$NOR_{14}$)$NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13q}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -C(=$NOR_{14}$)$NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được

thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13q-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $–CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $–NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13q-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $–CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $–NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ được thế bằng 0-3 R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; hoặc

hai R_{14} cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành nhân vòng, trong đó nhân vòng này có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và tuỳ ý chứa 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, F, Cl, Br, I, -CN, -NO_2, -CO_2H, -CO_2R_{26}, -$OCONR_{24}R_{24}$, -$CO_2NR_{24}R_{24}$, -OCF_3, -OR_{25}, =O, -$CONR_{24}R_{24}$, -COR_{24}, -SO_2R_{24}, -$NR_{24}R_{24}$, -$NR_{24}CO_2R_{24}$, -$SO_2NR_{24}R_{24}$, hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; hoặc

hai R_{24} cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành nhân vòng, trong đó nhân vòng này có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và tuỳ ý chứa 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -CO_2R_{25}, -OCF_3, -OR_{25}, =O, -$CONR_{25}R_{25}$, -COR_{25}, -$NR_{25}R_{25}$, -$NR_{25}CO_2R_{25}$, hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24b}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ C_{1-10} alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CO_2R_{25}, -$SO_2NR_{25}R_{25}$, -COR_{25} hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{25}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong

đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; và

R_{26}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

với điều kiện:

(i) R_1 không là Cl khi m bằng 0, 1 hoặc 2; R_{13a-1} là H, -CF_3, hoặc metoxy; R_{13c-1} là H, OH, metoxy hoặc đimetylamino; X, Y, Z, R_{13b-1}, R_{13d-1}, R_{13a-2}, R_{13b-2}, R_{13c-2}, R_{13d-2}, R_{13e-2}, R_{13g-2}, R_{13a-4}, R_{13b-4}, R_{13c-4}, R_{13d-4}, R_{13b-5}, R_{13c-5}, R_{13m-1}, R_{13n-1}, R_{13p-1}, và R_{13q-1} là H; và

(ii) m là khác 0 hoặc 1 khi X, Y, R_{13a}, R_{13d}, R_{13e}, R_{13g}, R_{13a-2}, R_{13b-2}, R_{13c-2}, R_{13d-2}, R_{13a-4}, R_{13b-4}, R_{13c-4}, R_{13d-4} R_{13b-5}, R_{13c-5}, R_{13h-1} và R_{13hh-1}là H; R_{13b} là H hoặc –SO_2NH_2; R_{13c} là H, –$CONH_2$, –$SO_2N(C_2H_4OH)_2$, –$SO_2NHCOCH_3$, –SO_2NH_2, –tetrazolyl hoặc (4-aminopiperiđinyl)sulfonyl; R_{13f} is H hoặc –$NHC_2H_4OCH_3$; và Z là H, -CO_2H, hoặc –CO_2CH_3.

Theo phương án tiếp theo khác, sáng chế đề xuất các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của chúng, có công thức I, trong đó:

X là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$NR_{11}SO_2R_{12}$, -$SO_2NR_{11}R_{12}$, -$CONR_{11}R_{12}$, -$NR_{11}CONR_{11}R_{12}$, -$NCOR_{11}$, -$NR_{11}SO_2NR_{11}R_{12}$, -$OCONR_{11}R_{12}$, -CO_2R_{11} hoặc -$NR_{11}R_{12}$;

Y là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$SO_2NR_{11}R_{12}$, -$CONR_{11}R_{12}$, -$NR_{11}CONR_{11}R_{12}$, -$NCOR_{11}$, -$NR_{11}SO_2NR_{11}R_{12}$, -$OCONR_{11}R_{12}$, -CO_2R_{11} hoặc -$NR_{11}R_{12}$;

Z là H, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 6 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12

cạnh, $-NO_2$, $-NR_{11}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}CONR_{11}R_{12}$, $-NCOR_{11}$, $-NR_{11}SO_2NR_{11}R_{12}$, $-OCONR_{11}R_{12}$, $-CO_2R_{11}$ hoặc $-NR_{11}R_{12}$;

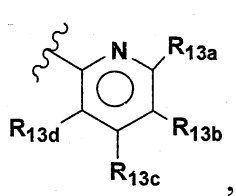
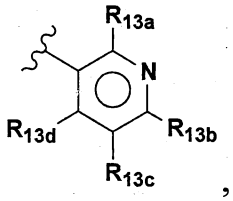
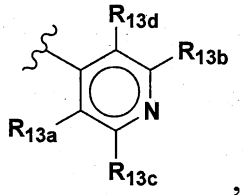
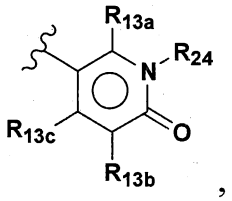
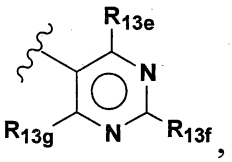
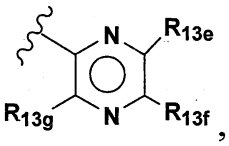
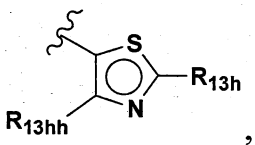
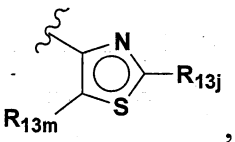
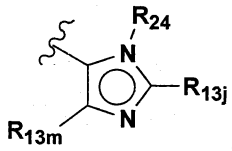
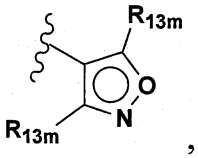
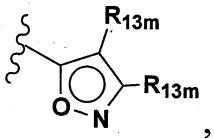
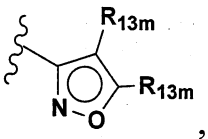
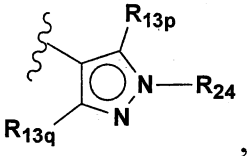
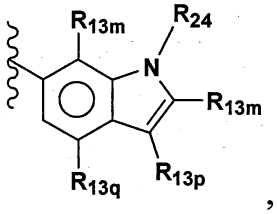
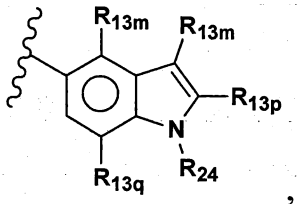
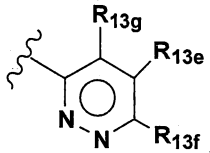
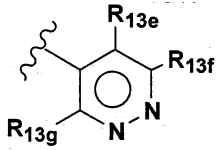
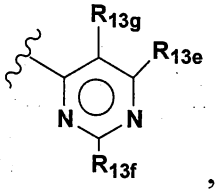
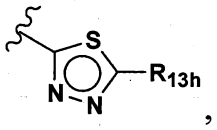
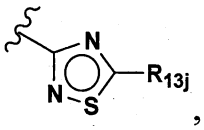
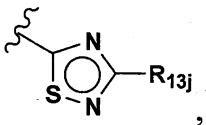
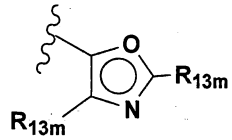
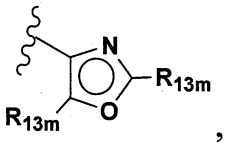
A là $-(CH_2)_m-R_2$, $-CH(R_{25})(R_{26})$, $-CH(R_{26})-CO_2-R_{2a}$ hoặc $-(CH_2)_{n-1}-NR_{25}-CO_2-R_{24}$;

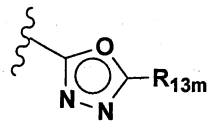
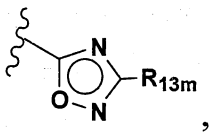
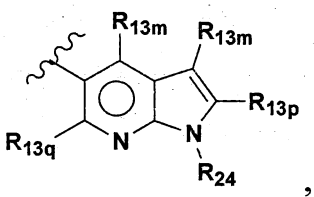
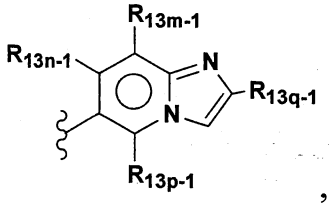
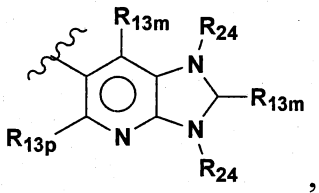
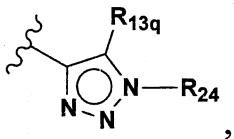
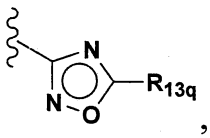
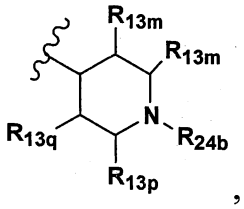
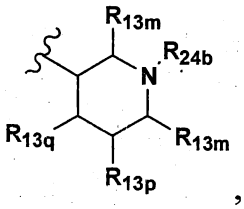
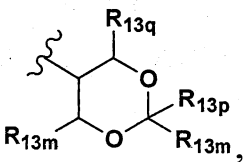
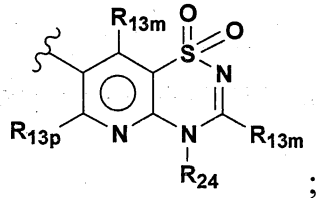
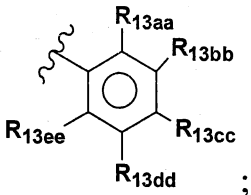
m bằng từ 0 đến 4;

n bằng từ 1 đến 4;

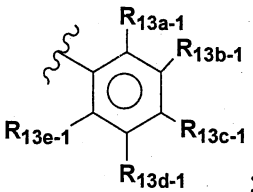
n-1 bằng từ 2 đến 4;

R_1 là -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{3-10} xycloalkyl, -CN, $-(CH_2)_n-SO_2NR_{11}R_{12}$, $-(CH_2)_n-CO_2R_{11}$ hoặc $-(CH_2)_n-NR_{11}SO_2R_{12}$, trong đó alkenyl và xycloalkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13}; hoặc

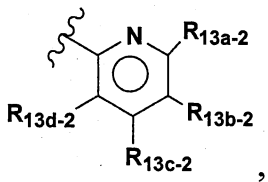
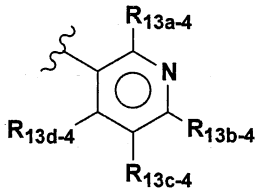
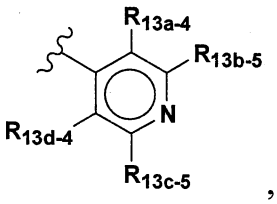
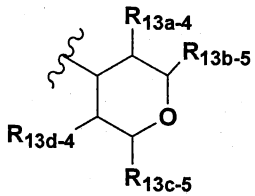
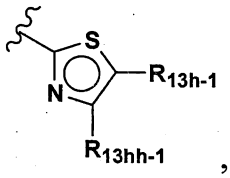
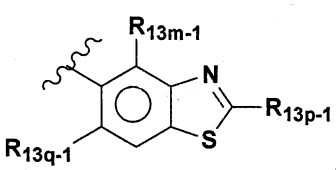
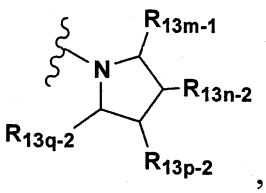
R_1 được chọn từ nhóm bao gồm:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

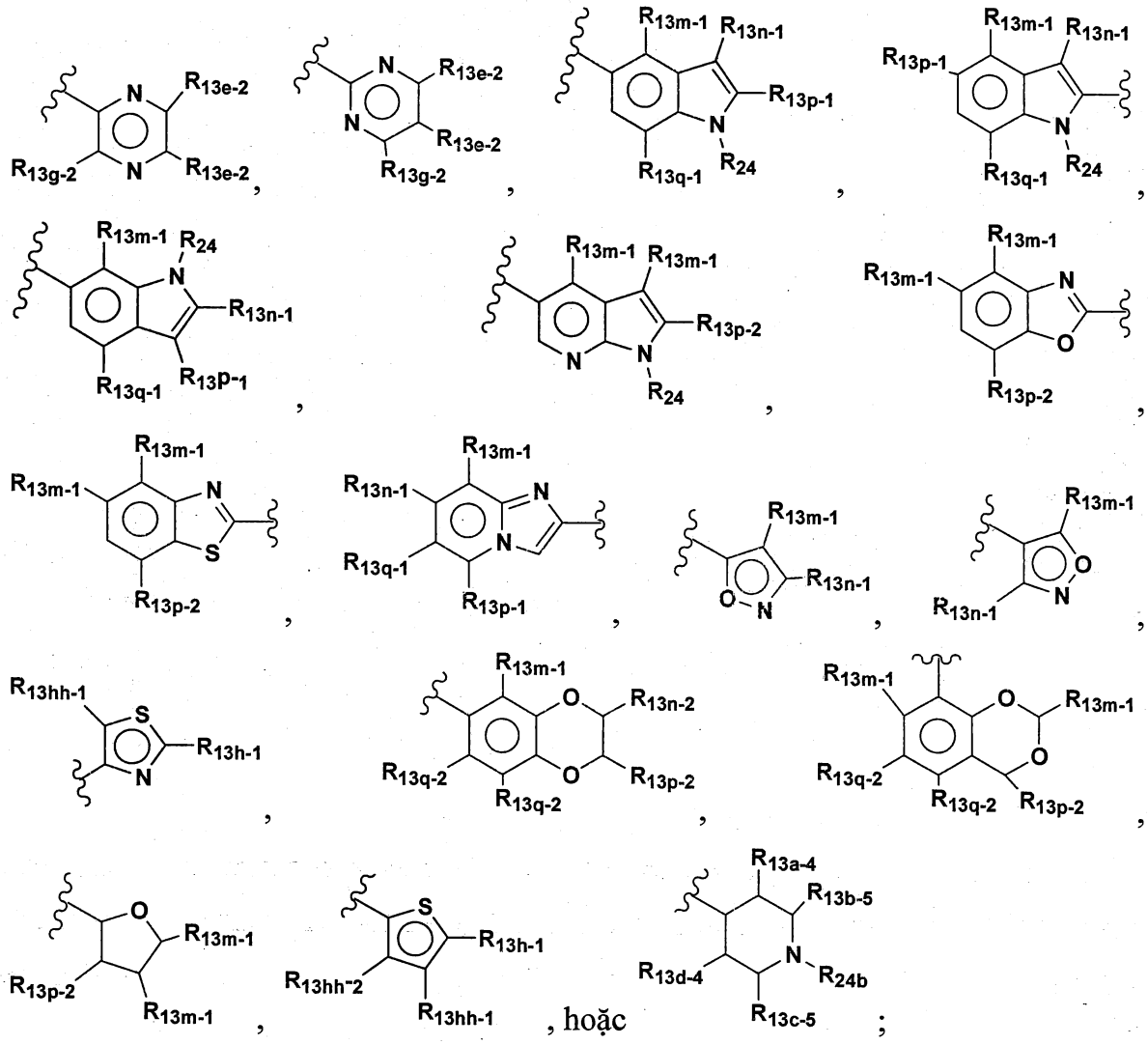

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, hoặc

; hoặc

R_1 là ;

R_2 là C_{1-10} alkyl, xyclopropyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13}; C_{4-10} xycloalkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13bb}; C_{3-10} xycloalkenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13b}; hoặc $-NR_{14}R_{14}$; với điều kiện R_2 không là $-NR_{14}R_{14}$ khi m bằng 0, 1 hoặc 3; hoặc


R_2 là ; hoặc

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm:


,

,

,

,

,

,

,



R_{2a} là C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, $-NR_{14}R_{14}$, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, nhóm bất kỳ trong số chúng tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{11} và R_{12}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ H, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh và heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; hoặc

R_{11} và R_{12} cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroxyclyl này có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13} và

heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; với điều kiện khi R_{13} là alkyl được thế bằng một R_{14a}, thì R_{14a} không là –OH;

R_{13a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13aa}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó

alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$,

$-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13bb}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -

$CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-5}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10}

alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$OCONR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -CO_2R_{26}, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13cc}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$, hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 6 đến 12 cạnh, có từ 6 đến 12 cạnh heteroxyclyl, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, $-NO_2$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon

và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-5}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $–CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $–NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $–CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $–NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13dd}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, -

$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$,

$-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13e}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13ee}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13e-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến

12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13e-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13f}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13g}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có

từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13g-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13h}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon

và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13h-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{7-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -C(=$NOR_{14}$)$NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13hh}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -C(=$NOR_{14}$)$NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13hh-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -

$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13hh-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13j}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13m}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$,

$-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $–CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $–NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13m-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $–CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $–NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13n-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $–CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $–NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13p}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl,

heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13p-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13p-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các

nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13q}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13q-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, –$CONR_{14}OR_{14}$ hoặc –$NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13q-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -

$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}OR_{14}$ hoặc $-NCOR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ được thế bằng 0-3 R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; hoặc

hai R_{14} cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành nhân vòng, trong đó nhân vòng này có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và tuỳ ý chứa 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, F, Cl, Br, I, -CN, $-NO_2$, $-CO_2R_{26}$, $-CO_2NR_{24}R_{24}$, $-OCF_3$, $-OR_{25}$, =O, $-CONR_{24}R_{24}$, $-COR_{24}$, $-SO_2R_{24}$, $-NR_{24}R_{24}$, $-NR_{24}CO_2R_{24}$, $-SO_2NR_{24}R_{24}$, hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; hoặc

hai R_{24} cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành nhân vòng, trong đó nhân vòng này có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và tuỳ ý chứa 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-CO_2R_{25}$, $-OCF_3$, $-OR_{25}$, =O, $-CONR_{25}R_{25}$, $-COR_{25}$, -

$NR_{25}R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, hoặc $C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl$, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24b}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ C_{1-10} alkyl, $C_{6-10}aryl$, $C_{3-10}xycloalkyl$, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, $-CO_2R_{25}$, $-SO_2NR_{25}R_{25}$, $-COR_{25}$ hoặc $C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl$, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{25}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, $C_{1-10}alkyl$, $C_{3-10}xycloalkyl$, $C_{6-10}aryl$, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; và

R_{26}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ $C_{1-10}alkyl$, $haloC_{1-10}alkyl$, $C_{3-10}xycloalkyl$, $C_{6-10}aryl$, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

với điều kiện:

(i) R_1 không là Cl khi m bằng 0, 1 hoặc 2; R_{13a-1} là H, $-CF_3$, hoặc metoxy; R_{13c-1} là H, OH, metoxy hoặc đimetylamino; X, Y, Z, R_{13b-1}, R_{13d-1}, R_{13a-2}, R_{13b-2}, R_{13c-2}, R_{13d-2}, R_{13e-2}, R_{13g-2}, R_{13a-4}, R_{13b-4}, R_{13c-4}, R_{13d-4}, R_{13b-5}, R_{13c-5}, R_{13m-1}, R_{13n-1}, R_{13p-1}, và R_{13q-1} là H; và

(ii) m là khác 0 hoặc 1 khi X, Y, R_{13a}, R_{13d}, R_{13e}, R_{13g}, R_{13a-2}, R_{13b-2}, R_{13c-2}, R_{13d-2}, R_{13a-4}, R_{13b-4}, R_{13c-4}, R_{13d-4} R_{13b-5}, R_{13c-5}, R_{13h-1} và R_{13hh-1}là H; R_{13b} là H hoặc $–SO_2NH_2$; R_{13c} là H, $–CONH_2$, $–SO_2N(C_2H_4OH)_2$, $–SO_2NHCOCH_3$, $–SO_2NH_2$, –tetrazolyl hoặc (4-aminopiperiđinyl)sulfonyl; R_{13f} is H hoặc $–NHC_2H_4OCH_3$; và Z là H, $-CO_2H$, hoặc $–CO_2CH_3$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của chúng, có công thức I, trong đó X is H.

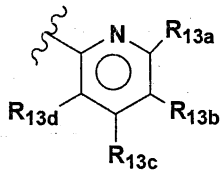
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của chúng, có công thức I, trong đó X và Y là H.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của chúng, có công thức I, trong đó X, Y và Z là H.

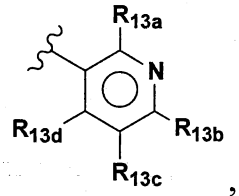
Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của chúng, có công thức Itrong đó R_1 là F, Cl, Br hoặc I.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của chúng, có công thức I, trong đó R_1 is Cl.

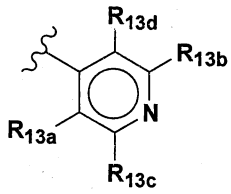
Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của chúng, có công thức I, trong đó R_1 được chọn từ nhóm bao gồm:



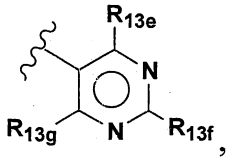
,



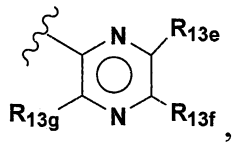
,



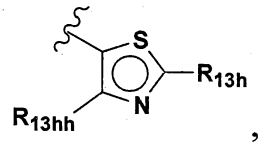
,



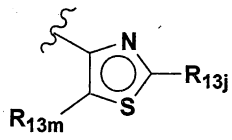
,



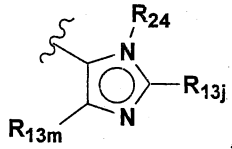
,



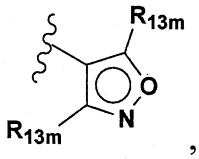
,



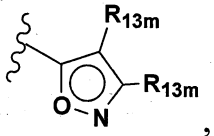
,



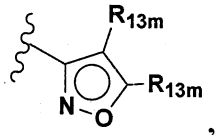
,



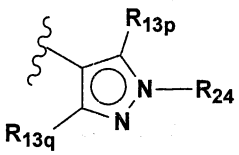
,



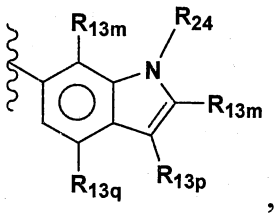
,



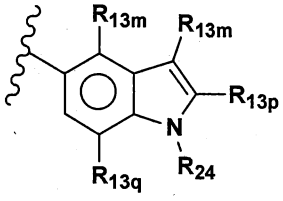
,



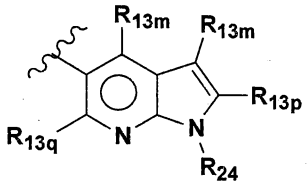
,



,

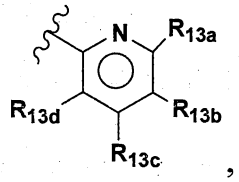


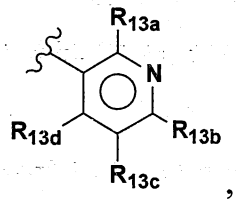
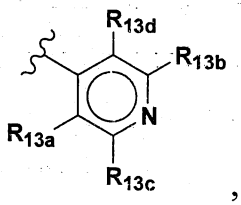
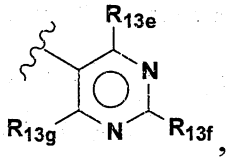
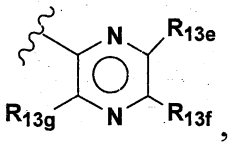
hoặc

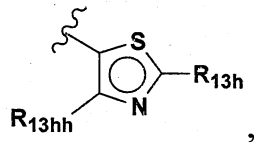
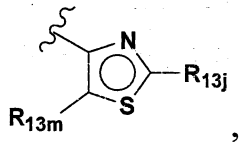
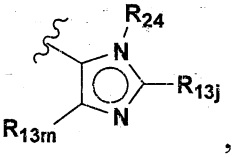
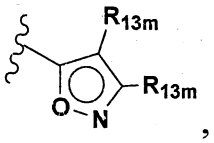


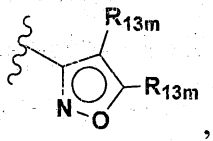
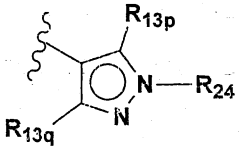
.

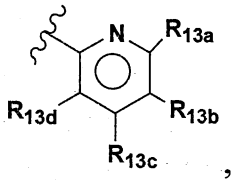
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của

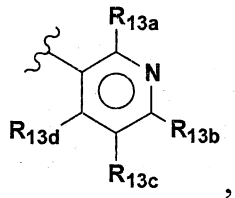
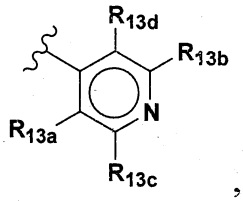
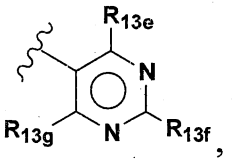
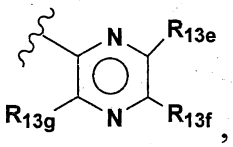
chúng, có công thức I, trong đó R_1 được chọn từ nhóm bao gồm:  ,

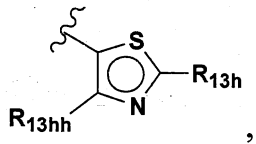
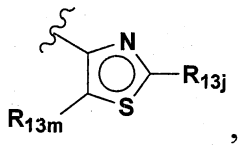
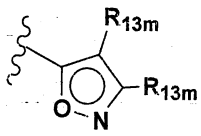
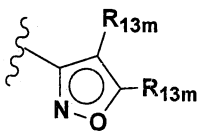
 ,  ,  ,  ,

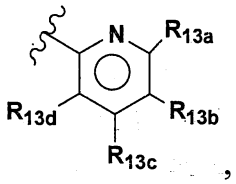
 ,  ,  ,  ,

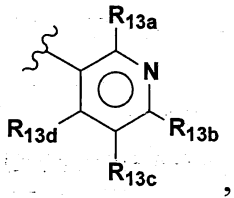
 , hoặc  .

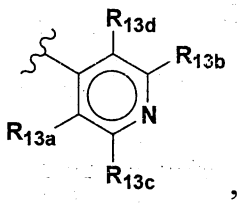
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của chúng, có công thức I, trong đó R_1 được chọn từ nhóm bao gồm:  ,

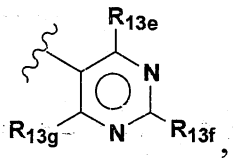
 ,  ,  ,  ,

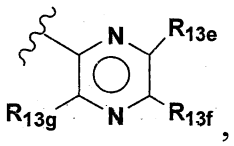
 ,  ,  , hoặc  .

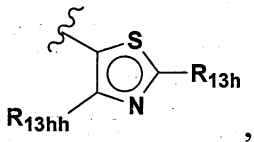
Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của chúng, có công thức I, trong đó R_1 được chọn từ nhóm bao gồm:  ,

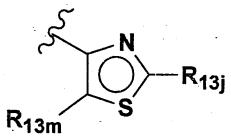


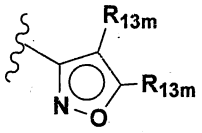
,


,


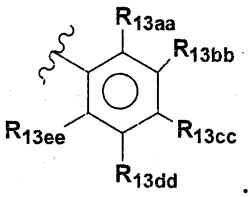
,


,


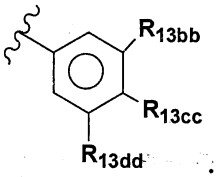
,


hoặc


.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của chúng, có công thức I, trong đó R_1 là


.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của chúng, có công thức I, trong đó R_1 là


.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của chúng, có công thức I, trong đó:

X là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$SO_2NR_{11}R_{12}$, -$CONR_{11}R_{12}$, -$NR_{11}CONR_{11}R_{12}$, -$NCOR_{11}$, -CO_2R_{11} hoặc -$NR_{11}R_{12}$;

Y là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$SO_2NR_{11}R_{12}$, -$CONR_{11}R_{12}$, -$NR_{11}CONR_{11}R_{12}$, -$NCOR_{11}$, -CO_2R_{11} hoặc -$NR_{11}R_{12}$;

Z là H, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 6 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, $-NO_2$, $-SO_2NR_{11}R_{12}$, $-NCOR_{11}$, $-NR_{11}SO_2NR_{11}R_{12}$, $-OCONR_{11}R_{12}$ hoặc $-NR_{11}R_{12}$;

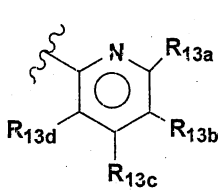
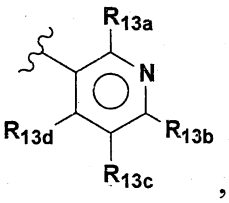
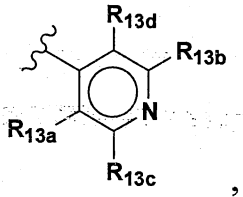
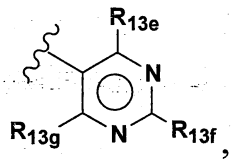
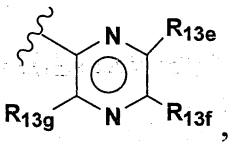
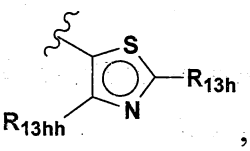
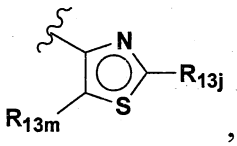
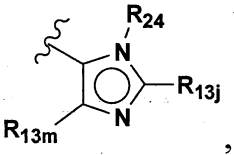
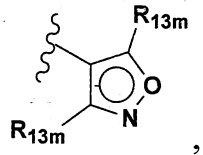
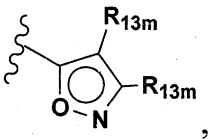
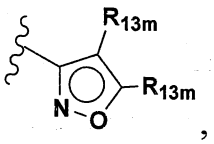
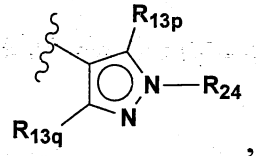
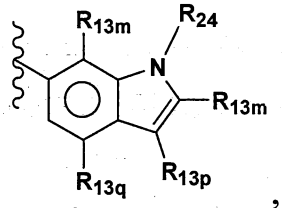
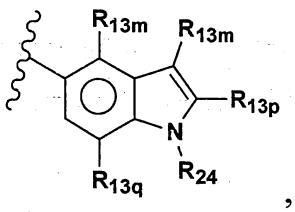
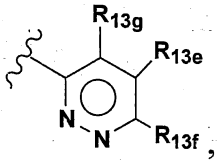
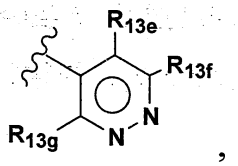
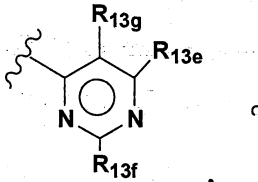
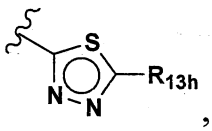
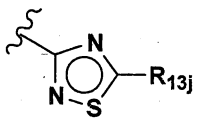
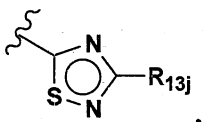
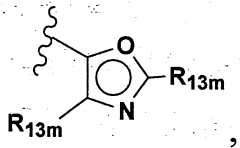
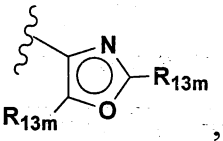
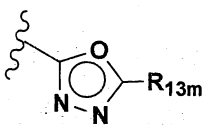
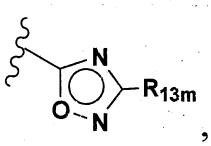
A là $-(CH_2)_m-R_2$, $-CH(R_{25})(R_{26})$ hoặc $-CH(R_{26})-CO_2-R_{2a}$;

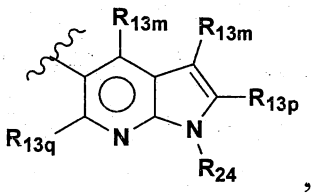
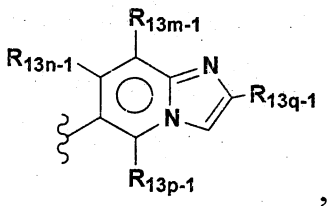
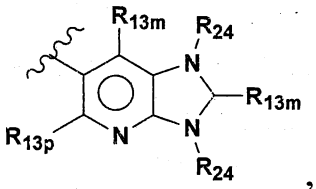
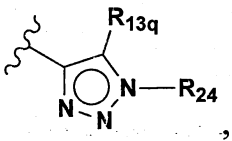
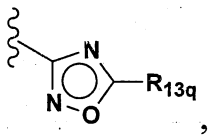
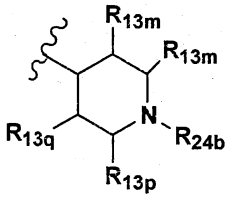
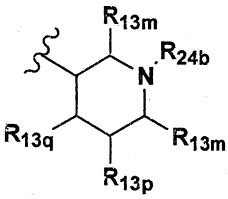
m bằng từ 0 đến 4;

n bằng từ 1 đến 4;

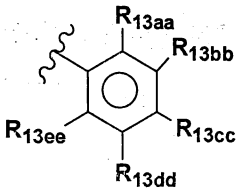
R_1 là -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{3-10} xycloalkyl, -CN, $-(CH_2)_n-SO_2NR_{11}R_{12}$ hoặc $-(CH_2)_n-NR_{11}SO_2R_{12}$, trong đó alkenyl và xycloalkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13}; hoặc

R_1 được chọn từ nhóm bao gồm:

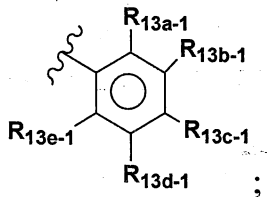








, hoặc ; hoặc



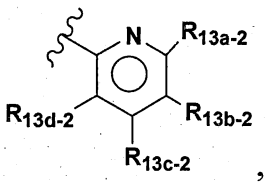
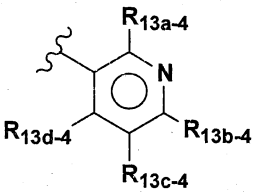
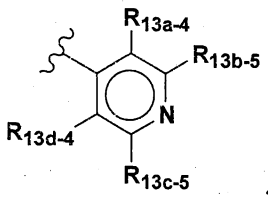
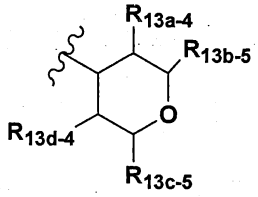
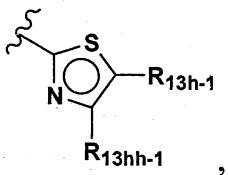
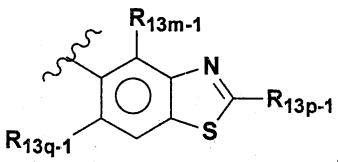
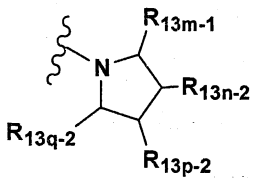
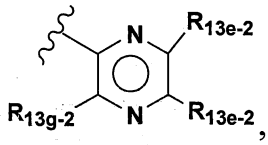
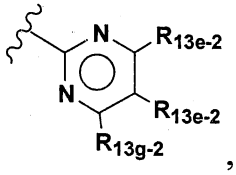
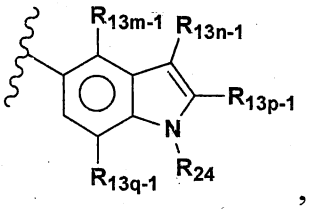
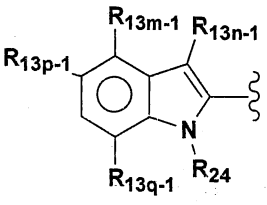
R_1 là ;

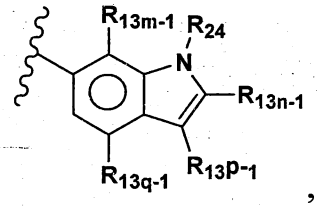
R_2 là C_{1-10} alkyl, xyclopropyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13}; C_{4-10} xycloalkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13bb}; hoặc $-NR_{14}R_{14}$; với điều kiện R_2 không là $-NR_{14}R_{14}$ khi m bằng 0, 1 hoặc 3; hoặc

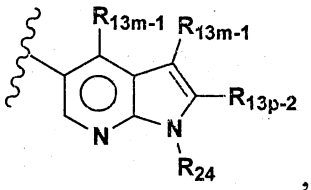


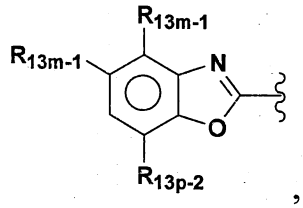
R_2 là ; hoặc

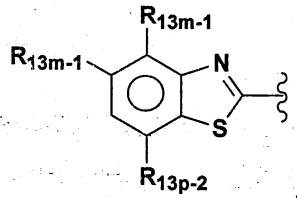
R_2 được chọn từ nhóm bao gồm:

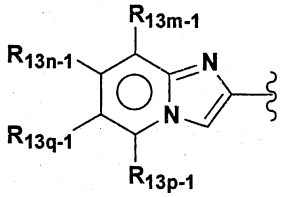












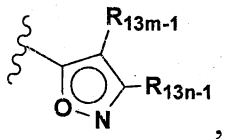


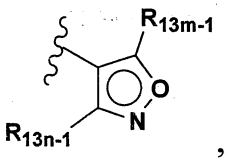
,


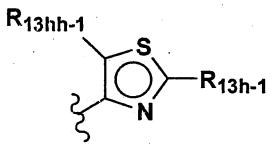
,


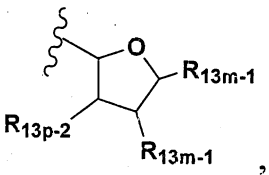
,


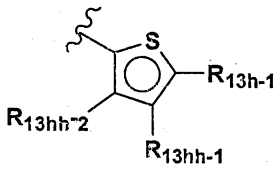
,


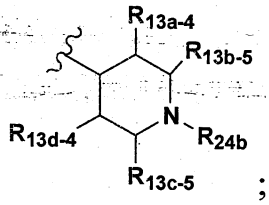
,


,


,


,


,


hoặc


;

R_{2a} là C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, $-NR_{14}R_{14}$, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, nhóm bất kỳ trong số chúng tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{11} và R_{12}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ H, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh và heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; hoặc

R_{11} và R_{12} cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroxyclyl này có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13} và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến

12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; với điều kiện khi R_{13} là alkyl được thế bằng một R_{14a}, thì R_{14a} không là –OH;

R_{13a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13aa}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl,

heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, hoặc -$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc -$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc -$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có

từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13bb}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có

từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-5}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có

từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -CO_2R_{26}, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13cc}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 6 đến 12 cạnh, có từ 6 đến 12 cạnh heteroxyclyl, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -NO_2, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -

$CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-5}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-$

$SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13dd}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-$

$SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13e}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13ee}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -

$CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13e-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13e-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13f}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -

$NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13g}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13g-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13h}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, -

$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13h-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{7-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13hh}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13hh-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, -

$SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13hh-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13j}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13m}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, -

$SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13m-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13n-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13p}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, -

$SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13p-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13p-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13q}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, -

$SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13q-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13q-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ được thế bằng 0-3 R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; hoặc

hai R_{14} cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành nhân vòng, trong đó nhân vòng này có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và tuỳ ý chứa 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, F, Cl, Br, I, -CN, -NO_2, -CO_2R_{26}, -$OCONR_{24}R_{24}$, -$CO_2NR_{24}R_{24}$, -OCF_3, -OR_{25}, -$CONR_{24}R_{24}$, -COR_{24}, -SO_2R_{24}, -$NR_{24}R_{24}$, -$NR_{24}CO_2R_{24}$, -$SO_2NR_{24}R_{24}$, hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; hoặc

hai R_{24} cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành nhân vòng, trong đó nhân vòng này có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và tuỳ ý chứa 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -CO_2R_{25}, -OCF_3, -OR_{25}, -$CONR_{25}R_{25}$, -COR_{25}, -$NR_{25}R_{25}$, -$NR_{25}CO_2R_{25}$, hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24b}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ C_{1-10} alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CO_2R_{25}, -$SO_2NR_{25}R_{25}$ hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{25}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong

đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; và

R_{26}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của chúng, có công thức I, trong đó:

X là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -CO_2R_{11} hoặc -$NR_{11}R_{12}$;

Y là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -CO_2R_{11} hoặc -$NR_{11}R_{12}$;

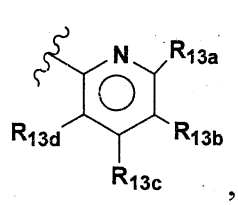
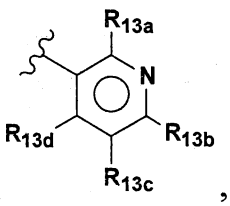
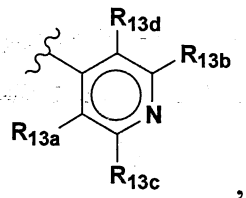
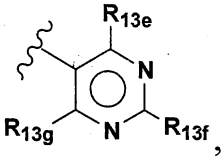
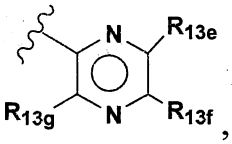
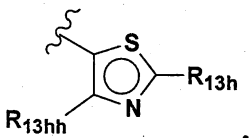
Z là H, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 6 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -NO_2 hoặc -$NR_{11}R_{12}$;

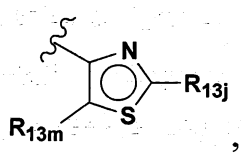
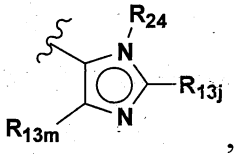
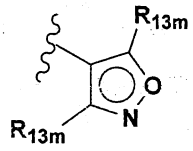
A là -$(CH_2)_m$-R_2 hoặc -$CH(R_{25})(R_{26})$;

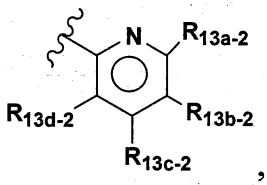
m bằng từ 0 đến 4;

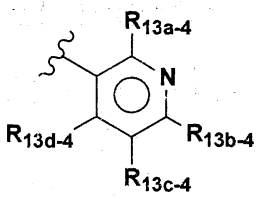
n bằng từ 1 đến 4;

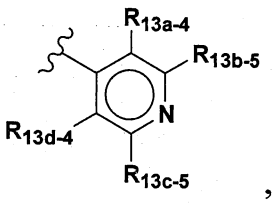
R_1 là F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{3-10} xycloalkyl, -$(CH_2)_n$-$SO_2NR_{11}R_{12}$ hoặc -$(CH_2)_n$-$NR_{11}SO_2R_{12}$, trong đó alkenyl và xycloalkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13}; hoặc

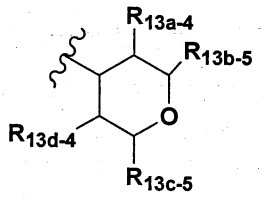
R_1 được chọn từ nhóm bao gồm:  ,  ,  ,  ,  ,  ,

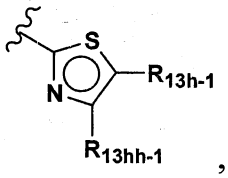

,

,

,

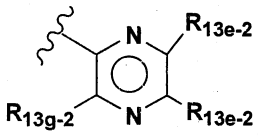


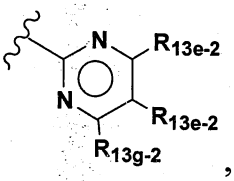
,


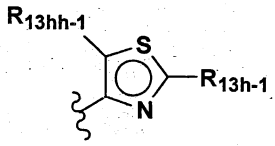
,


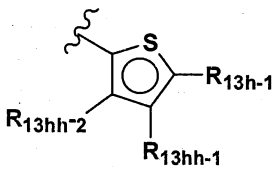
,


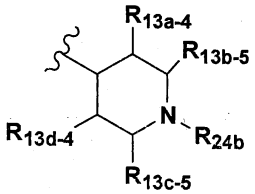


,


,


,


,


hoặc


;

R_{11} và R_{12}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ H, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh và heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; hoặc

R_{11} và R_{12} cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroxyclyl này có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13} và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; với điều kiện khi R_{13} là alkyl được thế bằng một R_{14a}, thì R_{14a} không là –OH;

R_{13a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13aa}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13bb}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-5}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{26}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13cc}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 6 đến 12 cạnh, có từ 6 đến 12 cạnh heteroxyclyl, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, $-NO_2$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-5}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13dd}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13e}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13ee}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13e-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13e-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13f}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13g}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có

từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13g-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13h}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13h-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{7-10}aryl,

heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13hh}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13hh-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13hh-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl,

heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13j}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13m}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13p}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl,

heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13q}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, =O, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ được thế bằng 0-3 R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; hoặc

hai R_{14} cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành nhân vòng, trong đó nhân vòng này có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và tuỳ ý chứa 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, F, Cl, Br, I, -CN, -NO_2, -CO_2R_{26}, -$CO_2NR_{24}R_{24}$, -OCF_3, -OR_{25}, -$CONR_{24}R_{24}$, -COR_{24}, -SO_2R_{24}, -$NR_{24}R_{24}$, -$NR_{24}CO_2R_{24}$, -$SO_2NR_{24}R_{24}$, hoặc C_{6-}

$_{10}$arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; hoặc

hai R_{24} cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành nhân vòng, trong đó nhân vòng này có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và tuỳ ý chứa 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -CO_2R_{25}, -OCF_3, -OR_{25}, -$CONR_{25}R_{25}$, -COR_{25}, -$NR_{25}CO_2R_{25}$, hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24b}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ C_{1-10} alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CO_2R_{25}, -$SO_2NR_{25}R_{25}$ hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{25}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; và

R_{26}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O.

Theo một phương án, các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của chúng, có công thức I, sáng chế đề xuất trong đó:

X là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, $-CO_2R_{11}$ hoặc $-NR_{11}R_{12}$;

Y là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, $-CO_2R_{11}$ hoặc $-NR_{11}R_{12}$;

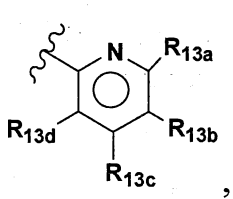
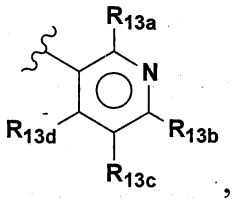
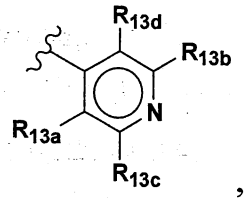
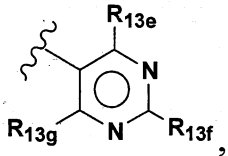
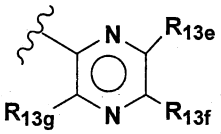
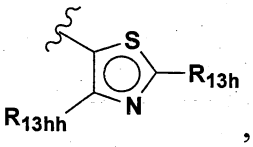
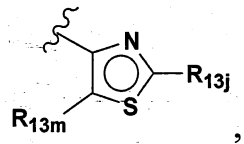
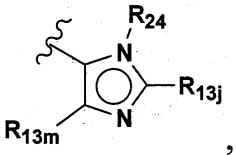
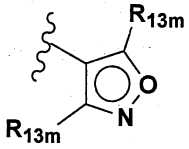
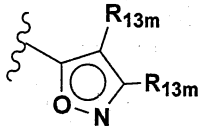
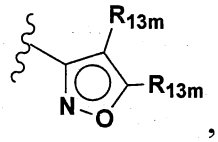
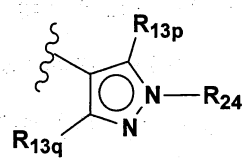
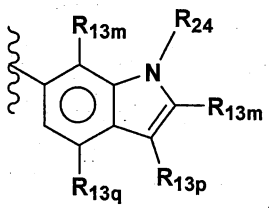
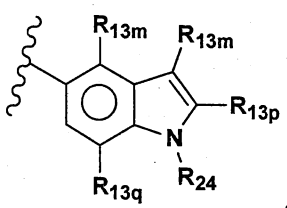
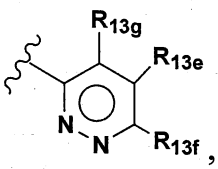
Z là H, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 6 đến 12 cạnh, có từ 4 đến 12 cạnh heteroxyclyl hoặc $-NR_{11}R_{12}$;

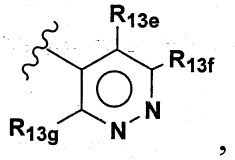
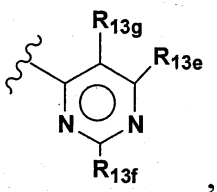
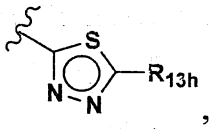
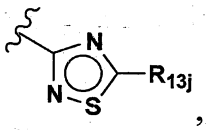
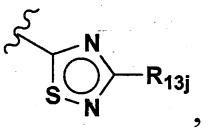
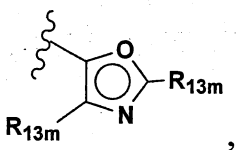
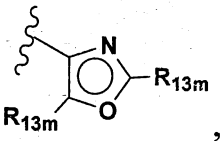
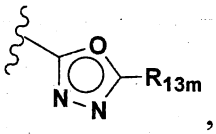
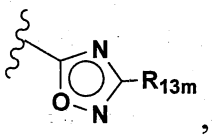
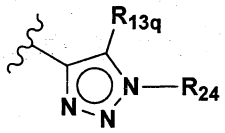
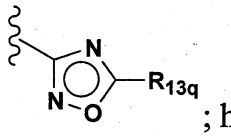
A là $-(CH_2)_m-R_2$ hoặc $-CH(R_{25})(R_{26})$;

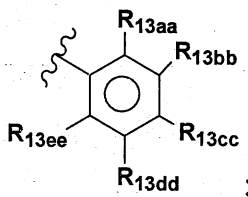
m bằng 0 đến 3;

n bằng 1 tới 3;

R_1 là F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{3-10} xycloalkyl, $-(CH_2)_n-SO_2NR_{11}R_{12}$ hoặc $-(CH_2)_n-NR_{11}SO_2R_{12}$, trong đó alkenyl và xycloalkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13}; hoặc

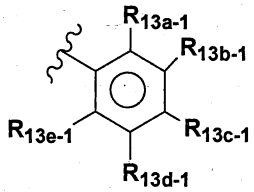
R_1 được chọn từ nhóm bao gồm:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .












, hoặc ; hoặc



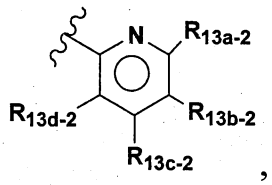
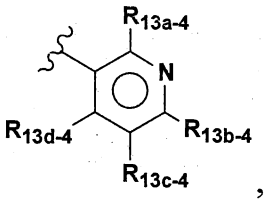
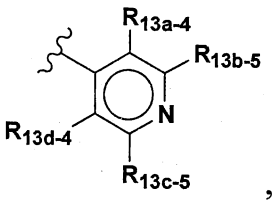
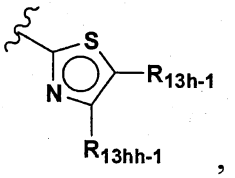
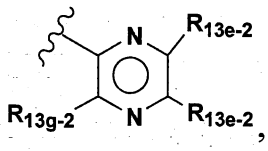
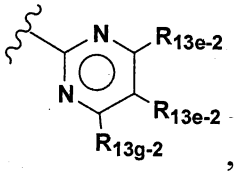
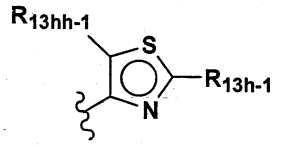
R_1 là ;

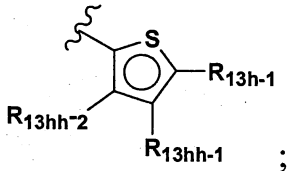
R_2 là C_{1-10} alkyl, xyclopropyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13}; hoặc C_{4-10} xycloalkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13bb}; hoặc



R_2 là ; hoặc

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm:








, hoặc



;

R_{11} và R_{12}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ H, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh và heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý

được thế bằng một hoặc nhiều R_{13} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; hoặc

R_{11} và R_{12} cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroxyclyl này có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13} và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; với điều kiện khi R_{13} là alkyl được thế bằng một R_{14a}, thì R_{14a} không là –OH;

R_{13a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13aa}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -

$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, hoặc $-CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -

$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13bb}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl,

xycloalkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-5}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các

nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{26}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13cc}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, F, Cl, Br, I, C_{i-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 6 đến 12 cạnh, có từ 6 đến 12 cạnh heteroxyclyl, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, $-NO_2$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-5}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13dd}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$ hoặc -CO_2R_{14}, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13e}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13ee}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13e-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13e-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13f}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13g}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13g-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13h}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13h-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{7-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$ hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13hh}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13hh-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13hh-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13m}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13p}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13q}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ được thế bằng 0-3 R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; hoặc

hai R_{14} cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành nhân vòng, trong đó nhân vòng này có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và tuỳ ý chứa 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4

đến 12 cạnh, F, Cl, Br, I, -CN, -NO_2, -CO_2R_{26}, -$CO_2NR_{24}R_{24}$, -OCF_3, -OR_{25}, -$CONR_{24}R_{24}$, -COR_{24}, -SO_2R_{24}, -$NR_{24}R_{24}$ hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; hoặc

hai R_{24} cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành nhân vòng, trong đó nhân vòng này có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và tuỳ ý chứa 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -NO_2, -CO_2R_{25}, -OCF_3, -OR_{25}, -$CONR_{25}R_{25}$, -COR_{25}, -$NR_{25}R_{25}$ hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{25}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; và

R_{26}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của chúng, có công thức I, trong đó:

X là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, $-CO_2R_{11}$ hoặc $-NR_{11}R_{12}$;

Y là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, $-CO_2R_{11}$ hoặc $-NR_{11}R_{12}$;

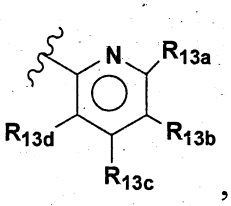
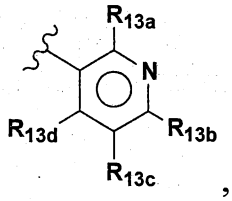
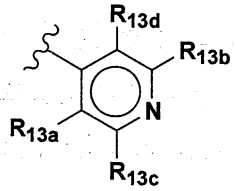
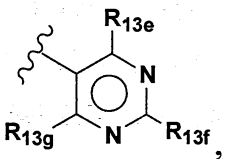
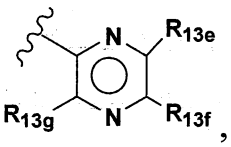
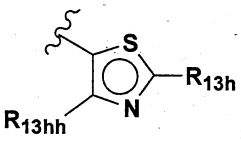
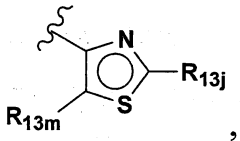
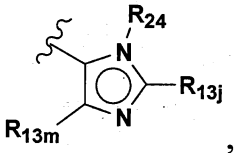
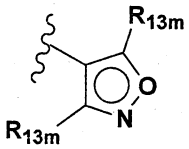
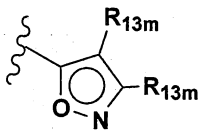
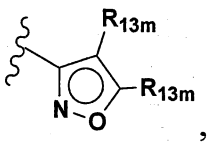
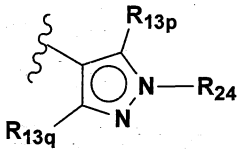
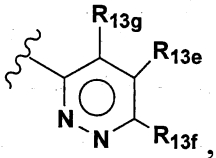
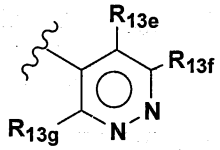
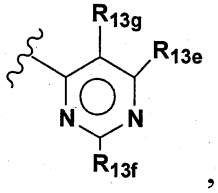
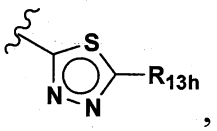
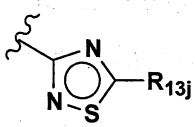
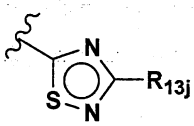
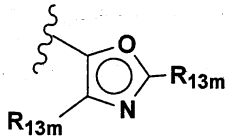
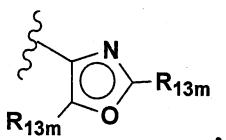
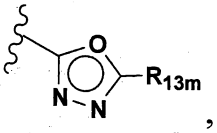
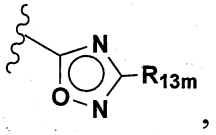
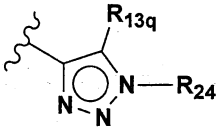
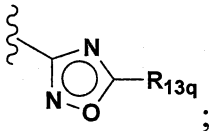
Z là H, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, có từ 4 đến 12 cạnh heteroxyclyl hoặc $-NR_{11}R_{12}$;

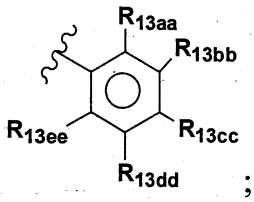
A là $-(CH_2)_m-R_2$;

m bằng 0 đến 3;

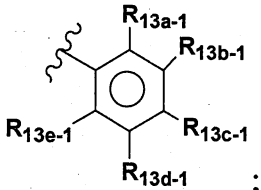
n bằng 1 tới 3;

R_1 là F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{3-10} xycloalkyl, trong đó alkenyl và xycloalkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13}; hoặc

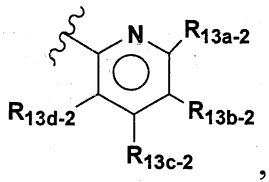
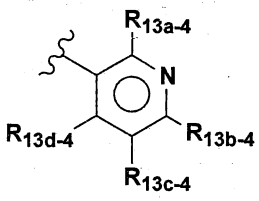
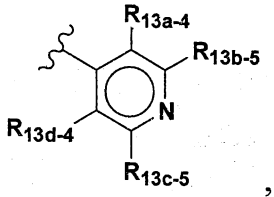
R_1 được chọn từ nhóm bao gồm:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , hoặc  ; hoặc

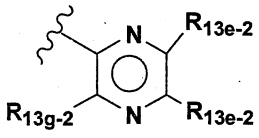
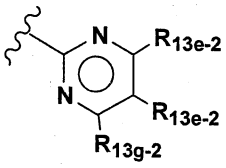
R_1 là  ;

R_2 là xyclopropyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13}; hoặc C_{4-10} xycloalkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13bb}; hoặc

R_2 là  ; hoặc

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm:

 ,  ,  ,

 , hoặc  ;

R_{11} và R_{12}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ H, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh và heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; hoặc

R_{11} và R_{12} cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroxyclyl này có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13} và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc -

$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; với điều kiện khi R_{13} là alkyl được thế bằng một R_{14a}, thì R_{14a} không là –OH;

R_{13a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13aa}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, hoặc $–CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được

thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13bb}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12

cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-5}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{26}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13cc}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -

$NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 6 đến 12 cạnh, có từ 6 đến 12 cạnh heteroxyclyl, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-5}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13dd}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12

cạnh, -CN, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$ hoặc $-CO_2R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13e}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc -

$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13ee}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13e-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13e-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và

heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13f}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13g}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13g-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13h}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13hh}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13m}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ được thế

bằng 0-3 R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, F, Cl, Br, I, -CN, $-CO_2R_{26}$, $-CO_2NR_{24}R_{24}$, $-OCF_3$, $-OR_{25}$, $-CONR_{24}R_{24}$, $-SO_2R_{24}$, $-NR_{24}R_{24}$ hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-CO_2R_{25}$, $-OCF_3$, $-OR_{25}$, $-CONR_{25}R_{25}$, $-NR_{25}R_{25}$ hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{25}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; và

R_{26}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của chúng, có công thức I, trong đó:

X là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, $-CO_2R_{11}$ hoặc $-NR_{11}R_{12}$;

Y là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, $-CO_2R_{11}$ hoặc $-NR_{11}R_{12}$;

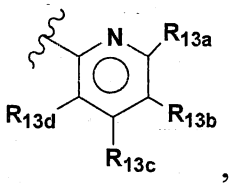
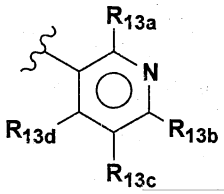
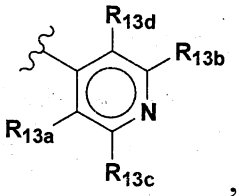
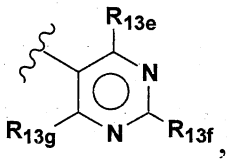
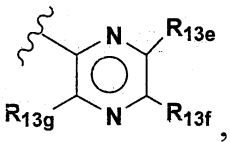
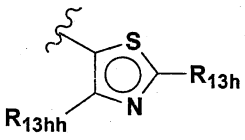
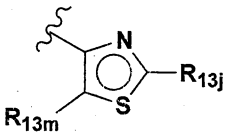
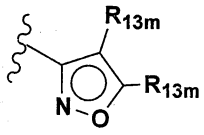
Z là H, Cl, Br, I, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, có từ 4 đến 12 cạnh heteroxyclyl hoặc $-NR_{11}R_{12}$;

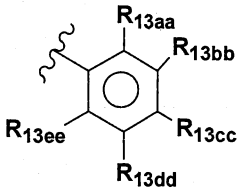
A là $-(CH_2)_m-R_2$;

m bằng 0 đến 3;

n bằng 1 tới 3;

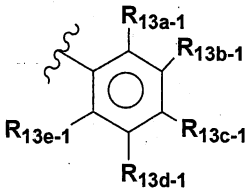
R_1 is Cl, C_{2-12} alkenyl, C_{3-10} xycloalkyl, trong đó alkenyl và xycloalkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13}; hoặc

R_1 được chọn từ nhóm bao gồm:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  hoặc  ; hoặc



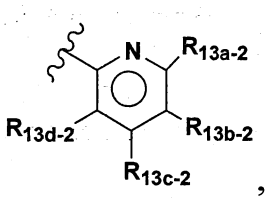
R_1 là ;

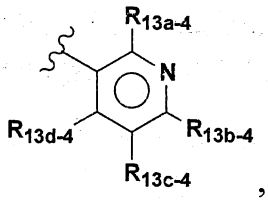
R_2 là xyclopropyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13}; hoặc

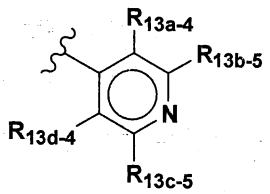


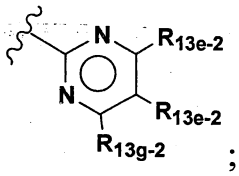
R_2 là ; hoặc

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm:



,


,


hoặc


;

R_{11} và R_{12}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ H, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh và heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; với điều kiện khi R_{13} là alkyl được thế bằng một R_{14a}, thì R_{14a} không là –OH;

R_{13a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này

được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13aa}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, hoặc –$CONR_{14}OR_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13bb}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12

cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-5}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -

$NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{26}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13cc}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 6 đến 12 cạnh, có từ 6 đến 12 cạnh heteroxyclyl, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-5}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -

CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13dd}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$ hoặc $-CO_2R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -

$NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-4}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13e}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13ee}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và

heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13e-1}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{2-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13e-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13f}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13g}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13g-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{2-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ được thế bằng 0-3 R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, F, Cl, Br, I, -CN, $-CO_2R_{26}$, $-CO_2NR_{24}R_{24}$, $-OCF_3$, $-OR_{25}$, $-CONR_{24}R_{24}$, $-SO_2R_{24}$, $-NR_{24}R_{24}$ hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

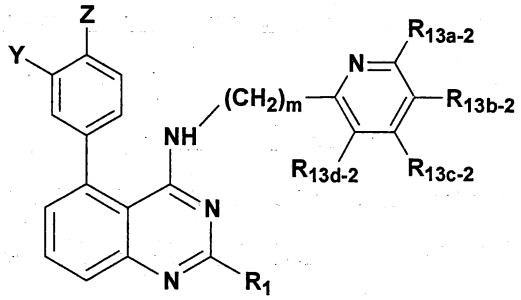
R_{24}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -CO_2R_{25}, -OCF_3, -OR_{25}, -$CONR_{25}R_{25}$, -$NR_{25}R_{25}$ hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{25}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; và

R_{26}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O.

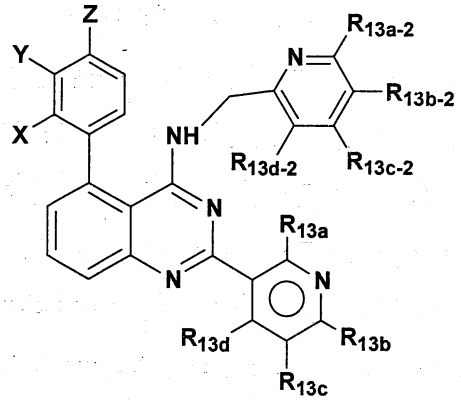
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của chúng, có công thức I, trong đó các hợp chất này là các hợp chất có công thức Ia:



(Ia).

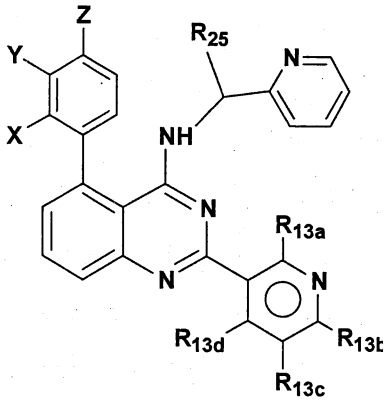
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của

chúng, có công thức I, trong đó các hợp chất này là các hợp chất có công thức Ib hoặc Ic:



Ib

hoặc



Ic

trong đó:

X là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, $-CO_2R_{11}$ hoặc $-NR_{11}R_{12}$;

Y là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, $-CO_2R_{11}$ hoặc $-NR_{11}R_{12}$;

Z là H, Cl, Br, I, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, có từ 4 đến 12 cạnh heteroxyclyl hoặc $-NR_{11}R_{12}$;

R_{11} và R_{12}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ H, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh và heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a} độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này

được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-2} độc lập là H, -OH, F, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b} độc lập là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$ hoặc $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-2} độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c} độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, hyđroxyC_{1-10} alkyl, xyanoC_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$(CH_2)_n$-$OCONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -CO_2R_{26}, -$NR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$ hoặc -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, trong đó xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-2} độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d} độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-2} độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -

$NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ được thế bằng 0-3 R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, F, Cl, Br, I, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_{26}$, $-OCONR_{24}R_{24}$, $-CO_2NR_{24}R_{24}$, $-OCF_3$, $-OR_{25}$, $-CONR_{24}R_{24}$, $-SO_2R_{24}$, $-NR_{24}R_{24}$ hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; hoặc

hai R_{24} cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành nhân vòng, trong đó nhân vòng này có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và tuỳ ý chứa 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-CO_2R_{25}$, $-OCF_3$, $-OR_{25}$, $-CONR_{25}R_{25}$, $-NR_{25}R_{25}$ hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử

cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{25}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hydro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; và

R_{26}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

với điều kiện X, Y, Z, R_{13a}, R_{13b}, R_{13d}, R_{13a-2}, R_{13b-2}, R_{13c-2} và R_{13d-2} is not all H khi R_{13c} is $-C(=O)N(C_2H_4OCH_3)_2$, $-SO_2N(C_2H_4OH)_2$.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của chúng, có công thức Ib.

Theo phương án tiếp theo khác, sáng chế đề xuất các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của chúng, có công thức Ib hoặc Ic, trong đó:

X là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, $-CO_2R_{11}$ hoặc $-NR_{11}R_{12}$;

Y là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, $-CO_2R_{11}$ hoặc $-NR_{11}R_{12}$;

Z là H, Cl, Br, I, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl hoặc $-NR_{11}R_{12}$;

R_{11} và R_{12}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ H, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh và heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a} độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m$-

SO_2R_{14}, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-2} độc lập là H, -OH, F, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b} độc lập là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, hoặc $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-2} độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và

heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c} độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, hyđroxyC_{1-10} alkyl, xyanoC_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -CO_2R_{26}, -$NR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$ hoặc -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, trong đó xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-2} độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -CO_2R_{14} hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d} độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -CO_2R_{14} hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-2} độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ được thế bằng 0-3 R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, F, Cl, Br, I, -CN, $-CO_2R_{26}$, $-CO_2NR_{24}R_{24}$, $-OCF_3$, $-OR_{25}$, $-CONR_{24}R_{24}$, $-SO_2R_{24}$, $-NR_{24}R_{24}$ hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-CO_2R_{25}$, $-OCF_3$, $-OR_{25}$, $-CONR_{25}R_{25}$, $-NR_{25}R_{25}$ hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{25}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; và

R_{26}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của chúng, có công thức Ib hoặc Ic, trong đó:

X là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkoxy hoặc haloC_{1-10} alkyl;

Y là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkoxy hoặc haloC_{1-10} alkyl;

Z là H, Cl, Br, I, C_{1-10} alkoxy hoặc haloC_{1-10} alkyl;

R_{13a} độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -CO_2R_{14} hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-2} độc lập là H, -OH, F, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -CO_2R_{14} hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b} độc lập là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -CO_2R_{14}, -$NR_{14}R_{14}$, hoặc -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-2} độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -CO_2R_{14} hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c} độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, hydroxyC_{1-10} alkyl, xyanoC_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$ hoặc -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, trong đó xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-2} độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -CO_2R_{14} hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các

nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d} độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -CO_2R_{14} hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-2} độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -CO_2R_{14} hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14} độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ được thế bằng 0-3 R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14a} độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, F, Cl, Br, I, -CN, -CO_2R_{26}, -$CO_2NR_{24}R_{24}$, -OCF_3, -OR_{25}, -SO_2R_{24}, -$NR_{24}R_{24}$ hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24} độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và

heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24a} độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -CO_2R_{25}, -OCF_3, -OR_{25}, -$CONR_{25}R_{25}$, -$NR_{25}R_{25}$ hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{25} độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; và

R_{26} độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của chúng, có công thức Ib hoặc Ic, trong đó:

X là H, F, Cl, Br, I, hoặc C_{1-10} alkoxy;

Y là H, F, Cl, Br, I, hoặc C_{1-10} alkoxy;

Z là H, Cl, Br, I, C_{1-10} alkoxy hoặc haloC_{1-10} alkyl;

R_{13a} độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$CONR_{14}R_{14}$, -CO_2R_{14} hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-2} độc lập là H, -OH, F, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -$CONR_{14}R_{14}$, -CO_2R_{14} hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và

heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b} độc lập là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, hoặc $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-2} độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c} độc lập là H, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, hyđroxyC_{1-10} alkyl, xyanoC_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$ hoặc $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, trong đó xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-2} độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và

heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d} độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$CONR_{14}R_{14}$, -CO_2R_{14} hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-2} độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$CONR_{14}R_{14}$, -CO_2R_{14} hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14} độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ được thế bằng 0-3 R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14a} độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, F, Cl, Br, I, -CN, -CO_2R_{26}, -$CO_2NR_{24}R_{24}$, -OCF_3, -OR_{25}, -SO_2R_{24}, -$NR_{24}R_{24}$ hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -CO_2R_{25}, -OCF_3, -OR_{25}, -$CONR_{25}R_{25}$, -$NR_{25}R_{25}$ hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{25}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; và

R_{26}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O.

Theo phương án tiếp theo khác, các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của chúng, có công thức Ib hoặc Ic, sáng chế đề xuất trong đó:

X là H, F, Cl, Br, I hoặc C_{1-10} alkoxy;

Y là H, F, Cl, Br, I hoặc C_{1-10} alkoxy;

Z là H, Cl, Br, I hoặc C_{1-10} alkoxy;

R_{13a} độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, có từ 4 đến 12 cạnh heteroaryl-C_{1-10} alkyl hoặc -CN, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-2} độc lập là H, -OH, F, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, có từ 4 đến 12 cạnh heteroxyclyl hoặc a heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các

nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b} độc lập là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, hoặc -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-2} độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, có từ 4 đến 12 cạnh heteroxyclyl hoặc a heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c} độc lập là H, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, hyđroxyC_{1-10} alkyl, xyanoC_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$ hoặc -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, trong đó xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl và heteroaryl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-2} độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -CO_2R_{14} hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d} độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl

có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-2} độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, có từ 4 đến 12 cạnh heteroaryl-C_{1-10} alkyl hoặc -CN trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ được thế bằng 0-3 R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, F, Cl, Br, I, -CN, -CO_2R_{26}, -$CO_2NR_{24}R_{24}$, -OCF_3, -OR_{25}, -SO_2R_{24}, -$NR_{24}R_{24}$ hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -CO_2R_{25}, -OCF_3, -OR_{25}, -$CONR_{25}R_{25}$, -$NR_{25}R_{25}$ hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử

cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{25}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; và

R_{26}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của chúng, có công thức Ib hoặc Ic, trong đó:

X là H hoặc C_{1-10} alkoxy;

Y là H hoặc C_{1-10} alkoxy;

Z là H hoặc C_{1-10} alkoxy;

R_{13a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H hoặc -CN;

R_{13a-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, F, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl hoặc C_{3-10} xycloalkyl, trong đó alkyl, xycloalkyl và alkoxy có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a};

R_{13b}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, C_{1-10} alkoxy, -CN, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, hoặc $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$;

R_{13b-2}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H hoặc F;

R_{13c}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$ hoặc $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, trong đó xycloalkyl, alkenyl, alkoxy và heteroaryl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-2}, R_{13d}, và R_{13d-2} là H;

R_{14}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ được thế bằng 0-3 R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, F, Cl, Br, I, -CN, $-CO_2R_{26}$, $-CO_2NR_{24}R_{24}$, $-OCF_3$, $-OR_{25}$, $-SO_2R_{24}$, $-NR_{24}R_{24}$ hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-CO_2R_{25}$, $-OCF_3$, $-OR_{25}$, $-CONR_{25}R_{25}$, $-NR_{25}R_{25}$ hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{25}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; và

R_{26}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc các muối của chúng, có công thức Ib hoặc Ic, trong đó:

X, Y, Z, R_{13a}, R_{13a-2}, R_{13b-2}, R_{13c-2}, R_{13d} và R_{13d-2} là H;

R_{13b}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, C_{1-10} alkoxy, hoặc $-NR_{14}R_{14}$;

R_{13c}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó xycloalkyl, và heteroaryl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ được thế bằng 0-3 R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, F, Cl, Br, I, -CN, $-CO_2R_{26}$, $-CO_2NR_{24}R_{24}$, $-OCF_3$, $-OR_{25}$, $-SO_2R_{24}$, $-NR_{24}R_{24}$ hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-CO_2R_{25}$, $-OCF_3$, $-OR_{25}$, $-CONR_{25}R_{25}$, $-NR_{25}R_{25}$ hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{25}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; và

R_{26}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O.

Theo phương án khác, các hợp chất, các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, hoặc muối của chúng, theo sáng chế được chọn từ các hợp chất được lấy làm ví dụ trong các ví dụ thực hiện sáng chế, tốt hơn là, các ví dụ 7, 22, 29, 31, 32, 38, 40, 42, 46, 50, 97, 105, 107, 108, 110, 111, 130, 134 và 137 tốt hơn nữa là, các ví dụ 7, 32, và 101, thậm chí tốt hơn nữa là, các ví dụ 7 và 101.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa lượng có tác dụng điều trị của ít nhất một hợp chất có công thức I, Ia, Ib, và/hoặc Ic, tốt hơn là các hợp chất được lấy làm ví dụ trong các ví dụ thực hiện sáng chế, tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7, 22, 29, 31, 32, 38, 40, 42, 46, 50, 97, 105, 107, 108, 110, 111, 130, 134 và 137, tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7, 32, và 101, thậm chí còn tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7 và 101.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa lượng có tác dụng điều trị của ít nhất một hợp chất có công thức I, Ia, Ib, và/hoặc Ic, tốt hơn là các hợp chất được lấy làm ví dụ trong các ví dụ thực hiện sáng chế, tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7, 22, 29, 31, 32, 38, 40, 42, 46, 50, 97, 105, 107, 108, 110, 111, 130, 134 và 137, tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7, 32, và 101, thậm chí còn tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7 và 101, và ít nhất một chất điều trị khác, ví dụ, chất chống loạn nhịp tim, chất phong bế kênh canxi, chất chống kết tụ tiểu cầu, chống tăng huyết áp các tác nhân, chống tạo huyết khối/chất chống làm tan huyết khối, chất chống đông, chất ức chế HMG-CoA reductaza, chất điều trị bệnh đái tháo đường, chất giả hormon tuyến giáp, chất đối kháng thụ thể khoáng-corticoit, và thuốc trợ tim glycosit.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa lượng có tác dụng điều trị của ít nhất một hợp chất có công thức I, Ia, Ib, và/hoặc Ic, tốt hơn là các hợp chất được lấy làm ví dụ trong các ví dụ thực hiện sáng chế, tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7, 22, 29, 31, 32, 38, 40, 42, 46, 50, 97, 105, 107, 108, 110, 111, 130, 134 và 137, tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7, 32, và 101, thậm chí còn tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7 và 101, và ít nhất một chất điều trị khác, ví dụ, sotalol, dofetilide, diltiazem, verapamil, clopidogrel, cangrelor, ticlopidine, CS-747, ifetroban, aspirin, chất phong bế beta-adrenergic, chất ức chế ACE, chất đối kháng A II, chất đối kháng ET, chất đối kháng kép ET/A II, chất ức chế vasopepsiđaza, tPA, tPA tái tổ hợp, TNK, nPA, chất ức chếyếu tố VIIa, chất ức chế yếu tố Xa, chất ức chế yếu tố XIa, chất ức chế tạo huyết khối, warfarin, heparin, pravastatin, lovastatin, atorvastatin, simvastatin, NK-104, ZD-4522, biguanua, hỗn hợp biguanua/glyburide, spironolacton, eplerinon, đigitalis và ouabain.

Theo phương án tiếp theo khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa lượng có tác dụng điều trị của ít nhất một hợp chất có công thức I, Ia, Ib, và/hoặc Ic, tốt hơn là các hợp chất được lấy làm ví dụ trong các ví dụ thực hiện sáng chế, tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7, 22, 29, 31, 32, 38, 40, 42, 46, 50, 97, 105, 107, 108, 110, 111, 130, 134 và 137, tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7, 32, và 101, thậm chí còn tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7 và 101, và ít nhất một chất điều trị khác, ví dụ, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril, omapatrilat, gemopatrilat, và razaxaban.

Sáng chế cũng mô tả các phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa chứng loạn nhịp tim bao gồm bước cho người bệnh cần điều trị dùng lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất có công thức I, Ia, Ib, và/hoặc Ic, tốt hơn là các hợp chất được lấy làm ví dụ trong các ví dụ thực hiện sáng chế, tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7, 22, 29, 31, 32, 38, 40, 42, 46, 50, 97, 105, 107, 108, 110, 111, 130, 134 và 137, tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7, 32, và 101, thậm chí còn tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7 và 101.

Sáng chế cũng mô tả các phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa chứng loạn nhịp tim trên thất, ví dụ, rung tâm nhĩ và cuồng nhĩ, bao gồm bước cho người bệnh cần điều trị dùng lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất có công thức I, Ia, Ib, và/hoặc Ic, tốt hơn là các hợp chất được lấy làm ví dụ trong các ví dụ thực hiện sáng chế, tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7, 22, 29, 31, 32, 38, 40, 42, 46, 50, 97,

105, 107, 108, 110, 111, 130, 134 và 137, tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7, 32, và 101, thậm chí còn tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7 và 101.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp kiểm soát nhịp tim bao gồm bước cho người bệnh cần điều trị dùng lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất có công thức I, Ia, Ib, và/hoặc Ic, tốt hơn là các hợp chất được lấy làm ví dụ trong các ví dụ thực hiện sáng chế, tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7, 22, 29, 31, 32, 38, 40, 42, 46, 50, 97, 105, 107, 108, 110, 111, 130, 134 và 137, tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7, 32, và 101, thậm chí còn tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7 và 101.

Sáng chế cũng mô tả các phương pháp điều trị các bệnh liên quan đến I_{Kur}, ví dụ, các rối loạn dạ dày-ruột, như viêm thực quản do trào ngược và rối loạn nhu động; các bệnh viêm và/hoặc miễn dịch, như bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính; bệnh đái tháo đường; các rối loạn nhận thức; bệnh đau nửa đầu; bệnh động kinh; và bệnh tăng huyết áp, bao gồm bước cho người bệnh cần điều trị dùng lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất có công thức I, Ia, Ib, và/hoặc Ic, tốt hơn là các hợp chất được lấy làm ví dụ trong các ví dụ thực hiện sáng chế, tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7, 22, 29, 31, 32, 38, 40, 42, 46, 50, 97, 105, 107, 108, 110, 111, 130, 134 và 137, tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7, 32, và 101, thậm chí còn tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7 và 101.

Sáng chế có thể được thể hiện theo các phương án cụ thể khác mà không nằm ngoài tinh thần hoặc phạm vi chủ yếu của sáng chế. Sáng chế cũng bao gồm tất cả các kết hợp của các khía cạnh khác nhau của sáng chế được nêu trong bản mô tả này. Cần hiểu rằng bất kỳ và tất cả các phương án theo sáng chế có thể được kết hợp với phương án bất kỳ khác để mô tả các phương án bổ sung của sáng chế. Ngoài ra, các yếu tố bất kỳ của một phương án có thể được kết hợp với bất kỳ và tất cả các yếu tố khác từ các phương án bất kỳ để mô tả các phương án bổ sung.

Phương pháp tổng hợp

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo một số cách đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ này. Các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp đã được mô tả dưới đây, cùng với các phương pháp tổng hợp đã biết trong lĩnh vực tổng hợp hóa học hữu cơ, hoặc bằng các phương pháp cải biến của chúng như được đánh giá bởi các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các phương pháp được ưu tiên

bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các phương pháp đã được mô tả dưới đây. Các phản ứng được thực hiện trong dung môi hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp đối với các chất phản ứng và các chất được sử dụng và thích hợp đối với các bước chuyển hóa được thực hiện. Các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ sẽ hiểu được rằng nhóm chức có mặt trong phân tử cần phải phù hợp với các bước chuyển hóa được đề xuất. Điều này đôi khi cần đến sự thay đổi về trình tự của các bước tổng hợp hoặc việc lựa chọn một sơ đồ quy trình cụ thể để thu được hợp chất mong muốn theo sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phản ứng và các kỹ thuật đã được mô tả trong bản mô tả này. Ngoài ra, trong phần mô tả các phương pháp tổng hợp được mô tả dưới đây, cần phải hiểu rằng tất cả các điều kiện phản ứng dự định, bao gồm việc lựa chọn dung môi, môi trường phản ứng, nhiệt độ phản ứng, thời gian thử nghiệm và các phương pháp xử lý được chọn là các điều kiện chuẩn đối với phản ứng đó, cần phải dễ hiểu đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Sự giới hạn ở các phần tử thế tương hợp với các điều kiện phản ứng sẽ dễ dàng hiểu được đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và các phương pháp khác sau đó phải được sử dụng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các quy trình được lấy làm ví dụ đã được mô tả trong các sơ đồ và ví dụ thực hiện sáng chế sau, cũng như các phương pháp đã được công bố thích hợp được sử dụng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các chất phản ứng và các phương pháp được lấy làm ví dụ đối với các phản ứng này được thể hiện ở dưới đây và trong ví dụ thực hiện sáng chế. Việc bảo vệ và khử bảo vệ đối với các nhóm chức trong các quy trình sau có thể được tiến hành bằng các phương pháp nói chung đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (xem ví dụ, Greene, T.W. et al., Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., Wiley (1999). General methods of organic synthesis and functional group transformations are found in: Trost, B.M. et al., eds., Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry, Pergamon Press, New York, NY (1991); March, J., Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 4th Ed., Wiley & Sons, New York, NY (1992); Katritzky, A.R. et al., eds., Comprehensive Organic Functional Groups Transformations, 1st Ed., Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (1995); Larock, R.C.,

Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, NY (1989); và các tài liệu viện dẫn trong đó.

Các dung môi, nhiệt độ, áp suất, và các điều kiện phản ứng khác có thể được người có hiểu biết trung bình trung bình trong lĩnh vực này chọn một cách dễ dàng. Nguyên liệu là có bán trên thị trường hoặc có thể được người có hiểu biết trung bình trung bình trong lĩnh vực này điều chế một cách dễ dàng bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết. Đối với tất cả các sơ đồ và các hợp chất đã được mô tả dưới đây Y, Z, A, R_1 và R_{24} là như đã được mô tả đối với hợp chất có công thức (I).

Dưới đây là các định nghĩa về các ký hiệu được sử dụng trong các sơ đồ từ 1 tới 3 và các ví dụ thực hiện sáng chế:

Me = Metyl

Et = Etyl

Pr = Propyl

i-Pr = Isopropyl

Bu = Butyl

i-Bu = Isobutyl

t-Bu = tert-butyl

Ph = Phenyl

Bn = Benzyl

Boc = tert-butyloxycacbonyl

AcOH hoặc HOAc = axit axetic

$AlCl_3$ = nhôm clorua

CH_2Cl_2 = điclometan

CH_3CN hoặc CAN = Axetonitril

$CDCl_3$ = đeutero-clorofom

$CHCl_3$ = Clorofom

mCPBA hoặc m-CPBA = axit meta-cloperbenzoic

Cs_2CO_3 = xesi cacbonat

DCM = điclometan

DEA = đietylamin

DIC = điisopropylcarbođiimit

dil = loãng

DIPEA hoặc bazơ Hunig = Điisopropyletylamin

DME = 1,2-đimethyoxyetan

DMF = đimetylformamit

DMSO = đimetyl sulfoxit

cADN = ADN bổ trợ

EDC = N-(3-đimetylaminopropyl)-N′-etylcarbođiimit

EDTA = axit etylenđiamintetraaxetic

Et_3N hoặc TEA = Trietylamin

EtOAc = etyl axetat

Et_2O = đietyl ete

EtOH = Etanol

eq = đương lượng

HCl = axit clohyđric

HOBt = 1-hyđroxybenzotriazol

HAUT = (2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat)

H_2SO_4 = axit sulfuric

K_2CO_3 = kali cacbonat

KOAc = kali axetat

K_3PO_4 = kali phosphat

LG = nhóm rời chuyển

LiOH = lithi hyđroxit

MeOH = Metanol

phút = phút

$MgSO_4$ = magie sulfat

MsOH hoặc MSA = axit metylsulfonic

NaCl = natri clorua

NaH = natri hyđrua

$NaHCO_3$ = natri bicacbonat

Na_2CO_3 = natri cacbonat

NaOH = natri hyđroxit

Na_2SO_3 = natri sulfit

Na_2SO_4 = natri sulfat

NH_3 = Amoniac

NH_4Cl = amoni clorua

NH_4OH = amoni hyđroxit

$Pd(OAc)_2$ = paladi(II) axetat

Pd/C = paladi on cacbon

$Pd(dppf)Cl_2$ = [1,1′-bis(điphenylphosphino)-feroxen]điclopaladi(II)

Ph_3PCl_2 = triphenylphosphin điclorua

$Pd(TRIPHENYLPHOSPHIN)_2Cl_2$ = Bis(triphenylphosphin)paladi(II)clorua

PG = nhóm bảo vệ

$POCl_3$ = phospho oxyclorua

i-PrOH hoặc IPA = Isopropanol

PS = Polystyren

PyBOP = (benzotriazol-1-yloxy)tripyroliđinophosphonium hexaflophosphat

PyBrop = Brom-tris-pyroliđino phosphoniumhexaflophosphat

SiO_2 = silic oxit

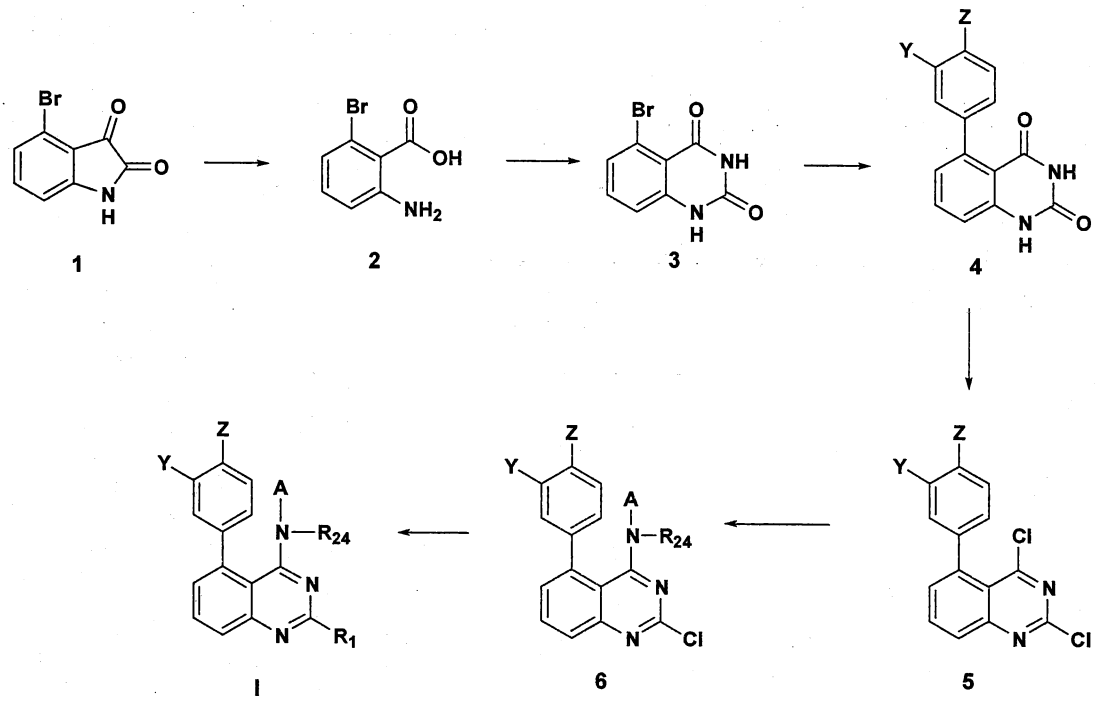
$SnCl_2$ = thiếc(II) clorua

TFA = axit trifloaxetic

THF = Tetrahyđrofuran

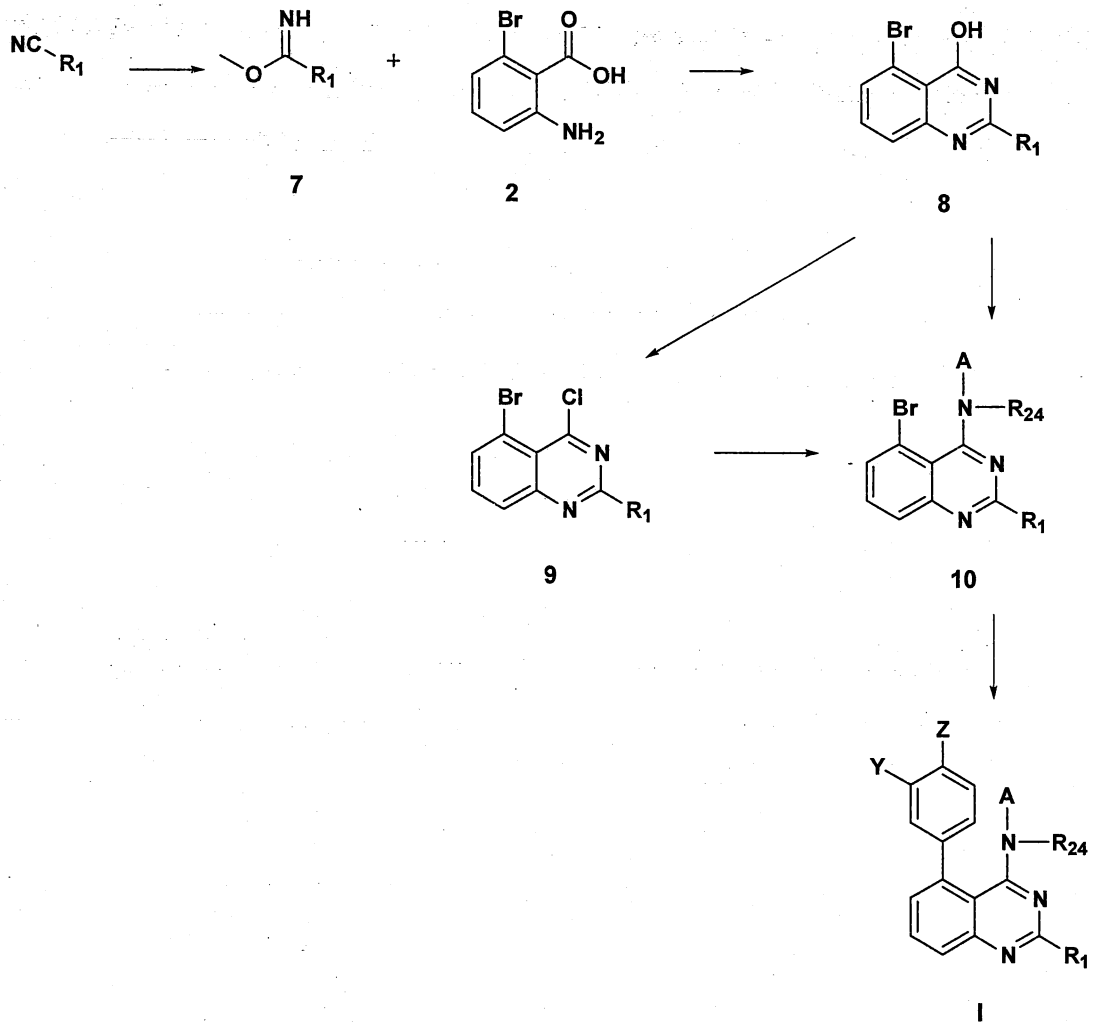
TOSMIC = Toluensulfonylmetyl isoxyanua

Sơ đồ 1



Các hợp chất có công thức I có thể được tổng hợp theo Sơ đồ 1. Hợp chất 4-brominđolin-2,3-đion có bán trên thị trường có thể được thủy phân thành 2-amino-6-brombenzamit, tiếp đó là sự ngưng tụ với natri isoxyanat để tạo ra 5-bromquinazolin-2,4(1H,3H)-đion. Quy trình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phản ứng liên hợp chéo qua trung gian paladi giữa axit 5-bromquinazolin-2,4(1H,3H)-đion và aryl boric hoặc este để tạo ra hợp chất trung gian quinazolin-2,4(1H, 3H)-đion được thế ở vị trí 5. Việc chuyển hóa thành điclo quinazolin tương ứng và thế sau đó ở vị trí 4, tiếp đó là phản ứng liên hợp chéo qua trung gian kim loại chuyển tiếp hoặc thế C_2 clorua làm tạo ra các hợp chất I như đã được mô tả.

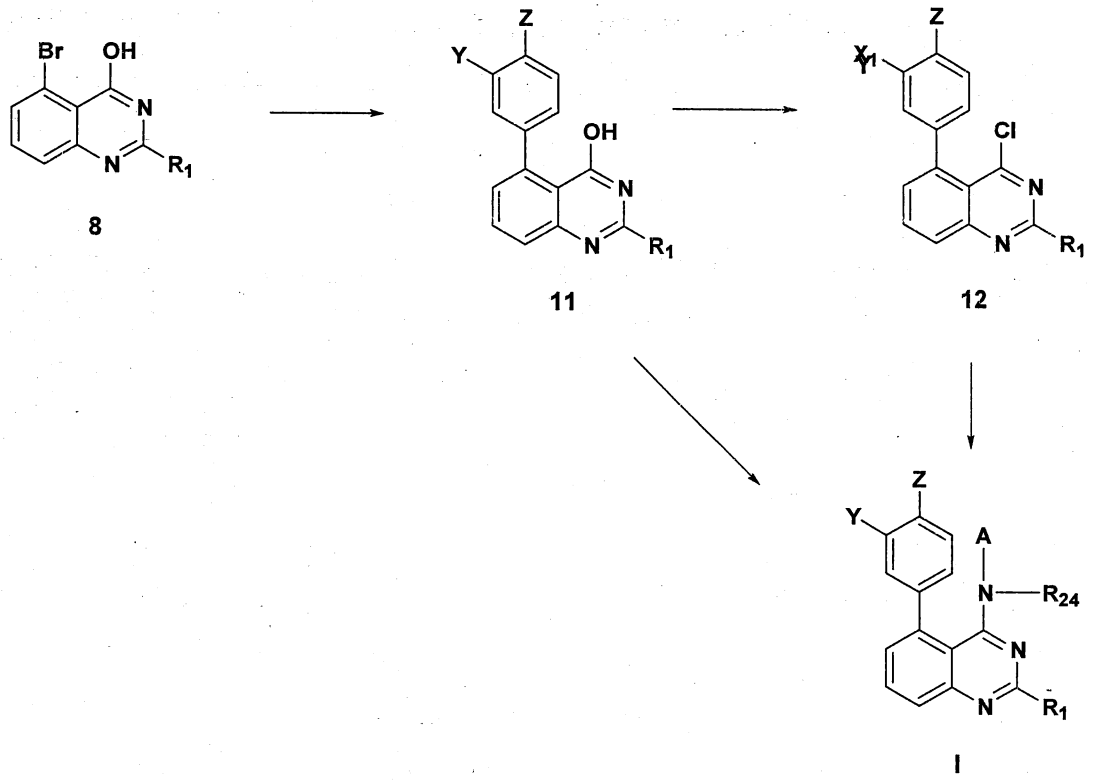
Sơ đồ 2



Theo cách khác, các hợp chất có công thức I cũng có thể được tổng hợp theo Sơ đồ 2. Tạo ra metyl-carbimiđat từ nitril tương ứng và sau đó ngưng tụ với 2-amino-6-brombenzamit để tạo ra các hợp chất có công thức 8. Sau đó chuyển hóa hợp chất có công thức 8 thành hợp chất trung gian 4-cloquinazolin 9 và thế clorua để

tạo ra 5-bromquinazolin 10. Các hợp chất có công thức 10 có thể thu được một cách trực tiếp từ 8 bằng cách sử dụng các chất phản ứng liên hợp, ví dụ nhưng không chỉ giới hạn ở, PyBOP trong dung môi thích hợp. Quy trình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở phản ứng liên hợp chéo qua trung gian paladi giữa quinazolin 10 và axit aryl boric thích hợp hoặc este để thu được các hợp chất có công thức I.

Sơ đồ 3



Theo cách khác, các hợp chất có công thức I cũng có thể được tổng hợp theo Sơ đồ 3. Các hợp chất có công thức 8 có thể được cho trải qua các điều kiện phản ứng liên hợp chéo, ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, phản ứng liên hợp chéo qua trung gian paladi đối với các axit aryl boric hoặc các este, tiếp đó là chuyển hóa thành hợp chất trung gian quinazolin 12 và thế nhóm C_4 clo để thu được các hợp chất có công thức I.

Cần phải hiểu rằng các sơ đồ trên chỉ minh họa một số phương pháp tổng hợp chung để điều chế các hợp chất theo sáng chế. Chi tiết thử nghiệm đối với việc tổng hợp các hợp chất cụ thể của các ví dụ khác nhau theo sáng chế sẽ được mô tả thêm trong các ví dụ thực hiện sáng chế được nêu dưới đây. Việc tiến hành đối với các nhóm chức bổ sung của các hợp chất thu được trong các sơ đồ trên bằng cách sử

dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ tạo ra các hợp chất bổ sung theo sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau được dùng để minh hoạ sáng chế, nhưng không chỉ giới hạn ở, một số phương án được ưu của sáng chế và không nhằm làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Trừ khi có quy định cụ thể, các chữ viết tắt và ký hiệu hoá học có các nghĩa thông thường của chúng. Trừ khi có quy định cụ thể, các hợp chất được nêu trong bản mô tả này được điều chế, được phân lập và được xác định đặc điểm bằng cách sử dụng các sơ đồ và các phương pháp khác đã được bộc lộ trong bản mô tả này hoặc có thể được điều chế bằng cách sử dụng chúng.

Các phương pháp chung

Trừ khi có quy định cụ thể, các phương pháp sau được sử dụng trong các ví dụ thực hiện sáng chế.

Các phương pháp phân tích HPLC và HPLC/MS được sử dụng trong việc xác định đặc điểm của các hợp chất trong các ví dụ là các phương pháp sau:

Phương pháp phân tích HPLC đảo pha/MS được thực hiện trên hệ Shimadzu LC10AS được liên hợp với quang phổ kế khối lượng Waters ZMD (các phương pháp A-C, E và F) hoặc hệ Waters AQUITY® được liên hợp với quang phổ kế khối lượng Waters MICROMASS® ZQ (phương pháp D). LC phân tích không đối xứng được thực hiện thiết bị Berger Analytical SFC (phương pháp G).

Phương pháp A:

Gradien tuyến tính nằm trong khoảng từ 0 đến 100% B trong thời gian 2 phút, với 3 phút giữ ở 100% B;

Hiển thị UV ở bước sóng 220 nm;

Cột: PHENOMENEX® Luna C18 4,6 x 30 mm;

Tốc độ chảy: 5 mL/phút;

Dung môi A: 0,1% axit trifloaxetic, 90% nước, 10% axetonitril;

Dung môi B: 0,1% axit trifloaxetic, 90% axetonitril, 10% nước.

Phương pháp B:

Građien tuyến tính nằm trong khoảng từ 0 đến 100% B trong thời gian 10 phút, với 5 phút giữ ở 100% B;

Hiển thị UV ở bước sóng 220 nm;

Cột: Xbridge phenyl 4,6 x 150 mm;

Tốc độ chảy: 1 mL/phút;

Dung môi A: 0,1% axit trifloaxetic, 90% nước, 10% axetonitril;

Dung môi B: 0,1% axit trifloaxetic, 90% axetonitril, 10% nước.

Phương pháp C:

Građien tuyến tính nằm trong khoảng từ 0 đến 100% B trong thời gian 4 phút, với 1 phút giữ ở 100% B;

Hiển thị UV ở bước sóng 220 nm;

Cột: PHENOMENEX® Luna C18 4,6 x 50 mm;

Tốc độ chảy: 4 mL/phút;

Dung môi A: 10mM amoni axetat, 90% nước, 10% metanol;

Dung môi B: 10mM amoni axetat, 90% metanol, 10% nước.

Phương pháp D:

Građien tuyến tính nằm trong khoảng từ 2 đến 98% B trong thời gian 1 phút, với thời gian giữ 0,5 phút ở 98% B;

Hiển thị UV ở bước sóng 220 nm;

Cột: Waters BEH C18 2,1 x 50 mm;

Tốc độ chảy: 0,8 mL/phút;

Dung môi A: 0,05% TFA, 100% nước;

Dung môi B: 0,05% TFA, 100% ACN.

Phương pháp E:

Građien tuyến tính nằm trong khoảng từ 0 đến 100% B trong thời gian 4 phút, với 1 phút thời gian giữ ở 100% B;

Hiển thị UV ở bước sóng 220 nm;

Cột: Ascentis Express 4,6 x 50 C18 ở nhiệt độ 45°C;

Tốc độ chảy: 4 mL/phút;

Dung môi A: 10 mM amoni axetat, 5% ACN, 95% nước;

Dung môi B: 10 mM amoni axetat, 95% ACN, 5% nước.

Phương pháp F:

Građien tuyến tính nằm trong khoảng từ 0 đến 100% B trong thời gian 8 phút, với 1 phút giữ ở 100% B;

Hiển thị UV ở bước sóng 220 nm;

Cột: PHENOMENEX® Luna C18 4,6 x 75 mm;

Tốc độ chảy: 2,5 mL/phút;

Dung môi A: 10mM amoni axetat, 90% nước, 10% metanol;

Dung môi B: 10mM amoni axetat, 90% metanol, 10% nước.

Phương pháp G:

Chế độ đồng hành 80/20 CO_2/MeOH chứa 0,1% DEA;

Hiển thị UV ở bước sóng 220 nm;

Cột: CHIRALPAK® AC, 250 x 4,6 mm, 10 uM;

Tốc độ chảy: 3,0 mL/phút.

Các phương pháp HPLC điều chế được sử dụng trong việc tinh chế các hợp chất của các ví dụ là các phương pháp sau:

Phương pháp H:

Građien tuyến tính nằm trong khoảng từ 0 đến 100% B trong thời gian 10 phút, với 5 phút thời gian giữ ở 100% B;

Bơm đôi Shimadzu LC-8A;

Quang phổ kế khối lượng Waters ZQ sử dụng phần mềm Waters Masslynx 4,0 SP4 MS;

Hiển thị UV ở bước sóng 220 nm;

Cột: Waters SunFire 19 x 100 mm 5 um C18;

Tốc độ chảy: 20 mL/phút;

Việc ghi nhận pic được kích hoạt bởi phổ khối;

Dung môi A: 0,1% TFA, 10% ACN, 90% nước;

Dung môi B: 0,1% TFA, 90% ACN, 10% nước.

Phương pháp I:

Građien tuyến tính nằm trong khoảng từ 20 đến 100% B trong thời gian 10 phút, với 5 phút thời gian giữ ở 100% B;

Bơm đôi Shimadzu LC-8A;

Bộ dò Shimadzu SPD-20A UV ;

Hiển thị UV ở bước sóng 220 nm;

Cột: PHENOMENEX® Luna AXIA 21,1 x 100 mm 5 um C18;

Tốc độ chảy: 20 mL/phút;

Việc ghi nhận pic được kích hoạt bởi hấp phụ UV;

Dung môi A: 0,1% TFA, 10% MeOH, 90% nước;

Dung môi B: 0,1% TFA, 90% MeOH, 10% nước.

Phương pháp J:

Građien tuyến tính nằm trong khoảng từ 20 đến 100% B trong thời gian 10 phút, với 2 phút thời gian giữ ở 100% B;

Bơm đôi Shimadzu LC-8A;

Bộ dò Shimadzu SPD-10A UV;

Hiển thị UV ở bước sóng 220 nm;

Cột: PHENOMENEX® Luna AXIA 21,1 x 100 mm 5 um C18;

Tốc độ chảy: 20 mL/phút;

Việc ghi nhận pic được kích hoạt bởi hấp phụ UV;

Dung môi A: 0,1% TFA, 10% ACN, 90% nước;

Dung môi B: 0,1% TFA, 90% ACN, 10% nước.

Phương pháp K:

Chế độ đồng hành 80/20 CO_2/CH_3OH chứa 0,1% DEA;

Berger Multigram II SFC Dụng cụ;

Hiển thị UV ở bước sóng 220 nm;

Cột: CHIRALPAK® AD-H 250 x 21 cm ID, 5 uM;

Tốc độ chảy: 65 mL/phút;

Việc ghi nhận pic được kích hoạt bởi hấp phụ UV.

Các phương pháp phân tích bổ sung HPLC và HPLC/MS được sử dụng trong trong việc xác định đặc điểm của các hợp chất trong các ví dụ là các phương pháp sau:

Phương pháp L:

Dung môi A-5% ACN, 95% nước, 10 mM NH_4OAc;

Dung môi B-95% ACN, 5% Nước, 10 mM NH_4OAc;

Tốc độ chảy: 4,0 mL/phút;

Cột: Ascentis Express C18 (4,6 X 50 cm) mm, 2,7um;

Thời gian (phút): 0-4,0 građien %B: 0-100.

Phương pháp M:

Građien tuyến tính nằm trong khoảng từ 0 đến 100% B trong thời gian 2 phút;

Hiển thị UV ở bước sóng 220 nm;

Cột: PHENOMENEX® Luna C18 4,6 x 30 mm;

Tốc độ chảy: 5 mL/phút;

Dung môi A: 0,1% axit trifloaxetic, 90% nước, 10% metanol;

Dung môi B: 0,1% axit trifloaxetic, 90% metanol, 10% nước.

Phương pháp N:

Građien tuyến tính nằm trong khoảng từ 0 đến 5% B trong thời gian 0,25 phút, sau đó từ 5 tới 100% B đến 2 phút với 0,5 phút giữ ở 100% B;

Hiển thị UV ở bước sóng 220 nm;

Cột: BEH C18 50 x 2,1 mm - 1,7 àm;

Tốc độ chảy: 0,6 mL/phút;

Dung môi A: 0,1% axit formic, 95% nước, 5% axetonitril;

Dung môi B: 0,1% axit formic, 95% axetonitril, 5% nước.

Phương pháp O:

Građien tuyến tính nằm trong khoảng từ 0 đến 100% B trong thời gian 2 phút;

Hiển thị UV ở bước sóng 220 nm;

Cột: CHROMOLITHđ SpeedROD C18 4,6 x 30 mm;

Tốc độ chảy: 5 mL/phút;

Dung môi A: 0,1% axit trifloaxetic, 90% nước, 10% metanol;

Dung môi B: 0,1% axit trifloaxetic, 90% metanol, 10% nước.

Phương pháp P:

Građien tuyến tính nằm trong khoảng từ 40 đến 95% B trong thời gian 3 phút với 3 phút giữ ở 95% B;

Hiển thị UV ở bước sóng 220 nm;

Cột: Atlantis dC18 C18 50 x 4,6 mm - 5 àm;

Tốc độ chảy: 1,5 mL/phút;

Dung môi A: 0,1% axit formic trong nước;

Dung môi B: axetonitril.

Phương pháp Q:

Građien tuyến tính nằm trong khoảng từ 0 đến 100% B trong thời gian 2 phút;

Hiển thị UV ở bước sóng 220 nm;

Cột: PHENOMENEX® Luna C18 4,6 x 30 mm;

Tốc độ chảy: 5 mL/phút;

Dung môi A: 10mM amoni axetat, 90% nước, 10% metanol;

Dung môi B: 10mM amoni axetat, 90% metanol, 10% nước.

Phương pháp R:

Građien tuyến tính nằm trong khoảng từ 30 đến 95% B trong thời gian 3 phút với 1 phút giữ ở 95% B;

Hiển thị UV ở bước sóng 220 nm;

Cột: Atlantis dC18 C18 50 x 4,6 mm - 5 àm;

Tốc độ chảy: 1 mL/phút;

Dung môi A: 10mM amoni axetat trong nước;

Dung môi B: axetonitril.

Phương pháp S:

Građien tuyến tính nằm trong khoảng từ 40 đến 95% B trong thời gian 3 phút với 1 phút giữ ở 95% B;

Hiển thị UV ở bước sóng 220 nm;

Cột: Atlantis dC18 C18 50 x 4,6 mm - 5 àm;

Tốc độ chảy: 1,5 mL/phút;

Dung môi A: 10mM amoni axetat trong nước;

Dung môi B: axetonitril.

Phương pháp T:

Građien tuyến tính nằm trong khoảng từ 0 đến 100% B trong thời gian 2 phút,

hệ Agilent 1200 được liên hợp với phần mềm DADetector using Agilent chemstation & using Chemstation B.04.01 (482), với nguồn ion hoá ESI ở chế độ dương.

Hiển thị UV ở bước sóng 220 nm;

Cột: Agilent Zorbax SB C18 4,6 x 50 mm 5 um

Chương trình građien: Thời gian (phút)/%B: 0/0,2/100,3/0.

Tốc độ chảy: 5,0 mL/phút;

Dung dịch đệm: 0,1% axit trifloaxetic trong nước.

Pha động A: Dung dịch đệm: Metanol :90:10

Pha động B: Dung dịch đệm: Metanol :10:90

Phương pháp U:

Građien tuyến tính nằm trong khoảng từ 0 đến 100% B trong thời gian 2 phút;

Hiển thị UV ở bước sóng 220 nm;

Cột: Chromolith SpeedROD C18 4,6 x 30 mm;

Tốc độ chảy: 5 mL/phút;

Dung môi A: 0,1% axit trifloaxetic, 90% nước, 10% metanol;

Dung môi B: 0,1% axit trifloaxetic, 90% metanol, 10% nước.

Phương pháp V:

Građien tuyến tính nằm trong khoảng từ 0 đến 100% B trong thời gian 1,5 phút, với 1,7 phút giữ ở 100% B;

Agilent 1200 series hệs được liên hợp với DABộ dò sử dụng Agilent chemstation & sử dụng Chemstation B.04,01 (482) phần mềm; with ESI ion hoá source in cả Positive & Negative mode.

hệ Agilent 1200 được liên hợp với phần mềm DADetector using Agilent chemstation & using Chemstation B.04.01 (482), với nguồn ion hoá ESI ở chế độ cả dương lẫn âm.

Hiển thị UV ở bước sóng 220 nm;

Cột: Waters Xbridge Phenyl 4,6 x 30 mm 3,5 um

Chương trình gradien: Thời gian (phút)/%B: 0/0,1,5/100,3,2/100,3,6/0,4,0/0

Tốc độ chảy: 1,8 mL/phút;

Dung dịch đệm: 10mM Amoni Format trong nước.

Pha động A: Dung dịch đệm: Axetonitril: 98:02

Pha động B: Dung dịch đệm: Axetonitril: 02:98

Phương pháp W:

Gradien tuyến tính nằm trong khoảng từ 0 đến 100% B trong thời gian 2,50 phút, với 0,5 phút giữ ở 100% B;

hệ Agilent 1200 được liên hợp với phần mềm DADetector using Agilent chemstation & using Chemstation B.04.01 (482), với nguồn ion hoá đa chế độ ở chế độ cả dương lẫn âm.

Hiển thị UV ở bước sóng 220 nm;

Cột: Merck Puroshpere @ Star RP-18 4 x 5 mm, 3u

Chương trình gradien: Thời gian (phút)/%B: 0/0,2,0/100,2,5/100,3,0/0,3,5/0

Tốc độ chảy: 2,5mL/phút;

Dung dịch đệm: 20mM Amoni Axetat trong nước.

Pha động A: Dung dịch đệm: Axetonitril: 90:10

Pha động B: Dung dịch đệm: Axetonitril: 10:90

Phương pháp X:

Gradien tuyến tính nằm trong khoảng từ 0 đến 100% B trong thời gian 2 phút;

Hiển thị UV ở bước sóng 220 nm;

Cột: Phenomenex Luna C18 4,6 x 30 mm;

Tốc độ chảy: 5 mL/phút;

Dung môi A: 10mM amoni axetat, 90% nước, 10% metanol;

Dung môi B: 10mM amoni axetat, 90% metanol, 10% nước.

Phương pháp Y:

HPLC/MS phân tích đảo pha được thực hiện trên hệ Agilent 1200 được liên hợp với DADetector, quang phổ kế khối lượng Ion-Trap 6330, 1200 ELSD (Agilent) bằng cách sử dụng phần mềm Agilent chemstation & Brooker 4.0 Build 234 ở chế độ cả dương lẫn âm.

Građien tuyến tính nằm trong khoảng từ 0 đến 100% B trong thời gian 1,2 phút, với 1,8 phút giữ ở 100% B;

hệ Agilent 1200 được liên hợp với DADetector

Hiển thị UV ở bước sóng 220 nm;

Cột: Ascentis Express C18 2,1 x 50 mm, 2,7u

Chương trình građien: Thời gian (phút)/%B: 0/0,1,2/100,3,0/100,3,4/0,4,0/0

Tốc độ chảy: 1,0mL/phút;

Dung dịch đệm: 10mM Amoni Format trong nước.

Pha động A: Dung dịch đệm: Axetonitril: 98:02

Pha động B: Dung dịch đệm: Axetonitril: 02:98

Phương pháp Z:

HPLC/MS phân tích đảo pha được thực hiện trên hệ Agilent 1200 được liên hợp với DADetector, quang phổ kế khối lượng Ion-Trap 6330, 1200 ELSD (Agilent) bằng cách sử dụng phần mềm Agilent chemstation & Brooker 4.0 Build 234 ở chế độ cả dương lẫn âm.

Građien tuyến tính nằm trong khoảng từ 0 đến 100% B trong thời gian 1,2 phút, với 1,8 phút giữ ở 100% B;

hệ Agilent 1200 được liên hợp với DADetector

Hiển thị UV ở bước sóng 220 nm;

Cột: Zorbax AQ C18 4,6 x 50 mm, 3,5u

Chương trình građien: Thời gian (phút)/%B: 0/2,1,5/20,4,0/95,4,5/2,6/2

Tốc độ chảy: 1,0mL/phút;

Dung dịch đệm: 0,1% axit formic trong nước.

Pha động A: 0,1% axit formic trong nước.

Pha động B: Axetonitril.

Phương pháp Z1:

Phương pháp info:

A: Nước:ACN (95:5); 10mM amoni axetat

B: Nước:ACN (5:95); 10mM amoni axetat

Dòng: 4 mL/phút

Nhiệt độ: 45°C

Cột: Ascentis Express C18 (50x4,6), 2,7ỡm

Thời gian (phút): 0---4

Phương pháp A1:

Građien tuyến tính nằm trong khoảng từ 10 đến 100% B trong thời gian 12 phút, với 3 phút giữ ở 100% B;

Chương trình građien: T/%B: 0/10, 12/100, 15/100, 18/10, 23/10

Hiển thị UV ở bước sóng 220 & 254 nm;

Waters Sunfire C18 (4,6 x 150 mm, 3,5u)

Tốc độ chảy: 1 mL/phút

Dung dịch đệm: 0,05% axit trifloaxetic trong nước, độ pH được điều chỉnh tới 2,5 bằng dung dịch amoniac loãng

Pha động A: Dung dịch đệm: Axetonitril: 95:05

Pha động B: Dung dịch đệm: Axetonitril: 05:95

Phương pháp A2:

Građien tuyến tính nằm trong khoảng từ 10 đến 100% B trong thời gian 12 phút, với 3 phút giữ ở 100% B;

Chương trình građien: T/%B: 0/10, 12/100, 15/100, 18/10, 23/10

Hiển thị UV ở bước sóng 220 & 254 nm;

Waters Xbridge Phenyl (4,6 x 150 mm, 3,5u)

Tốc độ chảy: 1 mL/phút

Dung dịch đệm: 0,05% axit trifloaxetic trong nước, độ pH được điều chỉnh tới 2,5 bằng dung dịch amoniac loãng

Pha động A: Dung dịch đệm: Axetonitril: 95:05

Pha động B: Dung dịch đệm: Axetonitril: 05:95

Phương pháp A3:

Građien tuyến tính nằm trong khoảng từ 10 đến 100% B trong thời gian 12 phút, với 8 phút giữ ở 100% B;

Chương trình građien: Thời gian (phút)/%B: 0/10, 12/100, 20/100, 23/10, 26/10

Hiển thị UV ở bước sóng 220 & 254 nm;

Waters Xbridge Phenyl (4,6 x 150 mm, 3,5u)

Tốc độ chảy: 1,0 mL/phút;

Pha động A: 10mM Amoni Bicacbonat trong nước, độ pH được điều chỉnh tới 9,5 bằng dung dịch amoniac loãng

Pha động B: Metanol

Phương pháp A4:

Građien tuyến tính nằm trong khoảng từ 0 đến 100% B trong thời gian 10 phút, với 5 phút giữ ở 100% B;

Hiển thị UV ở bước sóng 220 nm;

Cột: X-bridge phenyl 4,6 x 150 mm;

Tốc độ chảy: 1 mL/phút;

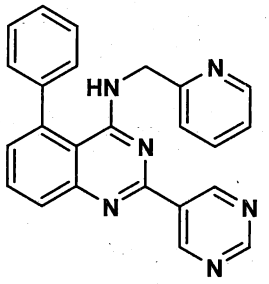
Dung môi A: 0,1% axit trifloaxetic, 90% nước, 10% axetonitril;

Dung môi B: 0,1% axit trifloaxetic, 90% axetonitril, 10% nước.

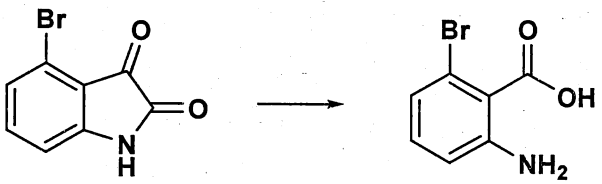
Phổ ^{1}H NMR thu được bằng các quang phổ kế biến đổi Bruker hoặc JEOL FOURIER® vận hành ở các tần số là như sau: ^{1}H NMR: 400 MHz (Bruker hoặc JEOL) hoặc 500MHz (JEOL). ^{13}C NMR: 100 MHz (Bruker hoặc JEOL). Dữ liệu phổ được ghi lại dưới dạng: độ chuyển dịch hoá học (tính đa bội, hằng số liên hợp, và số hyđro). Độ chuyển dịch hoá học được thể hiện theo ppm trong trường thấp của chất chuẩn nội tetrametylsilan (đơn vị δ, tetrametylsilan = 0 ppm) và/hoặc tham chiếu đến các pic dung môi, trong đó phổ ^{1}H NMR xuất hiện ở 2,49ppm đối với CD_2HSOCD_3, 3,30ppm đối với CD_2HOD, và 7,24ppm đối với $CHCl_3$, và trong đó phổ ^{13}C NMR xuất hiện ở 39,7ppm đối với CD_3SOCD_3, 49,0ppm đối với CD_3OD, và 77,0ppm đối với $CDCl_3$. Tất cả phổ ^{13}C NMR là proton được khử liên hợp.

Ví dụ 1

5-Phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)-2-(pyrimiđin-5-yl)quinazolin-4-amin

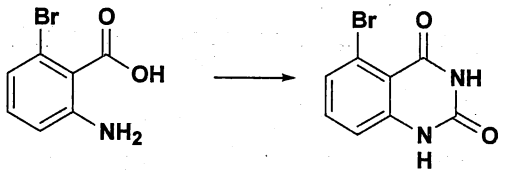


Bước 1. Điều chế 2-amino-6-bromaxit benzoic



4-brominđolin-2,3-đion (8,94 g, 39,6mmol) được bổ sung 1,0 M natri hyđroxit (40 mL, 120mmol) để tạo ra hỗn hợp màu nâu sẫm. Hỗn hợp này được đun nóng đến 80 °C, sau đó 20% hyđro peroxit (9 mL, 88mmol) được bổ sung từ từ vào trong thời gian 15 phút (chú ý: có sự tỏa nhiệt khi bổ sung chất phản ứng). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C rong thời gian 1 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp này được làm lạnh trong bể nước đá đến nhiệt độ ~10 °C và sau đó được cô để thu được cặn. HCl được bổ sung một cách thận trọng vào cặn đến khi độ pH của hỗn hợp nằm trong khoảng 4-5. Khi ở độ pH này, hỗn hợp này sau đó được cô tới khô và MeOH (150 ml) được bổ sung vào. Huyền phù thu được được khuấy trong 15 phút và sau đó được lọc. Phần dịch lọc được cô tới khô và được làm khô trong chân không trong thời gian 14 giờ để tạo ra 2-amino-6-bromaxit benzoic (9,18 g) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,72 (1 H, t, J=7,91 Hz), 6,60 (1 H, dd, J=7,78, 1,00 Hz), 6,52 (1 H, dd, J=7,91, 1,13 Hz). Phương pháp LCMS D: thời gian lưu 0,68 phút, [M+1] 200,0.

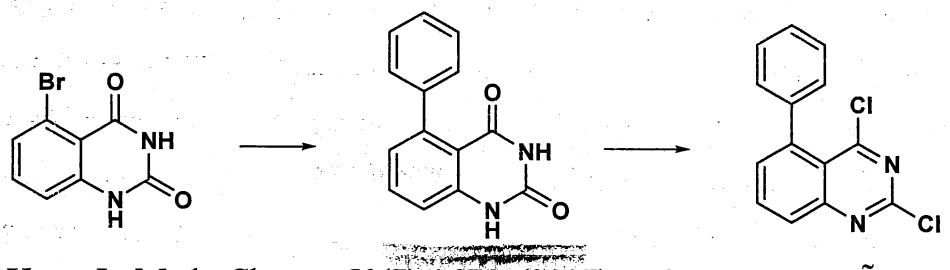
Bước 2. Điều chế 5-bromquinazolin-2,4(1H,3H)-đion



2-Amino-6-bromaxit benzoic (2,97 g, 13,7mmol) được tạo huyền phù trong hỗn hợp chứa nước (100 mL) và axit axetic (1,5 mL) ở nhiệt độ 35 °C, sau đó huyền phù chứa natri xyanat (2,23 g, 34,4mmol) trong 10 mL nước được bổ sung từ từ vào

hỗn hợp này. Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 35°C trong thời gian 30 phút và sau đó các viên tròn natri hyđroxit (24,7 g, 619mmol) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp này để tạo ra chất kết tủa đặc. Hỗn hợp này được làm lạnh đến 5°C trong bể nước đá và độ pH của huyền phù được điều chỉnh đến 4 bằng cách sử dụng dung dịch HCl đậm đặc. Khi ở độ pH này, huyền phù được lọc và chất rắn được rửa bằng nước và được làm khô trong chân không trong khi đun nóng ở nhiệt độ 100 °C để tạo ra 5-brom-1H-quinazolin-2,4-đion (1,91 g) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,30 (1 H, br. s.), 11,26 (1 H, br. s.), 7,43 - 7,48 (1 H, m), 7,40 (1 H, dd, J=7,78, 1,25 Hz), 7,16 (1 H, dd, J=7,91, 1,13 Hz).

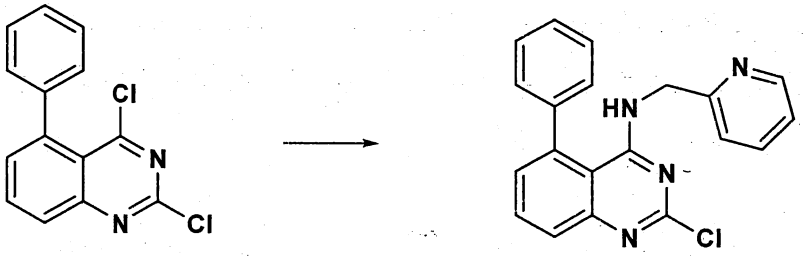
Bước 3. Điều chế 2,4-điclo-5-phenylquinazolin



Xem J. Med. Chem., 50(7):1675 (2007), 76759-011. Hỗn hợp chứa 5-bromquinazolin-2,4(1H,3H)-đion (900 mg, 3,73mmol) và $Pd(Ph_3P)_4$ (216 mg, 0,187mmol) trong DME (90 mL) được bổ sung axit phenylboric (683 mg, 5,60mmol), tiếp đó là dung dịch chứa natri bicacbonat (941 mg, 11,2mmol) trong nước (30 mL) và hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu trong thời gian 40 giờ. Khi kết thúc thời gian này, dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Hỗn hợp thu được được lọc và chất rắn được rửa bằng nước. Chất rắn này được cô dưới áp suất giảm từ MeOH/DCM để loại bỏ nước để tạo ra 5-phenylquinazolin-2,4(1H,3H)-đion dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. 5-phenylquinazolin-2,4(1H,3H)-đion (9,64 g, 40,4mmol) được bổ sung vào $POCl_3$ (75 mL, 810mmol), tiếp đó là $PhN(CH_3)_2$ (10,3 mL, 81,0mmol). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu (105 °C), ở đó nó được khuấy trong thời gian 2 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ môi trường. Khi ở nhiệt độ này, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, được pha loãng bằng DCM và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung dung dịch K_3PO_4 1M lạnh vào. Pha hữu cơ được tách ra và pha nước được chiết hai lần bằng DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn này được tinh chế bằng

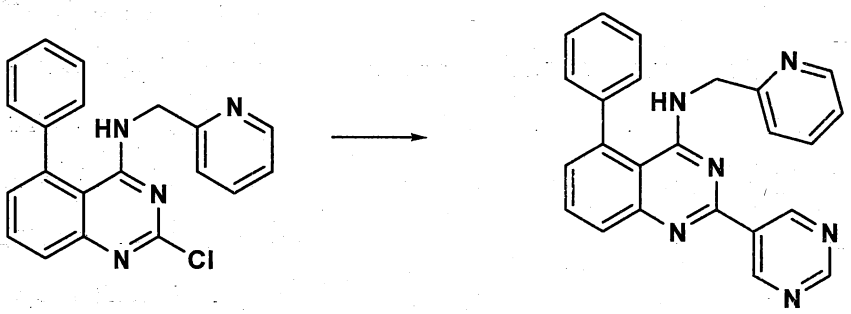
sắc ký ISCO (330 g cột) bằng cách sử dụng hexan/EtOAc (0-25% trong thêi gian 20 phút, tốc độ chảy 100 mL/phút) để tạo ra 2,4-điclo-5-phenylquinazolin (7,11 g, hiệu suất 63,9 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d)ppm 8,04 (1 H, m) 7,96 (1 H, m) 7,59 (1 H, dd, J=7,28, 1,25 Hz) 7,45 (3 H, dd, J=5,02, 1,76 Hz) 7,32 (2 H, m).

Bước 4. Điều chế 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin



2,4-điclo-5-phenylquinazolin (1,38 g, 5,03mmol) được hoà tan trong THF (80 mL) và trietylamin (1,33 mL, 9,56mmol) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 5 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó pyriđin-2-ylmetanamin (0,57 mL, 5,53mmol) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 14 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp này được lọc qua thuỷ tinh frit có độ xốp trung bình, được cô tới khô dưới áp suất giảm và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột nhanh ISCO (80 g silicagel cột) rửa giải bằng 0-100% etyl axetat/hexan trong 30 phút để tạo ra 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (1,32 g, 75 %). Phương pháp LCMS A [M+1] quan sát thấy 347,1. HPLC Phương pháp B: độ tinh khiết 99,1% thời gian lưu 6,66 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ ppm 8,16 (1 H, d, J=4,77 Hz), 7,79 (1 H, d, J=7,28 Hz), 7,70 (1 H, t, J=7,78 Hz), 7,59 (1 H, dt, J=7,53, 1,51 Hz), 7,40 - 7,55 (5 H, m), 7,08 - 7,25 (4 H, m), 4,66 (2 H, d, J=4,02 Hz).

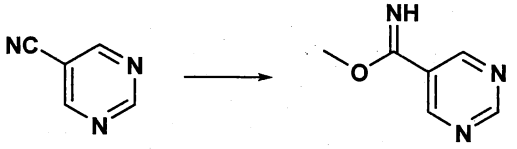
Bước 5. Ví dụ 1



2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (225 mg, 0,649mmol), axit pyrimiđin-5-ylboric (121 mg, 0,973mmol), và bis (triphenylphosphin)paladi (II) clorua (23 mg, 0,032mmol) được kết hợp trong ống vi sóng, ống này được hàn kín, được tháo ra và sau đó được nạp lại bằng khí argon. Trong môi trường argon, đioxan đã được loại khí trước đó (1 mL) và natri cacbonat (0,33 mL, 0,330mmol) trong dung dịch nước (0,33 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp thu được được đun nóng bằng cách chiếu xạ vi sóng đến 100 °C, ở đó nó được duy trì trong thời gian 60 phút. Sau thời gian này, axit pyrimiđin-5-ylboric bổ sung (91 mg, 0,7773mmol) và bis (triphenylphosphin)paladi (II) clorua (17 mg, 0,024mmol) được bổ sung vào. Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp thu được được đun nóng bằng cách chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 40 phút và sau đó để nguội đến nhiệt độ trong phòng, ở đó nó được khuấy trong thời gian 14 giờ. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và etyl axetat, mỗi loại 50 mL. Pha hữu cơ được tách ra và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp được rửa bằng 50 mL nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lắng gạn, và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn thô. Cặn thô này được tinh chế bằng ISCO (40 g silicagel cột) rửa giải bằng 0-5% MeOH trong thêi gian 15 phút và sau đó 5% MeOH trong 10 phút để tạo ra hợp chất của Ví dụ 1 (212 mg, 84 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)ppm 4,74 (d, J=4,27 Hz, 2 H) 6,73 - 6,81 (m, 1 H) 7,09 - 7,16 (m, 2 H) 7,25 - 7,29 (m, 1 H) 7,44 - 7,52 (m, 5 H) 7,58 (dt, J=7,72, 1,88 Hz, 1 H) 7,73 (dd, J=8,28, 7,28 Hz, 1 H) 7,93 (dd, J=8,28, 1,25 Hz, 1 H) 8,23 - 8,26 (m, 1 H) 9,29 (s, 1 H) 9,78 (s, 2 H). Phương pháp LCMS D: thời gian lưu 0,76 phút, [M+1] = 391; HPLC Phương pháp B: độ tinh khiết 99%, thời gian lưu 5,6 phút.

Theo cách khác, Ví dụ 1 có thể được tổng hợp như sau:

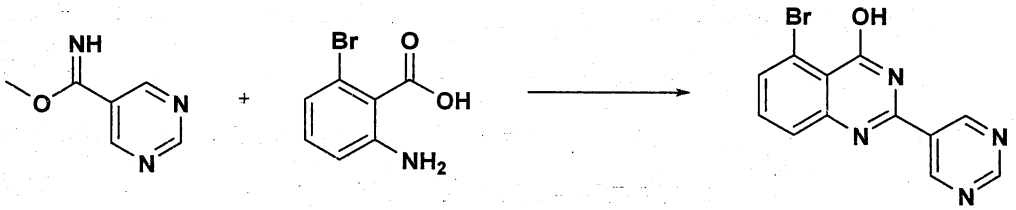
Bước 1. Điều chế metyl pyrimiđin-5-carbimiđat



Huyền phù có khuấy chứa 5-xyanopyrimiđin (5,0 g, 47mmol) trong metanol (50 mL) được bổ sung 25% trọng lượng natri metoxit trong metanol (1,2 g, 23mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 17 giờ trong môi

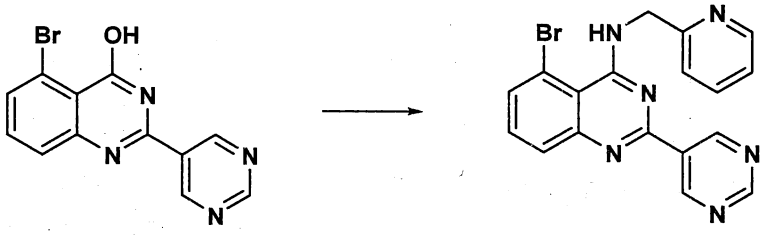
trường nitơ và sau đó axit axetic (2,72 ml, 47mmol) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 4 giờ và sau đó được làm bay hơi dưới áp suất giảm để loại bỏ metanol và sản lượng cặn. Cặn này được hoà tan trong ete (150 mL) và chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc. Phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra metyl pyrimiđin-5-carbimiđat (4,9 g, hiệu suất 75%). Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 3,83 (s, 3H); 9,18 (s, 2H); 9,30 (s, 1H); 9,54 (s, 1H). ES-MS: [M^++1] = 138.

Bước 2. Điều chế 5-brom-2-(pyrimiđin-5-yl)quinazolin-4-ol



Huyền phù có khuấy chứa metyl pyrimiđin-5-carbimiđat (2,00 g, 14,5mmol) trong metanol (20 mL) được bổ sung axit 2-amino-6-brombenzoic (3,1 g, 14,5mmol). Hỗn hợp này được đun hồi lưu, ở đó nó được khuấy trong thời gian 16 giờ trong môi trường nitơ. Khi kết thúc thời gian này, axit axetic (2,72 ml, 47mmol) được bổ sung từng giọt vào. Khi hoàn tất việc bổ sung, metanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn này được nghiền thành bột với ete (100 mL), etyl axetat (50 mL) và chất rắn thu được được làm khô để tạo ra 5-brom-2-(pyrimiđin-5-yl)quinazolin-4-ol (1,2 g, 27%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. Sản phẩm thô này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 7,64 (dd, J = 7,2Hz, 8,4Hz, 1H); 7,73-7,75 (m, 2H); 9,35 (s, 1H); 9,46 (s, 2H); 12,9 (br s, 1H). ES-MS: [M^++1] = 303 và [M^++3] = 305.

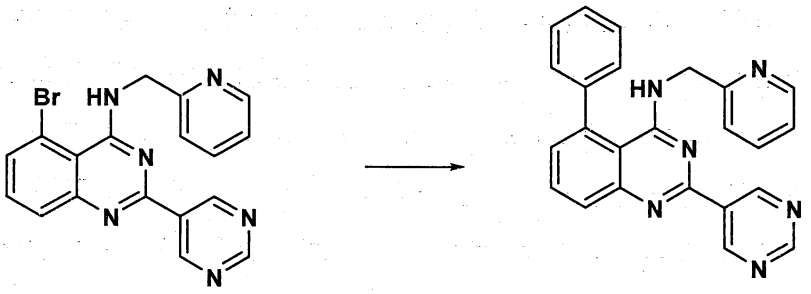
Bước 3. Điều chế 5-brom-N-(pyriđin-2-ylmetyl)-2-(pyrimiđin-5-yl)quinazolin-4-amin



Huyền phù có khuấy chứa 5-brom-2-(pyrimiđin-5-yl)quinazolin-4-ol (2,0 g, 6,5mmol) trong DMF (20 mL) được bổ sung điisopropyletyl amin (3,4 ml, 19mmol),

tiếp đó là PyBroP (3,7 g, 7,9mmol). Sau 5 phút khuấy ở nhiệt độ trong phòng, 2-aminometylpyriđin (1,0 mL, 9,8mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được làm nóng tới 80°C, ở đó nó được khuấy trong thời gian 2 giờ (trong khi đó, dung dịch hỗn hợp phản ứng trở nên trong). Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng cách bổ sung lạnh nước và sau đó được chiết trong hỗn hợp 50% etyl axetat và hexan (200 mL). Các phần chiết hữu cơ được làm khô, được cô, tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng etyl axetat và hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này còn được tinh chế bằng cách nghiền thành bột với etyl axetat và hexan để tạo ra 5-brom-N-(pyriđin-2-ylmetyl)-2-(pyrimiđin-5-yl)quinazolin-4-amin (0,5g, 20% hiệu suất). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 5,07 (d, J = 4,4Hz, 2H); 7,26 (m, 1H); 7,41 (d, J = 7,6Hz, 1H); 7,53 (t, J = 8Hz, 1H); 7,71-7,73 (m, 2H); 7,86 (dd, J = 0,8Hz, 8,4Hz, 1H); 8,65 (d, J = 4Hz, 1H); 9,30 (s, 1H); 9,38 (br s, 1H); 9,75 (s, 2H). ES-MS: $[M^+ +1] = 393$ và $[M^+ +3] = 395$.

Bước 4. Ví dụ 1

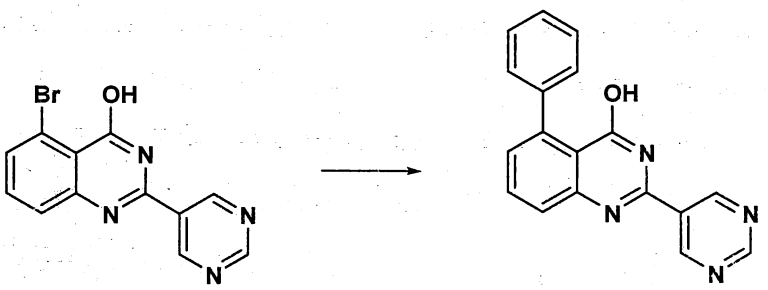


[0095] Huyền phù có khuấy chứa 5-brom-N-(pyriđin-2-ylmetyl)-2-(pyrimiđin-5-yl)quinazolin-4-amin (1,0 g, 2,5mmol), axit phenylboric (0,46 g, 3,8mmol) và kali cacbonat (1,0 g, 7,6mmol) trong đimetoxyetan-nước (3-1, 10 mL) được loại khí và được nạp tetrakistriphenylphosphen paladi (0,14 g, 0,12mmol). Hỗn hợp phản ứng này sau đó được đun nóng đến 90 °C, ở đó nó được khuấy trong thời gian 16 giờ trong môi trường nitơ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được dập tắt phản ứng bằng nước (5 mL) và sau đó được chiết bằng etyl axetat (3 x 25 mL). Các phần hữu cơ kết hợp chiết được làm khô và sau đó được cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng TLC điều chế sử dụng clorofom và metanol (95:5) làm hệ dung môi để tạo ra hợp chất của Ví dụ 1 (40 mg, 4% hiệu suất). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 5,01 (d, J = 5,6Hz, 2H); 7,27 (t, J = 4,0Hz, 1H); 7,41-7,56 (m, 5H); 7,66-7,79 (m, 4H); 7,91 (d, J = 6,8Hz, 1H); 8,42 (d, J = 8Hz, 1H); 8,55 (d, J

= 4,8Hz, 1H); 9,23 (s, 1H); 9,32 (t, J = 6Hz, 1H); 9,40 (s, 2H). Phương pháp LCMS O: thời gian lưu 1,67 phút, [M+1] = 391. HPLC Phương pháp B: độ tinh khiết 99%, thời gian lưu 8,5 phút.

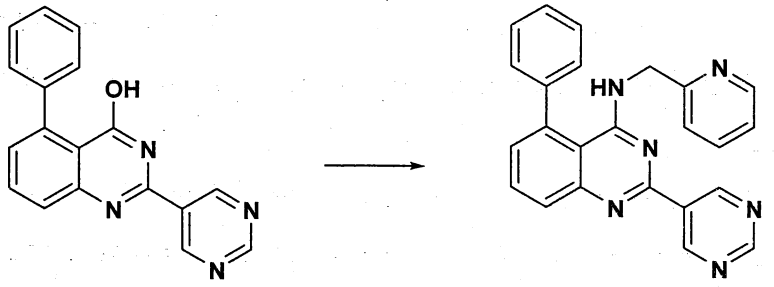
Ví dụ 1 cũng có thể được tổng hợp như sau:

Bước 1. Điều chế 5-phenyl-2-(pyrimiđin-5-yl)quinazolin-4-ol



[0095] Huyền phù có khuấy chứa 5-brom-2-(pyrimiđin-5-yl)quinazolin-4-ol (2,0 g, 6,6mmol), axit phenylboric (1,2 g, 9,9mmol) và dung dịch chứa kali cacbonat (2,6 g, 19,8mmol) trong đimetoxyetan và nước (3:1, 15 mL) được loại khí và được nạp 1,1′-bis(điphenylphosphino)feroxen paladi điclorua (0,24 g, 0,33mmol). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 90°C, ở đó nó được khuấy trong thời gian 24 giờ trong môi trường nitơ. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng 2 % metanol trong điclometan làm dung môi rửa giải để tạo ra 5-phenyl-2-(pyrimiđin-5-yl)quinazolin-4-ol (800 mg, hiệu suất 27 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 7,29-7,40 (m, 6H); 7,79-7,87 (m, 4H); 9,37 (s, 1H); 9,45 (s, 2H); 12,59 (br s, 1H). Phương pháp LCMS O: thời gian lưu 1,68min, [M+1] = 301.

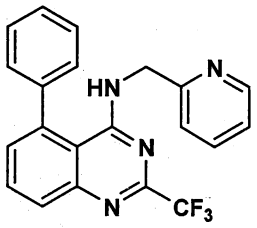
Bước 2: Ví dụ 1



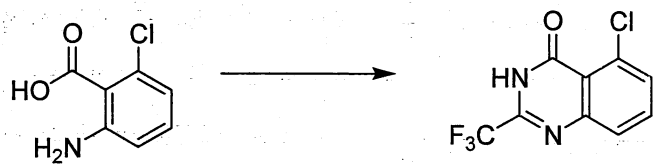
5-Phenyl-2-(pyrimiđin-5-yl)quinazolin-4-ol sau đó được chuyển hóa thành hợp chất của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng các chất phản ứng và các điều kiện đã được mô tả trong phần điều chế 5-brom-N-(pyriđin-2-ylmetyl)-2-(pyrimiđin-5-yl)quinazolin-4-amin ở bước 3 trên đây.

Ví dụ 2

5-Phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)-2-(triflometyl)quinazolin-4-amin

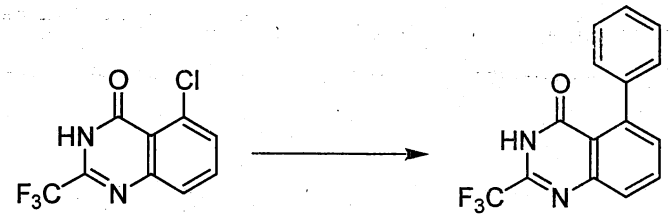


Bước 1. Điều chế 5-clo-2-(triflometyl)quinazolin-4(3H)-on



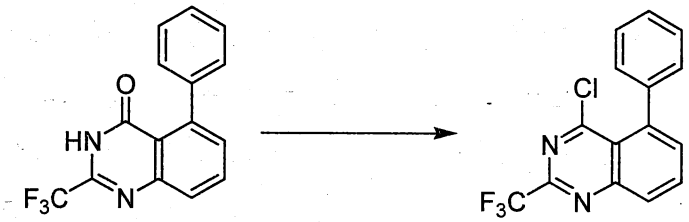
Xem Sáng chế Mỹ số 3,843,791. Dung dịch chứa axit 2-amino-6-clobenzoic (1,91 g, 11,13mmol) trong hỗn hợp chứa clorofom (22 mL) và pyriđin khan (1,5 mL) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung trifloaxetic anhyđrit (3,52 mL, 24,94mmol). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu, ở đó nó được khuấy trong thời gian 2 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô để tạo ra chất thô. Chất thô này được hoà tan trong clorofom (22 mL), được làm bão hoà bằng khí amoniac và sau đó được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian này, hỗn hợp này được cô và chất rắn thu được được rửa bằng dung dịch HCl 1N (2x20 mL) và được pha loãng bằng etyl axetat (100 mL) và nước (100 mL). Pha hữu cơ được tách ra và pha nước được chiết bằng etyl axetat (100 mL). Pha hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel rửa giải bằng 2-15% etyl axetat/hexan để tạo ra 5-clo-2-(triflometyl)quinazolin-4(3H)-on (1,3 g, 46%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) ppm 10,23 (1 H, br. s.), 7,71 - 7,82 (2 H, m), 7,64 (1 H, d, J=7,15 Hz). Phương pháp LCMS A: thời gian lưu 0,65 phút [M+1] = 250.

Bước 2. Điều chế 5-phenyl-2-(triflometyl)quinazolin-4(3H)-on



Paladi (II) axetat (19 mg, 0,085mmol), kali florua (498 mg, 8,57mmol), 2-(di-tert-butylphosphino)biphenyl (51,1 mg, 0,171mmol), và axit phenylboric (522 mg, 4,27mmol) được kết hợp trong lọ nhỏ vi sóng trong môi trường argon. Dung dịch chứa 5-clo-2-(triflometyl)quinazolin-4(3H)-on (710 mg, 2,86mmol) trong THF khan (9 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được đun nóng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 30 phút. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (50 mL) và được rửa bằng 1N NaOH (25 mL) và dung dịch NaCl bão hoà (25 mL). Pha hữu cơ được tách ra, được làm khô trên natri sulfat và sau đó được cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô (968 mg), sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

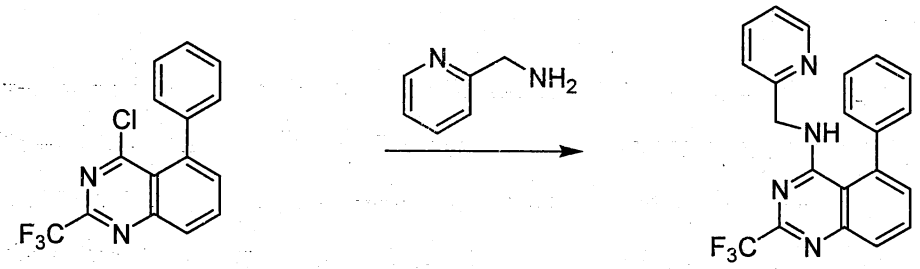
Bước 3. Điều chế 4-clo-5-phenyl-2-(triflometyl)quinazolin



Chất thô từ Bước 2, Ví dụ 3, được bổ sung phospho oxyclorua (2,86 mL, 307mmol) và N,N-đimetylanilin (425 µL, 3,34mmol). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 100°C, ở đó nó được khuấy trong 10 phút. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Khi ở nhiệt độ này, các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra cặn, cặn này sau đó được hoà tan trong điclometan (20 mL). Dung dịch điclometan được bổ sung vào 50 mL dung dịch KH_2PO_4 1,5 M. Khi hoàn tất việc bổ sung, điclometan được loại bỏ dưới áp suất giảm và pha nước được chiết bằng DCM (3x50 mL). Các phần hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn thứ hai. Cặn thứ hai này được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel rửa giải bằng 100% DCM để tạo ra 4-clo-5-phenyl-2-(triflometyl)quinazolin (612 mg, hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) ppm 8,27 (1 H, d,

J=8,53 Hz), 8,07 (1 H, t, J=7,78 Hz), 7,75 (1 H, d, J=7,03 Hz), 7,42 - 7,54 (3 H, m), 7,29 - 7,38 (2 H, m). Phương pháp LCMS D: thời gian lưu 1,07 phút [M+1] = 309.

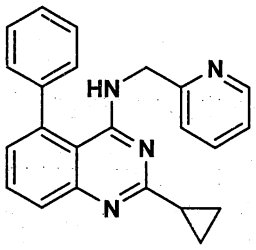
Bước 4. Ví dụ 2

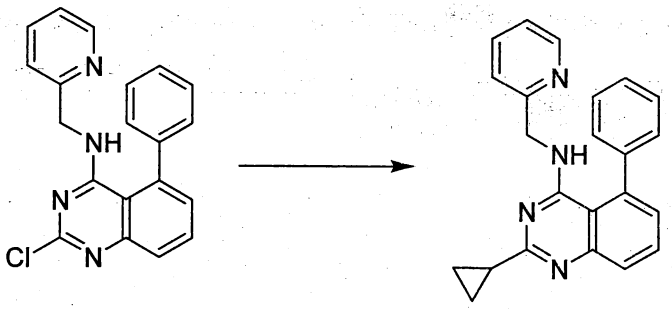


Dung dịch chứa 4-clo-5-phenyl-2-(triflometyl)quinazolin (200mg, 0,648mmol) trong THF (15 mL) được bổ sung trietylamin (0,172 mL, 1,231mmol). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy và pyriđin-2-ylmetanamin được bổ sung (0,080 mL, 0,777mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó được lọc. Phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel rửa giải bằng 0-75% etyl axetat/hexan để tạo ra hợp chất của Ví dụ 2 (217 mg, hiệu suất 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) ppm 8,20 (1 H, d, J=4,55 Hz), 7,99 (1 H, d, J=8,34 Hz), 7,78 (1 H, t, J=7,71 Hz), 7,59 (1 H, t, J=7,58 Hz), 7,42 - 7,54 (5 H, m), 7,35 (1 H, d, J=7,33 Hz), 7,03 - 7,22 (3 H, m), 4,69 (2 H, d, J=4,04 Hz). Phương pháp LCMS D: thời gian lưu 0,90 phút [M+1] = 381.

Ví dụ 3

2-Xyclopropyl-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin

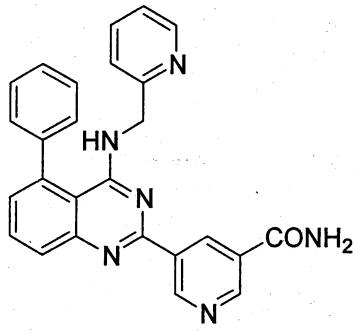


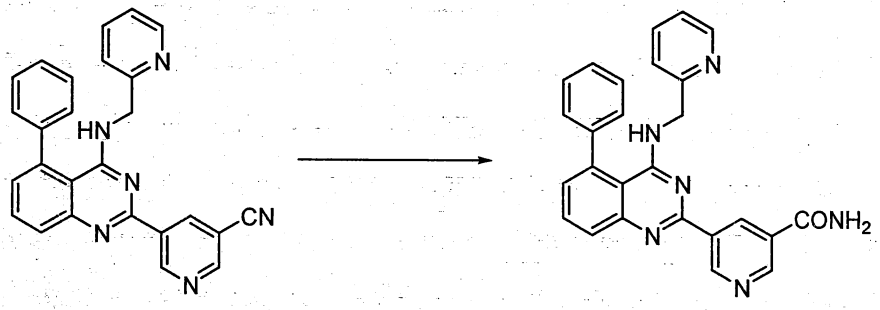


Hỗn hợp chứa kẽm bromua (64,9 mg, 0,288mmol) và 1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen-paladi(II)điclorua điclometan phức chất (5,89 mg, 7,21 μmol) được bổ sung THF khan (0,3 mL). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp này được làm lạnh đến -78°C. Khi ở nhiệt độ này, xyclopropyl magie bromua (0,288 mL, 0,144mmol) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78 °C trong 15 phút. Khi kết thúc thời gian này, dung dịch chứa 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (50 mg, 0,144mmol) trong THF khan (1,5 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ -78 °C trong thời gian 1 giờ và sau đó được để ấm lên tới nhiệt độ trong phòng, ở đó nó được khuấy trong thời gian 18 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà (5 mL) và pha nước được chiết bằng etyl axetat (3x20 mL). Các phần hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng dung dịch NaCl bão hoà, được làm khô trên natri sulfat và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng HPLC điều chế (YMC Sunfire 5u C18 30x100 mm, Pha động A: 10% MeOH - 90% H_2O - 0,1% TFA, Pha động B: 90% MeOH - 10% H_2O - 0,1% TFA, 20-100% B trong thời gian 10 phút, 100% B trong thời gian 2 phút) để tạo ra hợp chất của Ví dụ 3 (3,73 mg, 7% hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) ppm 8,27 - 8,30 (1 H, m), 7,77 (1 H, dd, J=8,46, 0,88 Hz), 7,63 (1 H, dd, J=8,34, 7,07 Hz), 7,56 (1 H, td, J=7,71, 1,77 Hz), 7,41 - 7,48 (5 H, m), 7,04 - 7,15 (3 H, m), 6,30 (1 H, br. s.), 4,57 (2 H, d, J=4,55 Hz), 2,11 - 2,20 (1 H, m), 1,10 - 1,16 (2 H, m), 0,92 - 0,98 (2 H, m). Phương pháp LCMS D: thời gian lưu 0,76 phút [M+1] = 353.

Ví dụ 6

5-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)nicotinamit

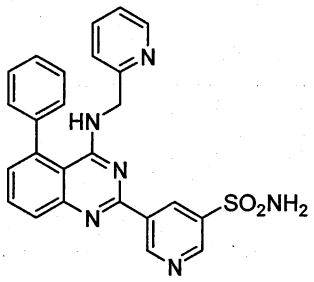




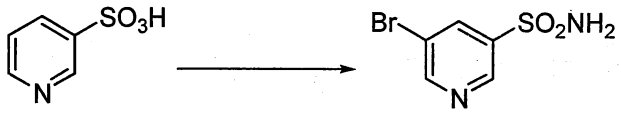
Dung dịch chứa 5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)nicotinonitril (được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp đã được mô tả trong Ví dụ 1, 200 mg, 0,48mmol) trong THF (5 mL) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa natri hyđroxit (77 mg, 1,92mmol) trong H_2O (2 mL). Hỗn hợp thu được được làm lạnh đến 0 °C và dung dịch H_2O_2 30% (0,2 mL, 1,92mmol) được bổ sung vào. Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được để ấm lên tới nhiệt độ trong phòng, ở đó nó được khuấy trong thời gian 16 giờ. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được lọc và tinh chế bằng TLC điều chế bằng cách sử dụng 5% clorofom trong metanol để tạo ra hợp chất của Ví dụ 6 (50 mg) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,74 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,18-9,15 (dd, J = 11,2, 1,6 Hz, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,24 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,95-7,93 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,88-7,84 (dt, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,76-7,71 (dt, J = 8,0, 1,6 Hz, 2H), 7,59-7,52 (m, 5H), 7,37-7,31 (dd, J = 13,6, 8,0 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 4,0 Hz, 2H). Phương pháp LCMS O: thời gian lưu 1,39 phút; [M+1] = 433,0. HPLC Phương pháp B: độ tinh khiết 97,9%, thời gian lưu 8,06 phút.

Ví dụ 7

5-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-sulfonamit

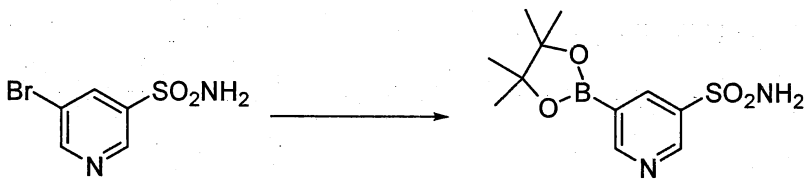


Bước 1. Điều chế 5-brompyriđin-3-sulfonamit



Cũng xem các công bố đơn Mỹ số 2006/217387 và số 2006/375834, và ấn phẩm J. Org. Chem., 54:389 (1989). Hỗn hợp chứa axit pyriđin-3-sulfonic (10,3 g, 64,8mmol), phospho pentaclorua (20,82 g, 100mmol) và phospho oxyclorua (10 mL, 109mmol) được đun hồi lưu, ở đó nó được khuấy trong thời gian 4 giờ. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Khi ở nhiệt độ này, hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi tới khô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn này được xử lý bằng brom (6,00 mL, 116mmol) và sau đó được đun hồi lưu, ở đó nó được khuấy trong thời gian 14 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến 0 °C và sau đó dung dịch bão hoà của NH_4OH trong H_2O (40 mL) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp thu được được để ấm lên tới nhiệt độ trong phòng, ở đó nó được khuấy trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được lọc và bánh lọc được rửa bằng hexan để tạo ra 5-brompyriđin-3-sulfonamit (6,0 g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. Sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phương pháp LCMS Q: thời gian lưu 0,75 phút; [M+1] = 237,0.

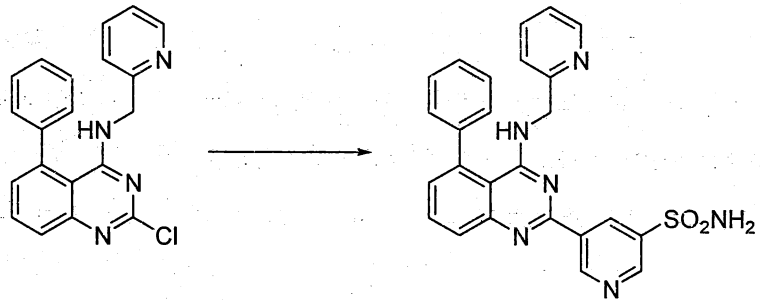
Bước 2. Điều chế este pinacol của axit pyriđin-3-sulfonamit-5-ylboric



Cũng xem WO2008/150827 A1 và WO2008/144463. Hỗn hợp chứa 5-brompyriđin-3-sulfonamit (1,5 g, 6,33mmol), bis(pinacolato)điboron (2,41 g, 9,5mmol) và kali axetat (1,86 g, 19,0mmol) trong 1,4-đioxan (15 mL) được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút, sau đó phức chất (1,1′-bis(điphenylphosphino)-

feroxen)paladi (II) clorua diclometan (232 mg, 0,317mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được lại được loại khí bằng nitơ trong 10 phút. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được đun nóng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 45 phút. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua XELITE® và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra este pinacol của axit pyriđin-3-sulfonamit-5-ylboric (740 mg) dưới dạng chất rắn màu nâu. Sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,83 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,56-7,74 (bs, 2H), 1,17 (s, 12H).

Bước 3. Ví dụ 7

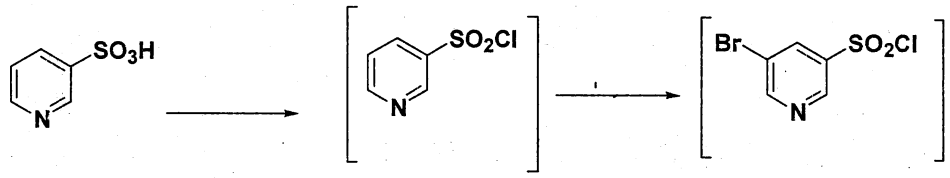


Dung dịch chứa 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (150 mg, 0,43mmol) trong 1,4-đioxan (6 mL) và H_2O (1 mL) trong môi trường khí nitơ được bổ sung este pinacol của axit pyriđin-3-sulfonamit-5-ylboric (185 mg, 0,65mmol), và kali cacbonat (119 mg, 0,86mmol). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp này được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong thời gian 15 phút và sau đó phức chất (1,1′-bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua điclometan (31 mg, 0,043mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được lại được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 10 phút. Sau thời gian này, hỗn hợp này được đun nóng đến 90°C, ở đó nó được khuấy trong thời gian 16 giờ. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Khi ở nhiệt độ này, hỗn hợp phản ứng này được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước và sau đó được chuyển tới phễu chiết. Pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch NaCl bão hoà, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cô đặc thu được được tinh chế bằng TLC điều chế bằng cách sử dụng 5% metanol trong điclometan để tạo ra hợp chất của Ví dụ 7 (50 mg) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,81 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,24 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,94 (d, J =7,2 Hz, 1H), 7,86 (t, J

= 7,6 Hz, 1H),7,75-7,72 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 7,59-7,51 (m, 5H), 7,34 (d, J =7,2 Hz, 2H), 7,24 (t, J =6,4 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 4,0 Hz, 2H). Phương pháp LCMS Q: thời gian lưu 1,39 phút; [M+1] = 469,0. HPLC Phương pháp B: độ tinh khiết 98,1%, thời gian lưu = 8,74 phút.

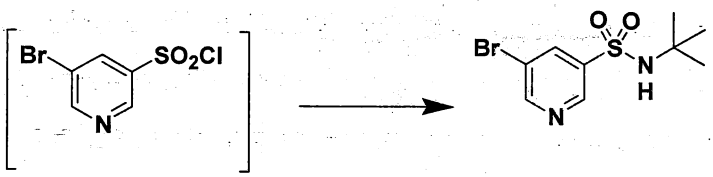
Theo cách khác, hợp chất của Ví dụ 7 có thể được tổng hợp như sau:

Bước 1. Điều chế 5-brom-pyriđin-3-sulfonyl clorua



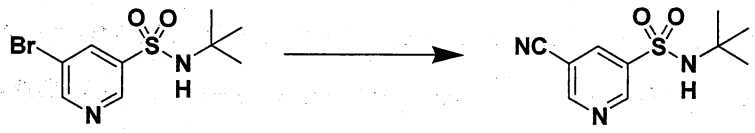
PCl_5 (2,95 Kg, 14,16 mol) và $POCl_3$ (2,45 Kg, 15,98 mol) được bổ sung vào axit pyriđin-3-sulfonic (1,5 Kg, 9,42 mol) trong bình cầu đáy tròn dung tích 10L được lắp với máy khuấy cơ học trong môi trường khí trơ. Khối phản ứng này được đun nóng đến nhiệt độ 120-125°C, ở đó nó được khuấy trong thời gian 18 giờ. Sau thời gian này, sự tiến triển của phản ứng được kiểm tra bằng phương pháp HPLC, phương pháp cho biết phản ứng đã hoàn thành. Lượng dư $POCl_3$ được loại bỏ trong chân không để tạo ra cặn. Cặn này được làm lạnh đến nhiệt độ môi trường và brom (1,2 Kg, 7,5 mol) được bổ sung vào. Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp thu được được đun nóng đến 120-125°C, ở đó nó được khuấy trong thời gian 5 giờ. Khi kết thúc thời gian này, sự tiến triển của phản ứng được kiểm tra bằng phương pháp HPLC, phương pháp này cho biết phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ môi trường và sau đó được rót vào hỗn hợp nước đá-nước (10 L), và hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM (10,5 Lx2). Các phần chiết DCM được kết hợp và dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (1,8 Kg, hiệu suất 74,4%).

Bước 2. Điều chế 5-brom-N-tert-butylpyriđin-3-sulfonamit



Thô 5-brompyriđin-3-sulfonyl clorua từ bước 1 ở trên được hoà tan trong THF (14 L, 8 phần thể tích) và sau đó được chuyển tới a bình đáy tròn dung tích 20L được lắp với máy khuấy cơ học trong môi trường khí trơ. Dung dịch này được làm lạnh đến 0-5°C và tert-butyl amin (1,95 Kg, 26,66 mol) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0-5°C. Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được làm ấm tới nhiệt độ môi trường, ở đó nó được khuấy trong 2 giờ. Khi kết thúc thời gian này, sự tiến triển của phản ứng được kiểm tra bằng phương pháp HPLC, phương pháp này cho biết rằng phản ứng đã hoàn thành. Dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra cặn đặc. Cặn này được hoà tan trong etyl axetat (18 L, 12 phần thể tích). Pha hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước (9 L, 5 phần thể tích) và sau đó được cô trong chân không để tạo ra cặn. Hexan (9 L, 5 phần thể tích) được bổ sung vào cặn này và sản phẩm được kết tủa và được thu gom bằng cách lọc để thu được chất rắn màu vàng chảy tự do (1,5 Kg, tổng hiệu suất 54,28%). ^{1}H NMR (DMSO-D6, 400 MHz, δ ppm); 8,99 (d, J = 2Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,29 (t, J = 2Hz, 1H). [M^++1] = 293.

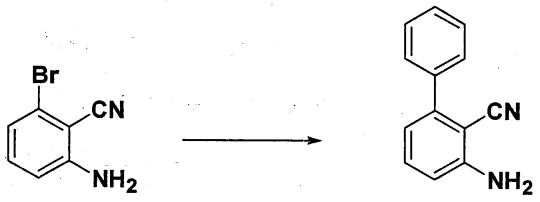
Bước 3. Điều chế 5-brom-N-tert-butylpyriđin-3-sulfonamit



5-brom-N-tert-butylpyriđin-3-sulfonamit (1,5 Kg, 5,11 mol) được hoà tan trong đimetylformamit (7,5 L, 5 phần thể tích) và dung dịch này được bổ sung vào thiết bị phản ứng được lót thuỷ tinh dung tích 20L được lắp với máy khuấy cơ học. Dung dịch được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong thời gian 30 phút. Sau thời gian này, kali ferroxyanua trihyđrat (867 g, 2,05 mol), natri cacbonat (1,08 Kg, 10,189 mol), đồng (I) iođua (73,2 g, 0,374 mol) và điclo-bis (triphenylphosphin) paladi (II) (71,6 g, 0,102 mol) được bổ sung vào. Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 120-125°C, ở đó nó được khuấy trong 4 giờ. Khi kết thúc thời

gian này, sự tiến triển của phản ứng được kiểm tra bằng phương pháp HPLC, phương pháp này cho biết phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ môi trường và sau đó được lọc qua lớp xelit. Nước (18 L, 12 phần thể tích) được bổ sung vào phần dịch lọc và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (7,5Lx2). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và sau đó được cô để tạo ra cặn đặc. Hexans (7,5 L, 5 phần thể tích) được bổ sung vào cặn này. Sản phẩm này được kết tủa và được thu gom bằng cách lọc để thu được chất rắn màu vàng chảy tự do (1,0 Kg, hiệu suất 82,8%, độ tinh khiết 89% theo HPLC). ^{1}H NMR (DMSO-D6, 400 MHz, δ ppm); 9,21 – 9,24 (d,d J= 7,2Hz, 3,2Hz, 2H), 8,70-8,71(m,1H), 7,98 (s,1H). [M^++1] = 239,2.

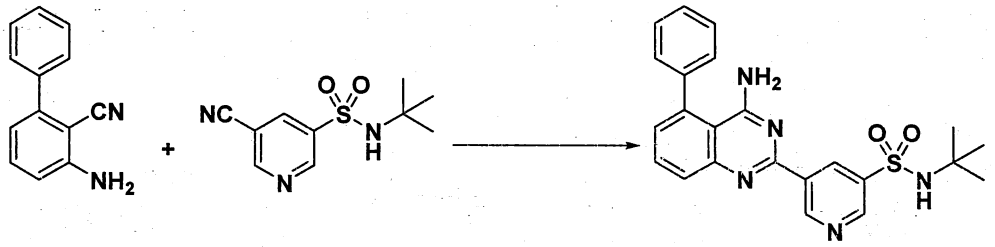
Bước 4. Điều chế 3-aminobiphenyl-2-cacbonitril



2-Amino-6-brom-benzonitril (1,0 Kg, 5,07 mol) và toluen (10 L, 10 phần thể tích) được bổ sung vào thiết bị phản ứng được lót thuỷ tinh dung tích 20L được lắp với máy khuấy cơ học trong môi trường khí trơ. Kali axetat (996 g, 10,16 mol) và axit phenylboric (866, 7,10 mol) được bổ sung vào dung dịch và dung dịch này được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong thời gian 30 phút. Sau thời gian này, điclo-bis (triphenylphosphin) paladi (II) (17,8 g, 0,025 mol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được đun nóng đến 110°C, ở đó nó được khuấy trong thời gian 17 giờ. Khi kết thúc thời gian này, sự tiến triển của phản ứng được kiểm tra bằng phương pháp HPLC, phương pháp này cho biết phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua lớp xelit. Phần dịch lọc được đưa trở lại thiết bị phản ứng và dung dịch axit clohyđric (~35%, 2 L, 2 phần thể tích) được nạp vào thiết bị phản ứng ở nhiệt độ môi trường. Muối HCl của hợp chất đề mục được kết tủa từ hỗn hợp phản ứng và được thu gom bằng cách lọc. Muối HCl được chuyển vào thiết bị phản ứng dung tích 20L và sau đó được bazơ hóa bằng dung dịch NaOH 10% (pH 8-9). Sản phẩm thu được được chiết bằng etyl axetat (10 L, 10 phần thể tích). Phần etyl axetat được rửa bằng nước (5 L, 5 phần thể tích) và sau đó dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra cặn. Hexan (5 L, 5

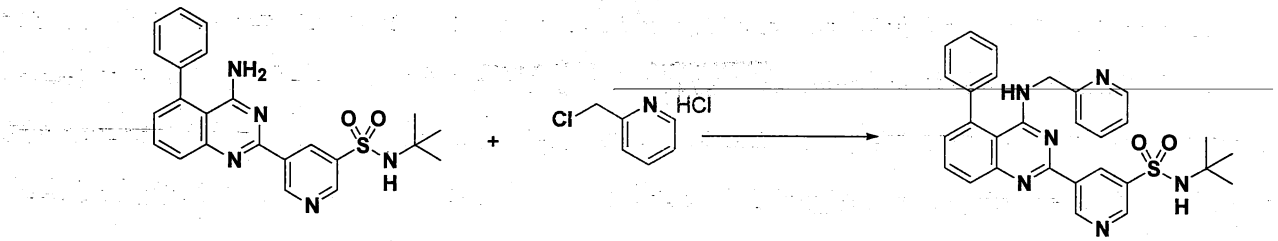
phần thể tích) được bổ sung vào cặn ở nhiệt độ 35-40°C, và huyền phù đặc thu được được làm lạnh đến nhiệt độ môi trường. Khi ở nhiệt độ này, sản phẩm được thu gom bằng cách lọc để thu được chất rắn màu vàng nhạt (802 g, 81,4%, 99% by HPLC). ^{1}H NMR (DMSO-D6, 400 MHz, δ ppm); 7,43-7,52 (m, 5H), 7,33-7,37 (m, 1H), 6,83 (d, J=8Hz, 1H), 6,62 (d, J=8Hz, 1H), 6,1 (s, 2H). ES-MS: [M$^+$+1] = 194,23.

Bước 5. Điều chế 5-(4-amino-5-phenylquinazolin-2-yl)-N-tert-butylpyriđin-3-sulfonamit



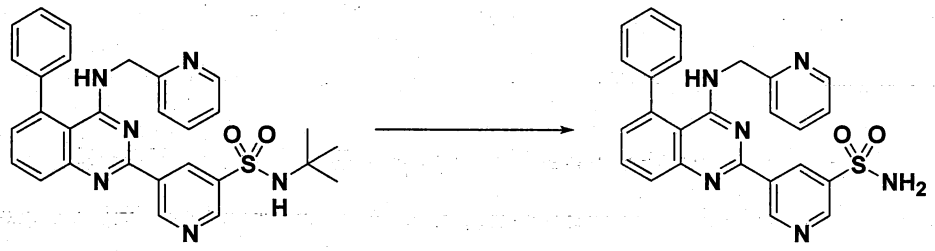
3-Aminobiphenyl-2-cacbonitril (1028 g, 5,30 mol), 5-brom-N-tert-butylpyriđin-3-sulfonamit (1440 g, 5,55 mol) và 1,4-đioxan (10 L, 10 phần thể tích) được bổ sung vào thiết bị phản ứng được lót thuỷ tinh dung tích 20L được lắp với máy khuấy cơ học. Natri tert-butoxit (1,275 Kg 12,870 mol) được bổ sung từng phần một vào dung dịch ở nhiệt độ 20-30°C. Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu, ở đó nó được khuấy trong 2 giờ. Khi kết thúc thời gian này, sự tiến triển của phản ứng được kiểm tra bằng phương pháp HPLC, phương pháp này cho biết phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ 30-35°C và sau đó được rót vào nước (40 L, 40 phần thể tích). Hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM (20 Lx2). Các nhóm DCM được kết hợp, được rửa bằng nước (10 L, 10 phần thể tích) và sau đó được làm khô trên natri sulfat. Dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra cặn. Isopropyl rượu (1,2 L, 1,2 phần thể tích) được bổ sung vào cặn ở nhiệt độ 40°C. Huyền phù đặc kết tủa thu được được làm lạnh đến nhiệt độ 10-15°C và sau đó được khuấy trong 2 giờ. Sau thời gian này, chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 16 giờ để tạo ra sản phẩm (1,9 Kg, hiệu suất 82,9%, độ tinh khiết 99% theo HPLC). ^{1}H NMR (DMSO-D6, 400 MHz, δ ppm); 9,72 (s, 1H), 9,11 (s, 2H), 7,83-7,94 (m, 4H), 7,49-7,60 (m, 5H), 7,31 (d,d J=6,8Hz,1,2Hz, 1H). ES-MS: [M$^+$+1] = 433,53.

Bước 6. Điều chế N-tert-butyl-5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino) quinazolin-2-yl) pyriđin-3-sulfonamit



2-(Clometyl) pyriđin hyđroclorua (564 g, 3,44 mol) và đimetyl axetamit (7L, 7 phần thể tích) được bổ sung vào bình đáy tròn dung tích 20L thứ nhất được lắp với máy khuấy cơ học trong môi trường khí trơ. Dung dịch thu được được làm lạnh đến 0-5°C và trietylamin (346,3, 3,44 mol) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0-5°C. 5-(4-Amino-5-phenylquinazolin-2-yl)-N-tert-butylpyriđin-3-sulfonamit (1,0 Kg, 2,306 mol) và đimetylaxetamit (4 L, 4 phần thể tích) được bổ sung vào bình đáy tròn dung tích 20L thứ hai được lắp với máy khuấy cơ học trong môi trường khí trơ. Dung dịch này được làm lạnh đến nhiệt độ 0-5°C và natri tert-butoxit (884 g, 9,24 mol) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0-5°C. Dung dịch thu được được khuấy để hoàn tan và sau đó được chuyển tới bình thứ nhất ở nhiệt độ 0-5°C. Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0-5°C trong 2 giờ. Khi kết thúc thời gian này, sự tiến triển của phản ứng được kiểm tra bằng phương pháp HPLC, phương pháp này cho biết rằng phản ứng đã hoàn thành. Khối phản ứng được rót vào nước (60 L, 60 phần thể tích) cùng với khuấy. Sản phẩm thô này được thu gom bằng cách lọc và được làm khô ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 12 h. Sau thời gian này, chất đã được làm khô được hoà tan trong THF (20 L, 20 phần thể tích). Khi hoàn tan, dung dịch HCl 6M trong rượu isopropylic (1 L, 1 phần thể tích) được bổ sung vào ở nhiệt độ 20-25°C. Muối HCL thô chứa sản phẩm thu được dưới dạng chất rắn chảy tự do màu vàng nhạt (920 g, hiệu suất 71%, 93% độ tinh khiết theo HPLC). Muối HCl thô (1,345 Kg, 2,56mol), metanol (6,7 L, 5 phần thể tích) và điclometan (13,5 L, 10 phần thể tích) được bổ sung vào thiết bị phản ứng được lót thuỷ tinh dung tích 20L được lắp với máy khuấy cơ học. Huyền phù đặc được khuấy trong thời gian 20-30 phút ở nhiệt độ 30°C. Sau thời gian này, dung môi được chưng cất còn 4 thể tích đối với thể tích ban đầu trong chân không. Huyền phù đặc thu được được làm lạnh đến nhiệt độ 20-25°C, ở đó nó được khuấy trong 2 giờ. Khi kết thúc thời gian này, huyền phù đặc được lọc và được làm khô ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 6 giờ để tạo ra sản phẩm (1,1 Kg, hiệu suất 82%, độ tinh khiết 98% theo HPLC). ^{1}H NMR (DMSO-D6, 400 MHz, δ ppm); 9,72 (s, 1H), 9,10-9,14 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,92-8,03 (m, 4H), 7,56-7,58 (m, 5H), 7,43-7,49 (m, 3H), 7,1 (bs, 1H), 4,88 (s, 2H), 1,17 (2, 9H).

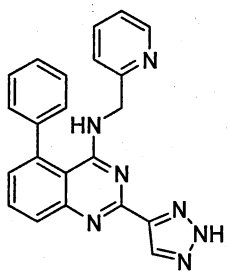
Bước 7. Ví dụ 7



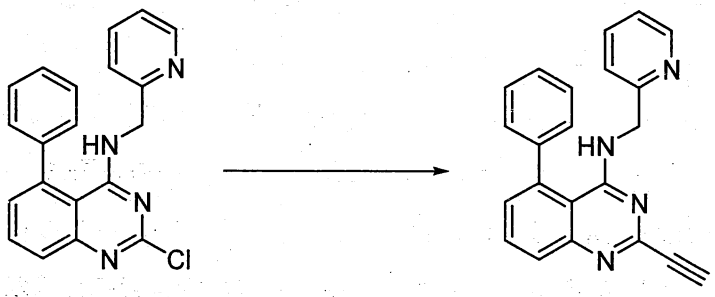
N-tert-butyl-5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino) quinazolin-2-yl) pyriđin-3-sulfonamit (1,0 Kg, 1,9 mol) và dung dịch axit clohyđric (7 L, 7 phần thể tích) được bổ sung vào thiết bị phản ứng được lót thuỷ tinh dung tích 20L được lắp với máy khuấy cơ học. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 90-100°C, ở đó nó được khuấy trong thời gian 1 giờ. Khi kết thúc thời gian này, sự tiến triển của phản ứng được kiểm tra bằng phương pháp HPLC, phương pháp này cho biết phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ 5-10°C và độ pH được điều chỉnh nằm trong khoảng từ 1,7 tới 2,0 bằng cách sử dụng dung dịch nước natri hyđroxit 12%. Khi ở độ pH này, muối HCl thô chứa sản phẩm được thu gom bằng cách lọc. Bánh lọc chứa muối HCl và etanol (5 L, 5 phần thể tích) được bổ sung vào 10 L được lót thuỷ tinh thiết bị phản ứng được lắp với máy khuấy cơ học. Hỗn hợp thu được được bazơ hóa tới độ pH 7-8 ở nhiệt độ 20-25°C bằng cách sử dụng trietyl amin (2,25 Kg, 22,23 mol). Khi ở độ pH này, hỗn hợp kiềm tính này được khuấy trong 2 giờ. Sau thời gian này, sản phẩm chứa bazơ tự do được lọc và được rửa bằng nước (10 L, 10 phần thể tích), tiếp đó là etanol (2L, 2 phần thể tích). Sản phẩm thu được được làm khô ở nhiệt độ 50-55°C trong thời gian 8 giờ để tạo ra hợp chất của Ví dụ 7 (644 g, hiệu suất 72%, độ tinh khiết 99,9% theo HPLC). ^{1}H NMR (DMSO-D6, 400 MHz, δ ppm); 9,81 (d, J=2,0Hz, 1H), 9,18 (t, J=2Hz, 1H), 9,11 (d, J=2Hz, 1H), 8,23 (d, J=4,4Hz, 1H), 7,92-7,94 (m, 1H), 7,83-7,87 (m, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,70-7,72 (m, 1H), 7,50-7,59 (m, 5H), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,22-7,25 (m, 1H), 6,95 (t, J=4Hz, 1H), 4,76 (d, J=4Hz, 2H). ES-MS: [M^++1] = 469.

Ví dụ 8

5-Phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)-2-(2H-1,2,3-triazol-4-yl)quinazolin-4-amin

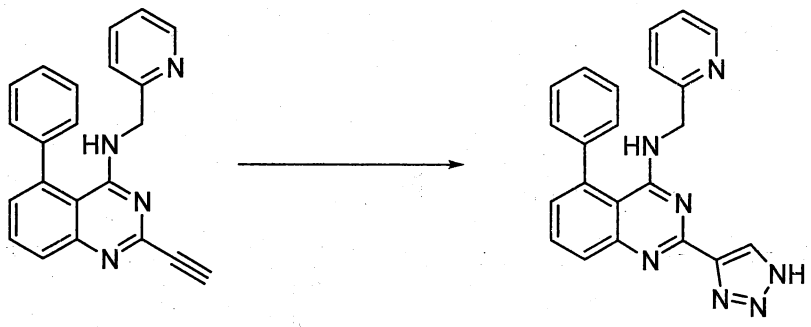


Bước 1. Điều chế 2-etynyl-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin



Dung dịch chứa 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (1,0 g, 2,8mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí nitơ được bổ sung trimetylsilylaxetylen (2,0 mL, 14mmol), đồng(II) iođua (0,11g, 0,58mmol) và Et_3N (1,2 mL, 8,4mmol). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp này được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,20 g, 0,28mmol) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp thu được lại được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 10 phút. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được đun nóng trong ống đã được hàn kín đến 120°C, ở đó nó được khuấy trong thời gian 16 giờ. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Khi ở nhiệt độ này, hỗn hợp phản ứng này được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp phản ứng thu được được chiết bằng etyl axetat và nhóm hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cô đặc thu được được hoà tan trong metanol và được làm bão hoà bằng khí amoniac. Dung dịch bão hoà được khuấy trong thời gian 2 giờ ở 0°C và sau đó được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng etyl axetat và ete dầu mỏ để tạo ra 2-etynyl-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (650 mg). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,15 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (dt, J = 3,6, 1,6 Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 5H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 2H), 6,94 (bs, 1H), 4,67 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 3,02 (s, 1H). Phương pháp LCMS O: thời gian lưu 1,35 phút, [M+1] = 337,0.

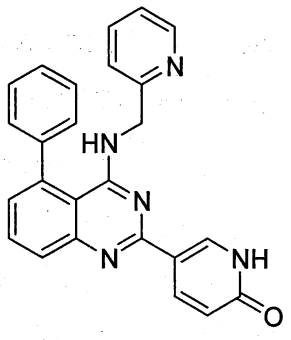
Bước 2. Ví dụ 8



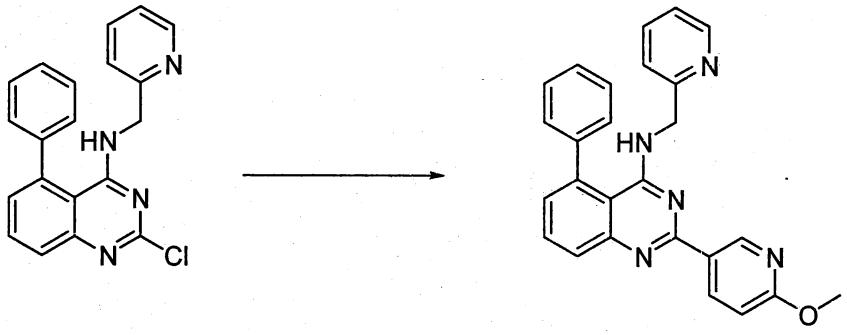
Huyền phù chứa 2-etynyl-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (0,17g, 0,50mmol) trong toluen (3 mL) được bổ sung trimetylsilylazit (0,20 ml, 1,5mmol). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được đun nóng trong ống đã được hàn kín đến 120°C, ở đó nó được duy trì trong thời gian 2 ngày. Khi kết thúc thời gian này, toluen được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn này được rửa bằng nước và sau đó được chiết bằng điclometan. Các phần chiết hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và sau đó được cô. Phần cô đặc thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel rửa giải bằng clorofom và metanol (tỷ lệ95:5) để tạo ra hợp chất của Ví dụ 8 (90 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,42 (bs, 1H), 8,33 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,49 (m, 5H), 7,31 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 4,78 (s, 2H). Phương pháp LCMS O: thời gian lưu 1,36 phút, [M+1] = 380,2. HPLC Phương pháp B: độ tinh khiết 98,5%, thời gian lưu 10,03 phút.

Ví dụ 10

5-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-2(1H)-on

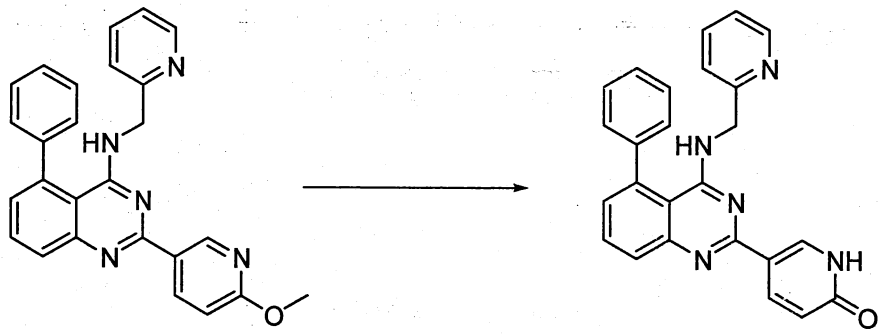


Bước 1. Điều chế 2-(6-metoxypyriđin-3-yl)-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin



Dung dịch chứa 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (200 mg, 0,58mmol) trong DMF (10 mL) và H_2O (2 mL) trong môi trường khí nitơ được bổ sung este pinacol của axit 6-metoxypyriđin-3-ylboric (202 mg, 0,86mmol) và kali cacbonat (160 mg, 1,16mmol). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp này được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút và sau đó tetrakis(triphenylphosphin)paladi (66 mg, 0,0050mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này lại được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 10 phút. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 90°C, ở đó nó được khuấy trong thời gian 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng etyl axetat và nhóm hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cô đặc thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng dung dịch etyl axetat 16% trong ete dầu mỏ để tạo ra 2-(6-metoxypyriđin-3-yl)-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (140 mg) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,70-8,67 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,23-8,22 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,84-7,76 (m, 2H), 7,73-7,69 (dt, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,58-7,48 (m, 5H), 7,32-7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25-7,23 (m, 2H), 6,95-6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,81-6,79 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,72-4,71 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H). Phương pháp LCMS S: thời gian lưu 3,96 phút, [M+1] = 420,2. HPLC Phương pháp B: độ tinh khiết 98,9%, thời gian lưu 8,93 phút.

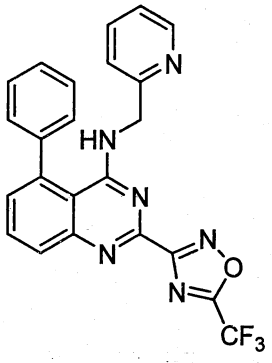
Bước 2. Ví dụ 10



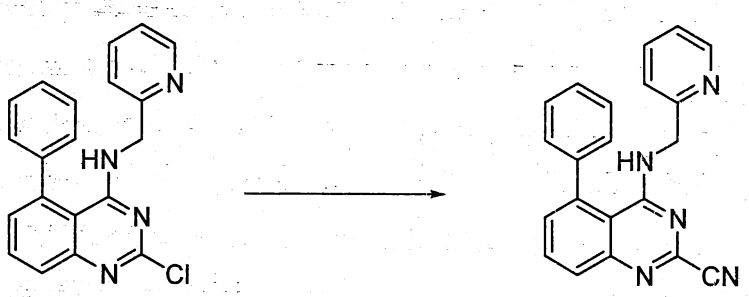
Dung dịch chứa 2-(6-metoxypyriđin-3-yl)-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (140 mg, 0,33mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) được bổ sung từ từ BBr_3 (416 mg, 1,66mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 72 giờ trước khi nó được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch nước amoni hyđroxit. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được chiết bằng CH_2Cl_2. Pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cô đặc thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất của Ví dụ 10 (75 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. Các điều kiện HPLC điều chế: Cột: Sunfire C18 (250 x 19 mm), Pha động A: 0,1% TFA trong H_2O, Pha động B: CH_3CN, Građien: 0 đến 40% B trong thời gian 25 phút, 100% B trong 10 phút, Tốc độ chảy: 14 mL/phút, Thời gian lưu: 20,5 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm):8,68 (s, 1H), 8,41-8,38 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,09-7,94 (m, 3H), 7,84-7,79 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,65-7,54 (m, 5H), 7,50-7,48 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,40-7,38 (d, J = 8,0 HZ, 1H), 7,33-7,30 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,62-6,60 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 4,0 Hz, 2H). Phương pháp LCMS O: thời gian lưu 1,35 phút, [M+1] = 406,2. HPLC Phương pháp B: độ tinh khiết 99,2%, thời gian lưu 10,26 phút.

Ví dụ 11

5-Phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)-2-(5-(triflometyl)-1,2,4-oxađiazol-3-yl)quinazolin-4-amin

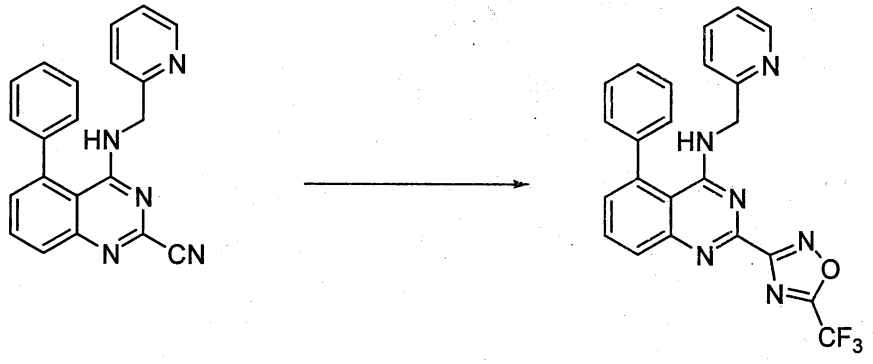


Bước 1. Điều chế 5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-cacbonitril



Dung dịch chứa 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (5,0 g, 14mmol) trong CH_3CN (50 mL) được bổ sung tetrametylamoni xyanua (4,5 g, 29mmol), tiếp đó là DBU (4,39 g, 28,88mmol). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 80 °C, ở đó nó được khuấy trong thời gian 12 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được dập tắt phản ứng bằng nước và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cô đặc thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng dung dịch etyl axetat 28% trong ete dầu mỏ để tạo ra 5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-cacbonitril (2,1 g) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,15-8,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,96-7,87 (m, 2H), 7,75-7,70 (dt, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,62-7,45 (m, 6H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 4,60 (d, J = 3,6 Hz, 2H). Phương pháp LCMS O: thời gian lưu 1,52 phút, [M+1] = 338,2.

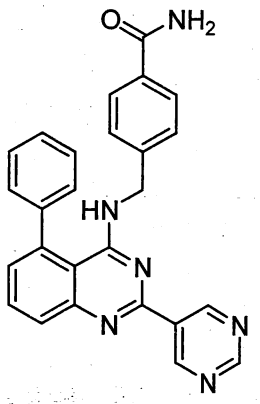
Bước 2. Ví dụ 11



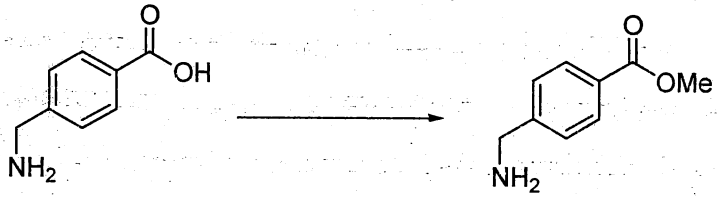
Dung dịch chứa 5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-cacbonitril (150 mg, 0,45mmol) trong EtOH (5 mL) được bổ sung NH_2OH-HCl (62 mg, 0,90mmol), tiếp đó là Et_3N (125 µL, 0,90mmol). Hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu, ở đó nó được khuấy trong thời gian 4 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn này được hoà tan trong THF (5 mL). Dung dịch thu được được làm lạnh đến 0 °C và pyriđin (145 µL, 1,80mmol), tiếp đó là trifloaxetic anhyđrit (125 µL, 0,90mmol) được bổ sung vào. Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng, ở đó nó được khuấy trong thời gian 16 giờ. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng etyl axetat 36% trong ete dầu mỏ để tạo ra hợp chất của Ví dụ 11 (65 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,19 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,99-7,91 (m, 2H), 7,75-7,71 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,60-7,54 (m, 5H), 7,44 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 4,68-4,67 (d, J = 3,6 Hz, 1H). Phương pháp LCMS O: thời gian lưu 1,71 phút, [M+1] = 449,0. HPLC Phương pháp B: độ tinh khiết 99,5%, thời gian lưu 9,66 phút.

Ví dụ 12

4-((5-Phenyl-2-(pyrimiđin-5-yl)quinazolin-4-ylamino)metyl)benzamit

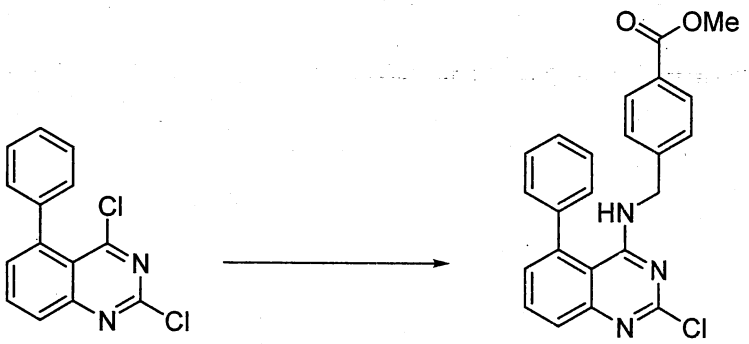


Bước 1. Điều chế metyl 4-(aminometyl)benzoat



Dung dịch chứa axit 4-(aminometyl)benzoic (1 g, 7mmol) trong MeOH (10 mL) được bổ sung từng giọt dung dịch H_2SO_4 đậm đặc (1 mL). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 60°C, ở đó nó được khuấy trong thời gian 12 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn này được hoà tan trong etyl axetat và sau đó trung hòa một cách cẩn thận bằng dung dịch NaOH 10%. Pha hữu cơ được tách ra và được rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra metyl 4-(aminometyl)benzoat (2,5 g) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phương pháp LCMS O: thời gian lưu 0,49 phút, [M+1] = 166,2.

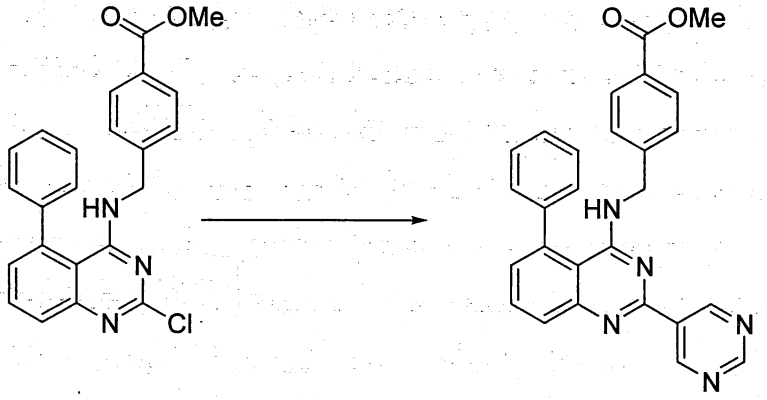
Bước 2. Điều chế metyl 4-((2-clo-5-phenylquinazolin-4-ylamino)-metyl)benzoat



Dung dịch chứa 2,4-điclo-5-phenylquinazolin (1 g, 4mmol) trong THF (15 mL) được bổ sung điisopropyletyl amin (1,86 mL, 10,9mmol), tiếp đó là metyl 4-

(aminometyl)benzoat (1,19 g, 7,21mmol). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 12 giờ. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và sau đó được rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô để tạo ra cặn. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng 6% etyl axetat trong ete dầu mỏ để tạo ra metyl 4-((2-clo-5-phenylquinazolin-4-ylamino)metyl)benzoat (600 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38-7,33 (m, 5H), 7,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,56 (bs, 1H), 4,53 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H). Phương pháp LCMS O: thời gian lưu 2,12 phút, [M+1] = 404,0. HPLC Phương pháp B: độ tinh khiết 97,8%, thời gian lưu 18,17 phút.

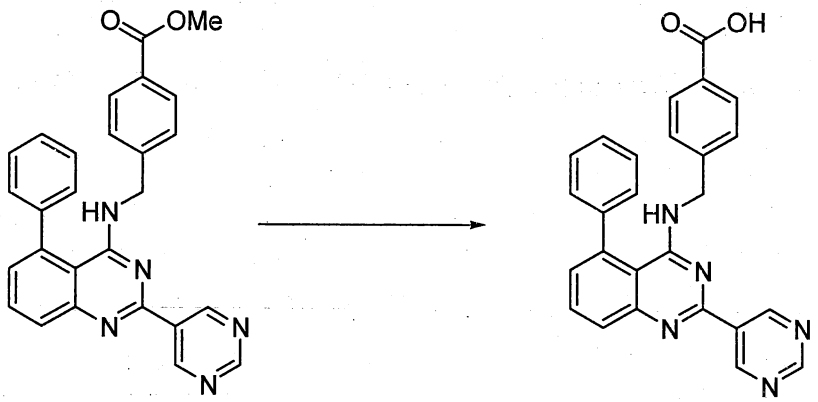
Bước 3. Điều chế metyl 4-((5-phenyl-2-(pyrimiđin-5-yl)quinazolin-4-ylamino)metyl)benzoat



Dung dịch chứa metyl 4-((2-clo-5-phenylquinazolin-4-ylamino)metyl)benzoat (550 mg, 1,36mmol) trong DMF (16 mL) và H_2O (0,5 mL) trong môi trường khí nitơ được bổ sung este pinacol của axit pyrimiđin-5-ylboric (422 mg, 2,04mmol) và kali cacbonat (377 mg, 2,72mmol). Hỗn hợp thu được được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút và sau đó (1,1′-bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua điclometan phức chất (50 mg, 0,068mmol) được bổ sung vào. Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này lại được loại khí trong 10 phút bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được đun nóng đến 110 °C, ở đó nó được khuấy trong thời gian 12 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Khi ở nhiệt độ này, hỗn hợp phản ứng này được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa lần lượt

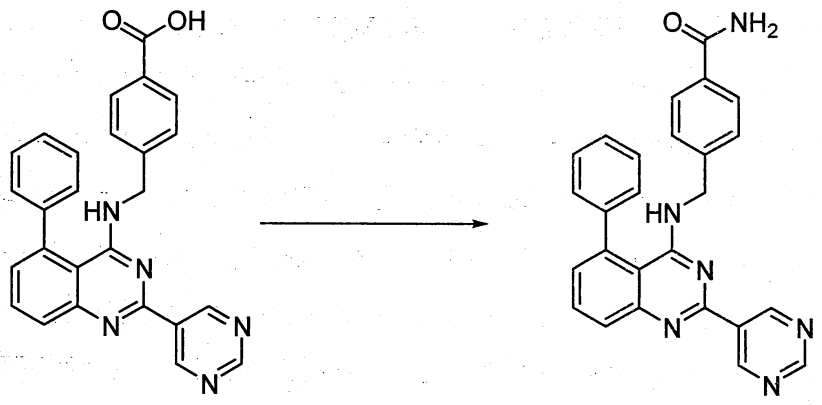
bằng nước và nước muối. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cô đặc thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng 0,5% MeOH trong CH_2Cl_2 để tạo ra metyl 4-((5-phenyl-2-(pyrimiđin-5-yl)quinazolin-4-ylamino)metyl)benzoat (400 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,62 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 7,93-7,86 (m, 4H), 7,54-7,49 (m, 5H), 7,37 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,94 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H). Phương pháp LCMS C: thời gian lưu 2,15 phút, [M+1] = 448,2. HPLC Phương pháp B: độ tinh khiết 98,5%, thời gian lưu 9,81 phút.

Bước 4. Điều chế axit 4-((5-phenyl-2-(pyrimiđin-5-yl)quinazolin-4-ylamino)metyl)benzoic



Dung dịch chứa metyl 4-((5-phenyl-2-(pyrimiđin-5-yl)quinazolin-4-ylamino)metyl)benzoat (400 mg, 0,89mmol) trong MeOH-THF-H_2O (6 mL-6 mL-0,5 mL) được bổ sung LiOH (112 mg, 2,67mmol). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 45 °C, ở đó nó được khuấy trong thời gian 12 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ MeOH và THF và sau đó một cách cẩn thận được axit hóa bằng dung dịch HCl 1,5N. Kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc để thu được axit 4-((5-phenyl-2-(pyrimiđin-5-yl)quinazolin-4-ylamino)metyl)benzoic (250 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12,87 (bs, 1H), 9,68 (s, 2H), 9,39 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,98 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,53-7,48 (m, 6H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,65 (bs, 1H), 4,78 (d, J = 5,2 Hz, 2H). Phương pháp LCMS O: thời gian lưu 1,73 phút, [M+1] = 434,2. HPLC Phương pháp B: độ tinh khiết 98,1%, thời gian lưu 8,24 phút.

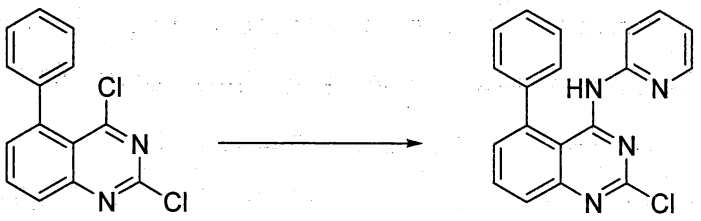
Bước 5. Ví dụ 12



Dung dịch chứa axit 4-((5-phenyl-2-(pyrimiđin-5-yl)quinazolin-4-ylamino)metyl)benzoic (75 mg, 0,17mmol), EDC-HCl (40 mg, 0,21mmol), và HOBt (28 mg, 0,21mmol) trong DMF (4 mL) được bổ sung điisopropyletyl amin (120 àL, 0,69mmol), tiếp đó là NH_4Cl (37 mg, 0,69mmol). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ, và sau đó được pha loãng bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Phần hữu cơ được tách ra, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cô đặc thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng dung dịch MeOH 3% trong CH_2Cl_2 để tạo ra hợp chất của Ví dụ 12 (25 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,65 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 7,94-7,85 (m, 3H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,52-7,49 (m, 5H), 7,36 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,89 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 4,8 Hz, 2H). Phương pháp LCMS O: thời gian lưu 1,49 phút, [M+1] = 433,2. HPLC Phương pháp B: độ tinh khiết 98,4%, thời gian lưu 7,52 phút.

Ví dụ 16

2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-yl)quinazolin-4-amin



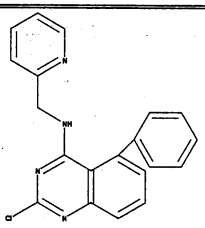
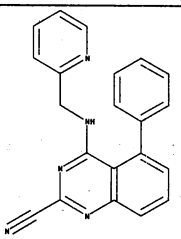
Huyền phù chứa NaH (13 mg, 0,547mmol) trong THF (2 mL) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung vào dung dịch chứa 3-aminopyriđin (26 mg, 0,273mmol) trong THF (2 mL). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Khi kết thúc thời gian này, dung dịch chứa 2,4-điclo-5-

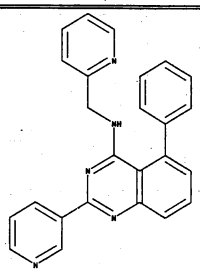
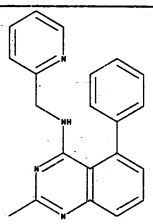
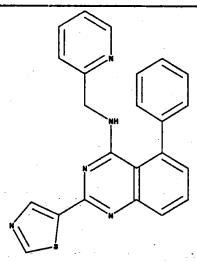
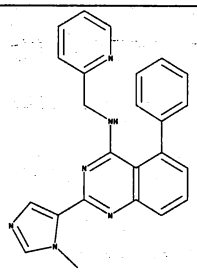
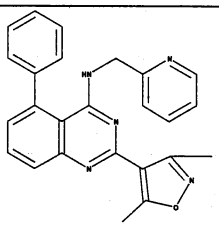
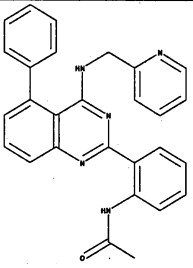
phenylquinazolin (75 mg, 0,273mmol) trong THF (2 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm lên tới nhiệt độ trong phòng, ở đó nó được khuấy trong thời gian 16 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được dập tắt phản ứng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hoà, và dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cô đặc thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng 30% etyl axetat trong ete dầu mỏ để tạo ra hợp chất của Ví dụ 16 (15 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,53-8,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,11-8,09 (dd, J = 4,0, 1,2 Hz, 1H), 7,92-7,88 (m, 2H), 7,82-7,78 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,73-7,69 (dt, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,62-7,60 (m, 3H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,39-7,37 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,97-6,94 (dd, J = 7,2, 4,8 Hz, 1H). Phương pháp LCMS M: thời gian lưu 1,73 phút, [M+1] = 333,2. HPLC Phương pháp B: độ tinh khiết 99,7%, thời gian lưu 17,30 phút.

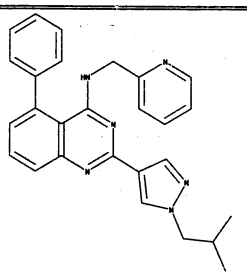
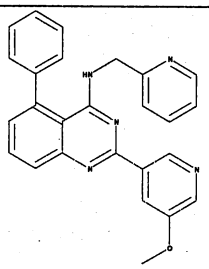
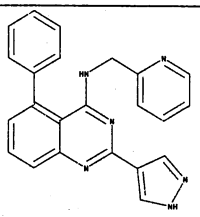
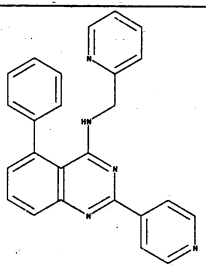
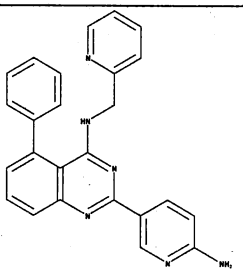
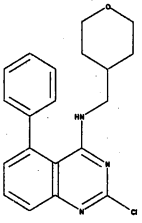
Các ví dụ 19-58

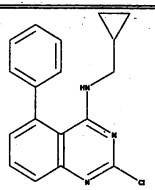
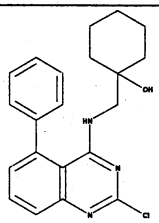
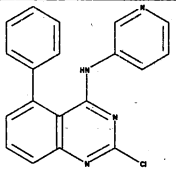
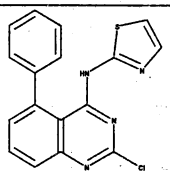
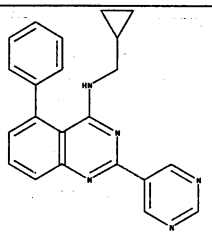
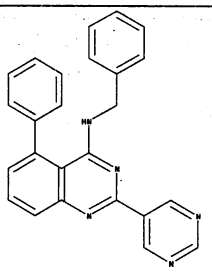
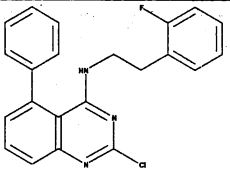
Các ví dụ 19-58 được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự đã được mô tả trên đây. Dữ liệu HPLC/MS đối với mỗi hợp chất được thu gom bằng cách sử dụng phương pháp E, và trọng lượng phân tử được xác định bằng MS (ES) theo công thức m/z. Cả thời gian lưu và dữ liệu MS đối với các ví dụ được thể hiện trong bảng 1a, trong đó MW = trọng lượng phân tử.

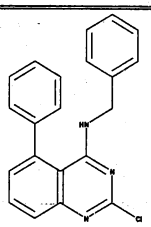
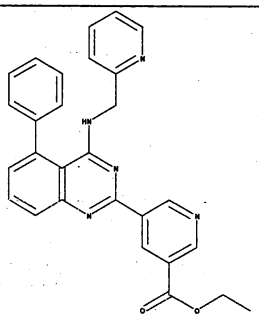
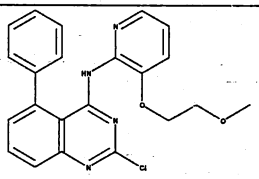
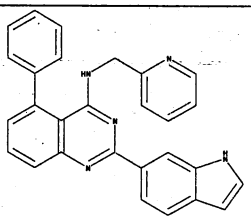
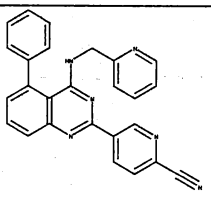
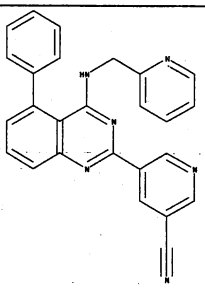
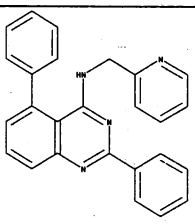
Bảng 1a

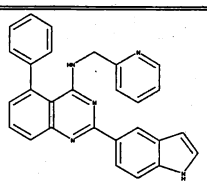
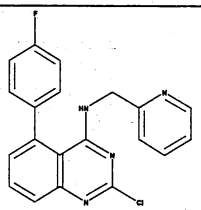
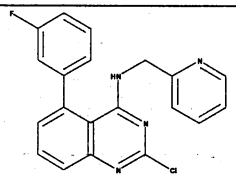
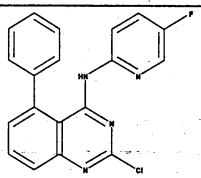
Ví dụ	Cấu trúc	MW	Dữ liệu LCMS	Phương pháp LCMS
19		346,813	[M+1] 347,0 Rt: 0,95 phút	A
20		337,377	[M+1] 338,3 Rt: 0,88 phút	D

Ví dụ	Cấu trúc	MW	Dữ liệu LCMS	Phương pháp LCMS
21		389,452	[M+1] 390,3 Rt: 0,73 phút	D
22		326,394	[M+1] 327,1 Rt: 0,65 phút	A
23		395,48	[M+1] 396,3 Rt: 0,86 phút	D
24		392,456	[M+1] 393,2 Rt: 0,72 phút	A
25		407,467	[M+1] 408,2 Rt: 1,525 phút	M
26		445,515	[M+1] 446,2 Rt: 1,477 phút	M

Ví dụ	Cấu trúc	MW	Dữ liệu LCMS	Phương pháp LCMS
27		434,536	[M+1] 435,2 Rt: 1,667 phút	M
29		419,478	[M+1] 420,2 Rt: 1,631 phút	N
30		378,429	[M+1] 379,2 Rt: 1,359 phút	M
31		389,452	[M+1] 390,2 Rt: 1,370 phút	M
32		404,467	[M+1] 405,2 Rt: 1,298 phút	M
34		353,845	[M+1] 354,2 Rt: 1,675 phút	O

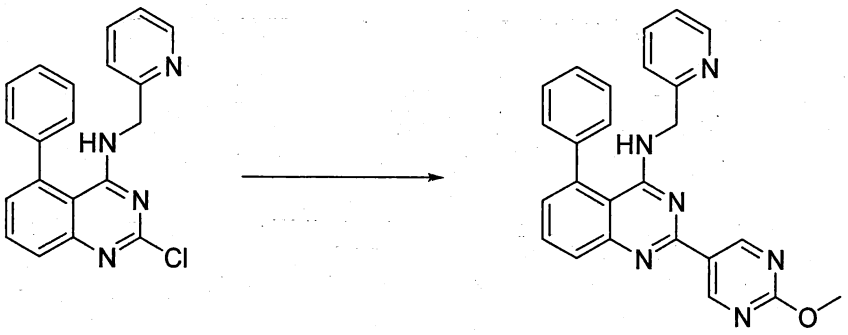
Ví dụ	Cấu trúc	MW	Dữ liệu LCMS	Phương pháp LCMS
35		309,793	[M+1] 310,2 Rt: 1,893 phút	O
36		367,872	[M+1] 368,2 Rt: 1,857 phút	O
37		332,786	[M+1] 333,2 Rt: 1,888 phút	N
38		338,814	[M+1] 339,0 Rt: 1,907 phút	O
39		353,42	[M+1] 354,2 Rt: 1,626 phút	O
40		389,452	[M+1] 390,2 Rt: 1,810 phút	O
41		377,842	[M+1] 378,2 Rt: 2,042 phút	O

Ví dụ	Cấu trúc	MW	Dữ liệu LCMS	Phương pháp LCMS
42		345,825	[M+1] 346,2 Rt: 2,000 phút	O
43		461,515	[M+1] 462,2 Rt: 2,138 phút	Q
45		406,865	[M+1] 407,2 Rt: 1,656 phút	Q
46		427,5	[M+1] 428,2 Rt: 1,622 phút	O
47		414,461	[M+1] 415,2 Rt: 2,036 phút	M
48		414,461	[M+1] 415,2 Rt: 1,653 phút	O
50		388,464	[M+1] 389,2 Rt: 1,605 phút	O

Ví dụ	Cấu trúc	MW	Dữ liệu LCMS	Phương pháp LCMS
51		427,5	[M+1] 428,2 Rt: 1,663 phút	O
54		364,803	[M+1] 365,2 Rt: 1,517 phút	O
55		364,803	[M+1] 365,2 Rt: 1,530 phút	O
58		350,777	[M-1] 349,0 Rt: 3,084 phút	P

Ví dụ 62

2-(2-metoxypyrimiđin-5-yl)-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin



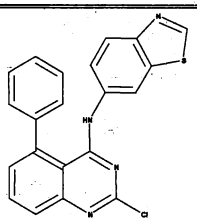
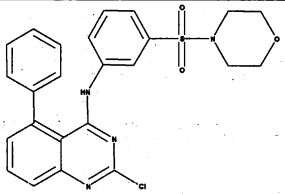
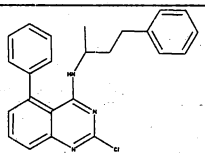
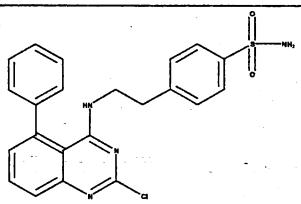
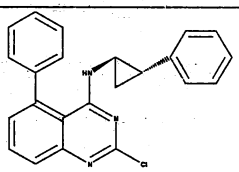
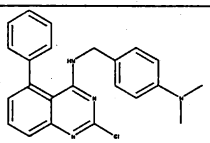
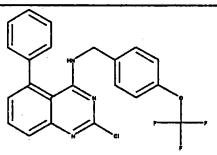
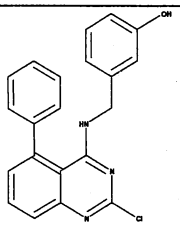
Dung dịch chứa 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (300 mg, 0,87mmol) trong DMF (20 mL) và H_2O (2 mL) trong môi trường khí nitơ được bổ sung axit 2-metoxypyrimiđin-5-ylboric (199 mg, 1,30mmol) và kali cacbonat (239 mg, 1,73mmol). Hỗn hợp thu được được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút và sau đó tetrakis(triphenylphosphin)paladi (100 mg, 0,086mmol) được bổ sung vào. Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này lại được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 10 phút. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được đun nóng

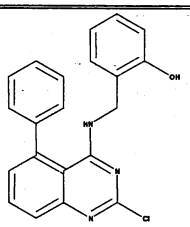
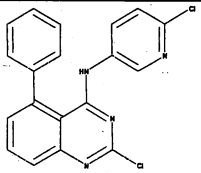
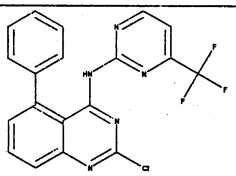
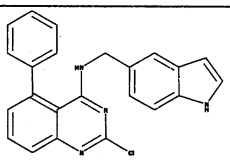
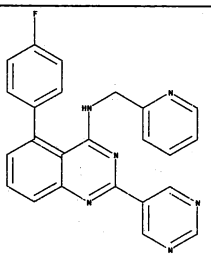
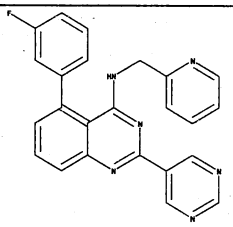
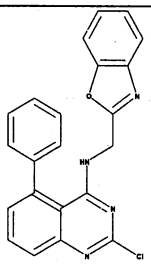
đến 90°C, ở đó nó được khuấy trong thời gian 12 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng etyl axetat và nhóm hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cô đặc thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 2-(2-metoxypyrimiđin-5-yl)-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (205 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. Các điều kiện HPLC điều chế: Cột: Sunfire C18 (250 x 19 mm), Pha động A: 0,1% TFA trong H_2O, Pha động B: CH_3CN, Građien: 0 đến 40% B trong thời gian 35 phút, 100% B trong 10 phút, Tốc độ chảy: 14 mL/phút, Thời gian lưu: 28 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,50 (s, 2H), 8,27 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,85-7,81 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60-7,52 (m, 5H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 1H), 4,83 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H). Phương pháp LCMS O: thời gian lưu 1,45 phút, [M+1] = 421,2. HPLC Phương pháp B: độ tinh khiết 98,7%, thời gian lưu 5,53 phút.

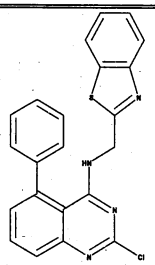
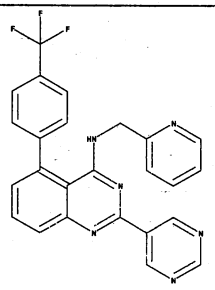
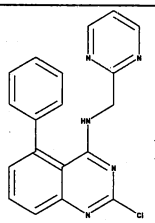
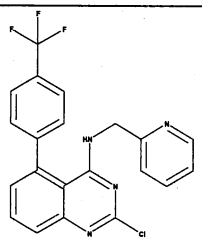
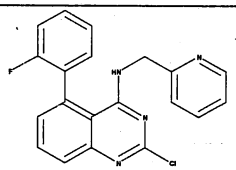
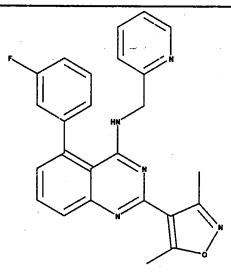
Các ví dụ 66-158

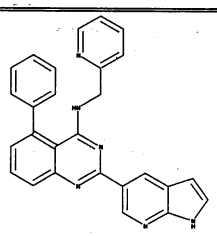
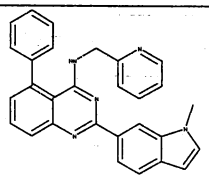
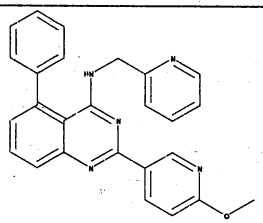
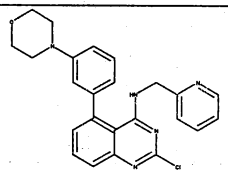
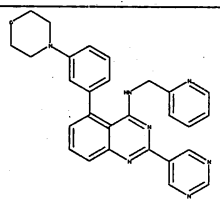
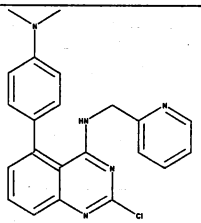
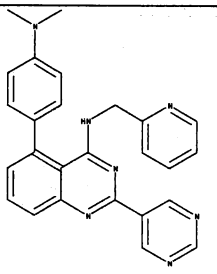
Các ví dụ 66-158 được tổng hợp bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp đã được mô tả trên đây. Dữ liệu HPLC/MS đối với mỗi hợp chất được thu thập bằng cách sử dụng phương pháp E, và trọng lượng phân tử được xác định bằng MS (ES) bằng công thức m/z. Cả thời gian lưu và dữ liệu MS đối với các ví dụ này được thể hiện trong bảng 1b, trong đó MW = trọng lượng phân tử.

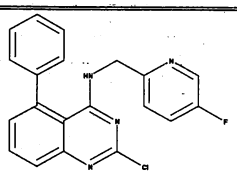
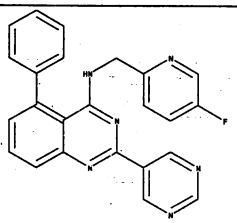
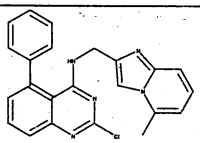
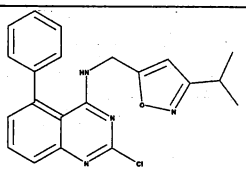
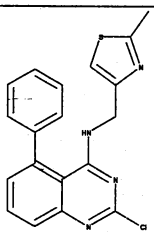
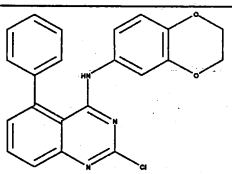
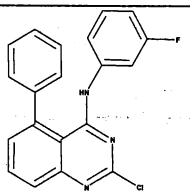
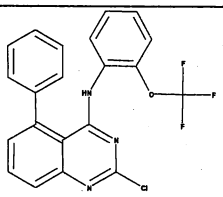
Bảng 1b

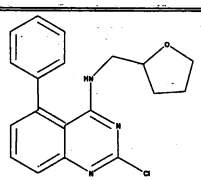
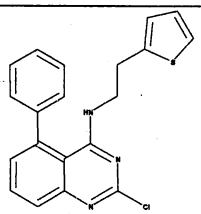
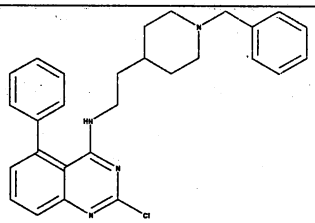
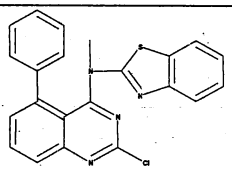
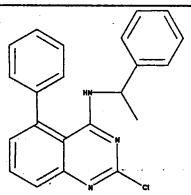
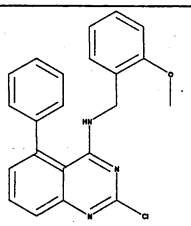
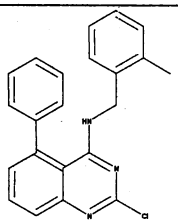
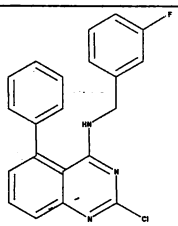
Ví dụ	Cấu trúc	MW	Dữ liệu LCMS	Phương pháp LCMS
66		388,873	[M-1] 386,8 Rt: 5,82 phút	L
67		480,967	[M] 478,7 Rt: 5,75 phút	L
68		387,905	[M] 385,9 Rt: 7,09 phút	L
69		438,93	[M-1] 436,9 Rt: 4,67 phút	L
70		371,862	[M-1] 369,9 Rt: 6,68 phút	L
72		388,893	[M] 386,9 Rt: 6,47 phút	L
74		429,822	[M-1] 427,8 Rt: 6,83 phút	L
76		361,824	[M-1] 359,9 Rt: 5,06 phút	L

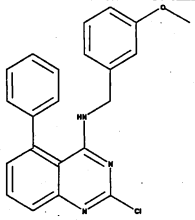
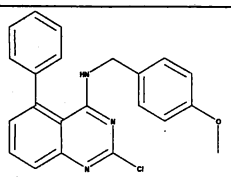
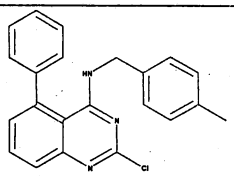
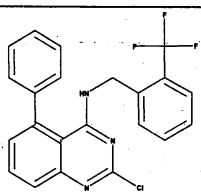
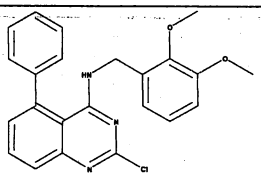
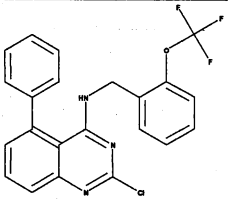
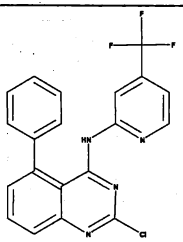
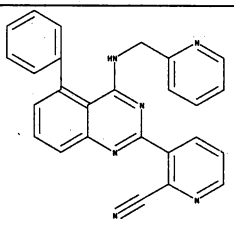
Ví dụ	Cấu trúc	MW	Dữ liệu LCMS	Phương pháp LCMS
77		361,824	[M-1] 359,8 Rt: 5,40 phút	L
84		367,231	[M-1] 364,9 Rt: 6,09 phút	L
85		401,772	[M-1] 399,8 Rt: 5,42 phút	L
87		384,861	[M-1] 382,9 Rt: 5,72 phút	L
88		408,43	[M+1] 409,2 Rt: 2,031 phút	Q
89		408,43	[M+1] 409,2 Rt: 2,035 phút	Q
92		386,834	[M+1] 387,0 Rt: 2,102 phút	O

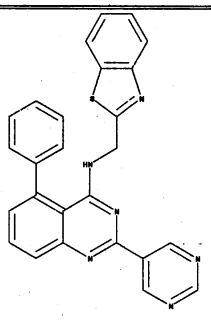
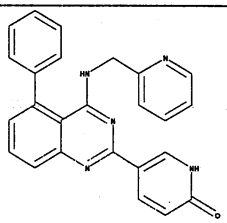
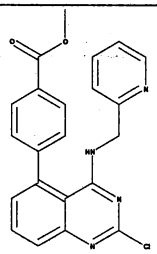
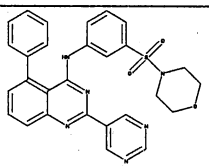
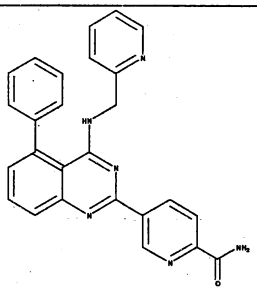
Ví dụ	Cấu trúc	MW	Dữ liệu LCMS	Phương pháp LCMS
93		402,899	[M+1] 403,0 Rt: 2,159 phút	O
95		458,438	[M+1] 459,2 Rt: 3,225 phút	S
96		347,801	[M+1] 348,2 Rt: 1,706 phút	O
97		414,811	[M+1] 415,2 Rt: 2,016 phút	Q
99		364,803	[M+1] 365,2 Rt: 2,010 phút	Q
102		425,458	[M+1] 426,2 Rt: 3,298 phút	S

Ví dụ	Cấu trúc	MW	Dữ liệu LCMS	Phương pháp LCMS
103		428,488	[M+1] 429,2 Rt: 2,030 phút	Q
104		441,526	[M+1] 442,2 Rt: 1,755 phút	O
105		419,478	[M+1] 420,2 Rt: 3,957 phút	R
106		431,917	[M+1] 432,2 Rt: 1,902 phút	Q
107		475,544	[M+1] 476,2 Rt: 1,971 phút	Q
108		389,881	[M+1] 390,2 Rt: 2,006 phút	Q
109		433,508	[M+1] 434,2 Rt: 2,084 phút	Q

Ví dụ	Cấu trúc	MW	Dữ liệu LCMS	Phương pháp LCMS
110		364,803	[M+1] 365,0 Rt: 1,866 phút	O
111		408,43	[M+1] 409,2 Rt: 2,099 phút	Q
113		399,876	[M] 400,0 Rt: 3,09 phút	L
114		378,855	[M] 379,0 Rt: 3,68 phút	L
117		366,867	[M] 366,9 Rt: 3,32 phút	L
118		389,834	[M] 388,2 Rt: 6,00 phút	L
119		349,789	[M] 348,1 Rt: 6,48 phút	L
122		415,796	[M-1] 414,1 Rt: 6,69 phút	L

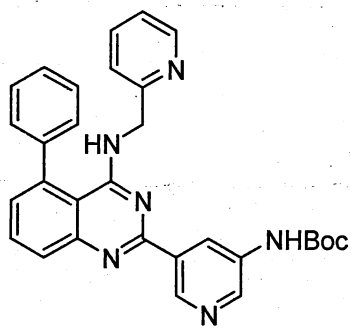
Ví dụ	Cấu trúc	MW	Dữ liệu LCMS	Phương pháp LCMS
126		339,819	[M-1] 338,2 Rt: 5,28 phút	L
127		365,879	[M-1] 364,2 Rt: 6,30 phút	L
128		457,01	[M-1] 455,2 Rt: 5,07 phút	L
129		402,899	[M-1] 401,1 Rt: 6,17 phút	L
130		359,851	[M-1] 358,2 Rt: 6,46 phút	L
131		375,851	[M-1] 374,2 Rt: 6,31 phút	L
132		359,851	[M-1] 358,1 Rt: 6,50 phút	L
133		363,815	[M] 362,1 Rt: 6,16 phút	L

Ví dụ	Cấu trúc	MW	Dữ liệu LCMS	Phương pháp LCMS
134		375,851	[M-1] 374,2 Rt: 6,06 phút	L
135		375,851	[M-1] 374,3 Rt: 6,06 phút	L
136		359,851	[M-1] 358,2 Rt: 6,57 phút	L
137		413,823	[M-1] 412,1 Rt: 6,59 phút	L
138		405,877	[M+1] 406,1 Rt: 6,03 phút	L
139		429,822	[M-1] 428,1 Rt: 6,76 phút	L
143		400,784	[M-1] 399,1 Rt: 6,92 phút	L
148		414,461	[M+1] 415,2 Rt: 1,685 phút	O

Ví dụ	Cấu trúc	MW	Dữ liệu LCMS	Phương pháp LCMS
149		446,526	[M+1] 447,0 Rt: 3,991 phút	S
150		405,451	[M+1] 406,2 Rt: 1,347 phút	O
152		404,849	[M+1] 405,2 Rt: 1,909 phút	Q
154		524,594	[M+1] 525,2 Rt: 2,041 phút	Q
158		432,477	[M+1] 433,0 Rt: 1,455 phút	O

Ví dụ 159

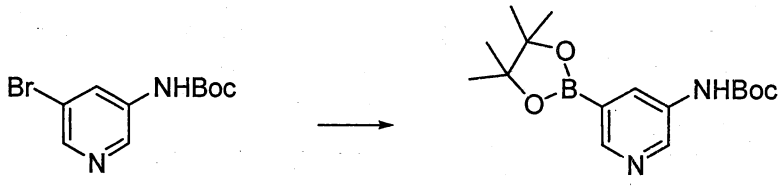
Tert-butyl 5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-ylcarbamat



Bước 1: Điều chế tert-butyl 5-brompyriđin-3-ylcarbamat

5-brompyriđin-3-amin (2,00 g, 11,5mmol) trong THF (25 mL) được bổ sung natri hexametyldisilazit (25,4 mL, 25,4mmol, 1 M trong THF) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Boc-anhyđrit (2,52 mL, 15,6mmol) trong THF (10 mL) được bổ sung từ từ vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thêm 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch HCl 0,1M (30 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp chiết được rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra tert-butyl 5-brompyriđin-3-ylcarbamat (2,5 g, 81 %), chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phương pháp LCMS 0018: thời gian lưu 1,84 phút, [M+1] = 275,0 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,82 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,30 (d, 1H, J = 2Hz), 8,18 (s,1H), 1,49 (s, 9H).

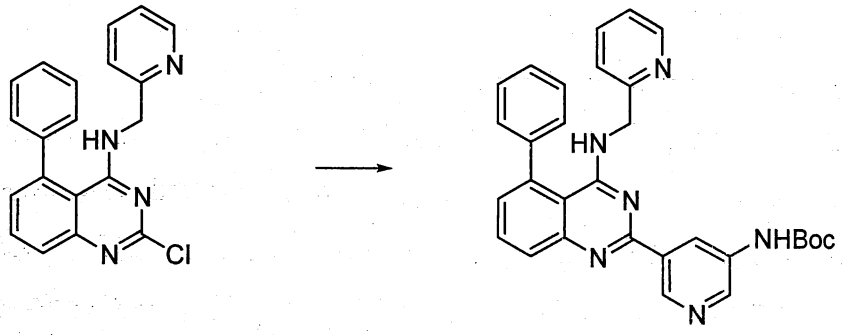
Bước 2: Điều chế tert-butyl 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-ylcarbamat



Hỗn hợp chứa tert-butyl 5-brompyriđin-3-ylcarbamat (0,8 g, 2,9mmol), bis(pinacolato)điboron (0,82 g, 3,2mmol) và kali axetat (0,86 g, 8,7mmol) trong 1,4-đioxan (15 mL) được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. Sau thời gian này, phức chất (1,1'-Bis(điphenylphosphino)feroxen)palađi (II) clorua điclometan (0,12 g, 0,1mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này lại được loại khí trong 10 phút bằng nitơ. Khi hoàn thành thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được đun nóng trong

lò vi sóng ở nhiệt độ 120 ^{O}C trong thời gian 45 phút. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô tert-butyl 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-ylcarbamat (1,7 g), chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

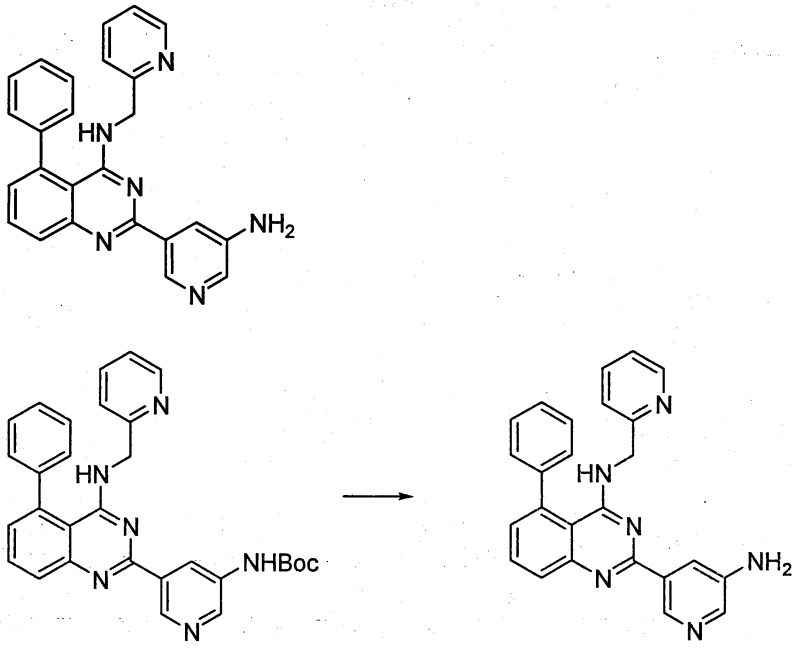
Bước 3. Ví dụ 159



Dung dịch chứa 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (1,2 g, 3,4mmol) trong 1,4-đioxan (10 mL) và H_2O (2,5 mL) trong môi trường khí nitơ được bổ sung tert-butyl 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-ylcarbamat (1,7 g, 5,3mmol), và kali cacbonat (1,4 g, 10mmol). Hỗn hợp này được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. và sau đó phức chất (1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua điclometan (0,25 mg, 0,3mmol) được bổ sung vào. Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này lại được loại khí trong 10 phút bằng nitơ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 90^{O}C trong thời gian 16 giờ, và sau đó để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Khi ở nhiệt độ này, hỗn hợp phản ứng này được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước và sau đó được chuyển tới phễu chiết. Pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và bão hoà NaCl, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel cột sử dụng hỗn hợp điclometan/metanol để tạo ra hợp chất của Ví dụ 159 (0,9 g, hiệu suất 52%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,73 (br s, 1H); 9,25 (d, 1H, J = 2Hz); 8,95 (s, 1H); 8,76 (s, 1H); 8,25 (d, 1H, J = 4HZ); 7,91-7,80 (m, 2H); 7,73 (t, 1H, J = 8Hz); 7,60-7,50 (m, 5H); 7,39-7,29 (m, 2H); 7,25 (t, 1H, J = 10Hz); 6,83 (br s, 1H); 4,74 (d, 2H, J = 3,6 Hz); 1,54 (s, 9H). Phương pháp LCMS W: thời gian lưu 2,21 phút; [M+1] = 505,2; HPLC Phương pháp K: độ tinh khiết 97,7%, thời gian lưu = 15,80 phút.

Ví dụ 160

2-(5-Aminopyriđin-3-yl)-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin

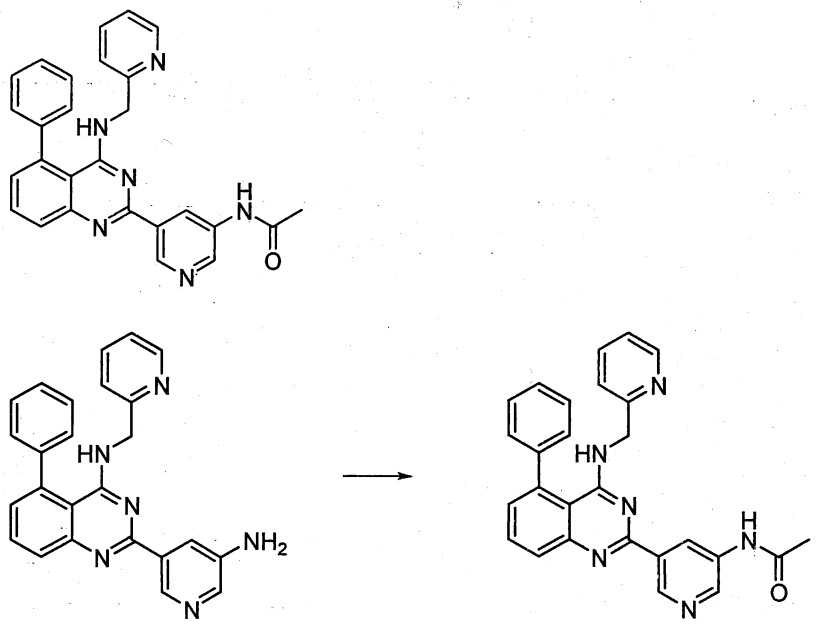


Dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 159 (750 mg, 1,48mmol) trong DCM (5 mL) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung dung dịch HCl 1,5M trong đioxan (1,5 M). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ và sau đó được cô để tạo ra cặn. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký nhanh kết hợp bằng cách sử dụng 3% metanol trong DCM để tạo ra hợp chất của Ví dụ 160 (560 mg, 93 % hiệu suất) as an off trắng rắn. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 8,84 (s, 1H); 8,24 (d, 1H, J = 3,6Hz): 8,04 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,89-7,79 (m, 2H); 7,72 (t, 1H, J = 7,2Hz); 7,62-7,48 (m, 5H); 7,35-7,22 (m, 3H); 6,78 (s, 1H); 5,47 (s, 2H); 4,73 (d, 12H, J = 3,6Hz); Phương pháp LCMS X: thời gian lưu 1,91 phút, [M+1] = 405,2

HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 99,3%, thời gian lưu = 6,84 phút.

Ví dụ 161

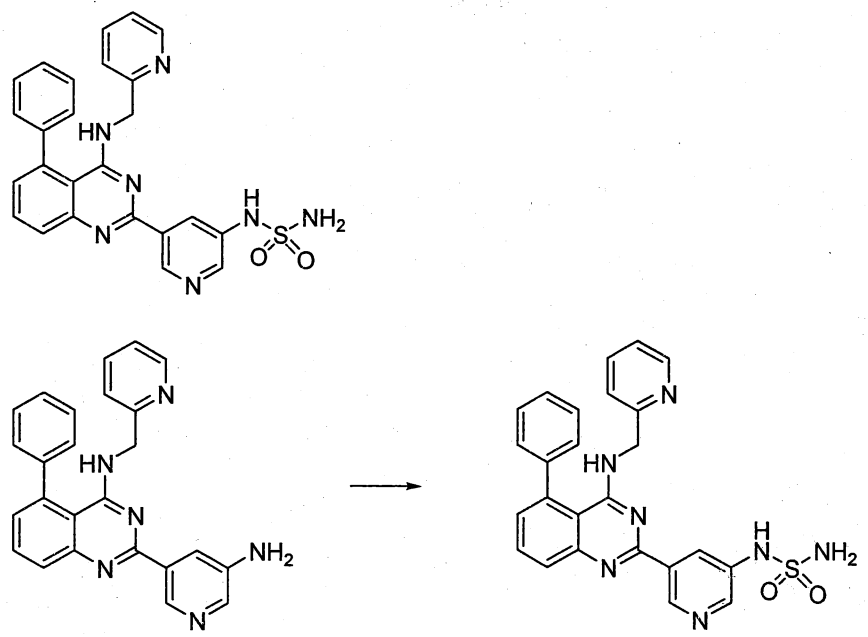
N-(5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)axetamit



Dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 160 (0,2 g, 0,5mmol) trong axeton (20 mL) được bổ sung axetyl clorua (0,2 mL, 0,55mmol) và kali cacbonat (0,2 g, 1,5mmol). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit, và phần dịch lọc được cô để tạo ra cặn. Cặn này được pha loãng bằng EtOAc và hữu cơ phần được rửa bằng bão hoà natri bicacbonat (10 mL). Pha hữu cơ được làm khô, và sau đó tinh chế bằng sắc ký trên silicagel cột sử dụng điclometan/metanol dưới dạng dung môi để thu được hợp chất của ví dụ 161 (180 mg, 82 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 10,34 (s, 1H); 9,31 (d, 1H, J = 2,4Hz); 8,96 (d, 2H, J = 5,2Hz), 8,24 (d, 1H, J = 4,8Hz), 7,93-7,80 (m, 2H), 7,73 (dt, 1H, J = 2,4Hz,7,6Hz), 7,60-7,47 (m, 5H), 7,38-7,28 (m, 2H), 7,24 (t, 1H, J = 9,2Hz), 6,85 (br s, 1H), 4,74 (d, 2H, J = 4Hz), 2,13 (s, 3H). Phương pháp LCMS W: thời gian lưu 1,85min, [M+1] = 447,2. HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 98,5%, thời gian lưu = 7,20 phút.

Ví dụ 162

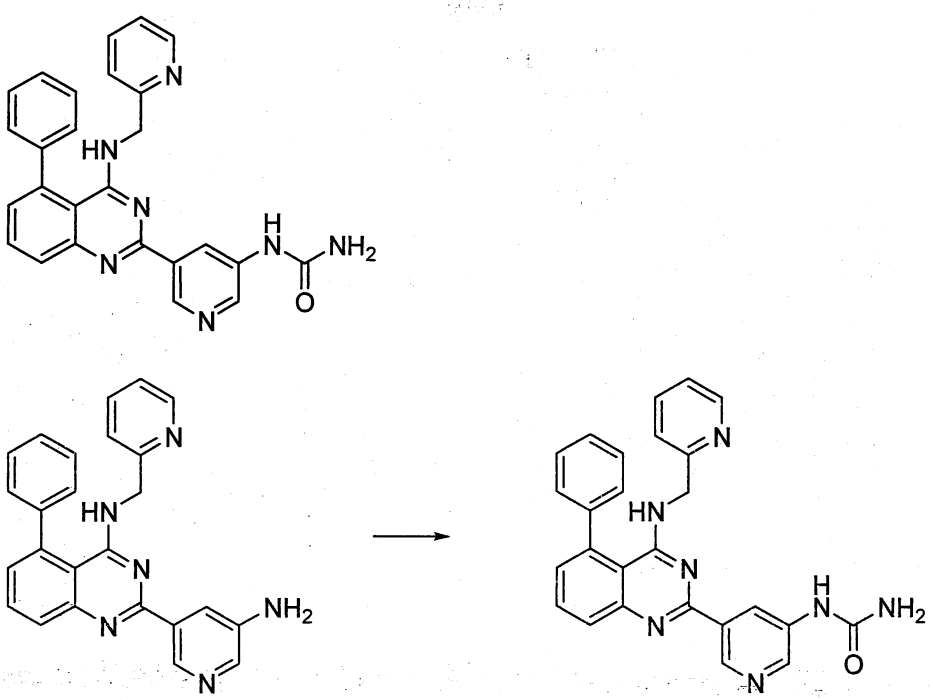
N-(5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl) sulfamit



Dung dịch chứa closulfonylisoxyanat (0,021 mL, 0,24mmol) trong DCM (4 mL) được bổ sung t-BuOH (0,023 mL, 0,24mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 10 phút. Sau thời gian này, TEA được bổ sung (0,05 ml, 0,3mmol), tiếp đó là dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 160 (0,1 g, 0,24mmol) trong DCM. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thêm 3 h và sau đó được rửa bằng dung dịch Na_2CO_3. Pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp chiết được làm khô, được cô dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký trên silicagel cột sử dụng hỗn hợp điclometan/metanol để tạo ra hợp chất của Ví dụ 162 (0,040 g, hiệu suất 34%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 9,88 (s, 1H); 9,30 (s, 1H); 8,61 (br s, 1H); 8,56 (d, 1H, J = 2,4Hz); 8,24 (d, 1H, J = 4,4Hz); 7,91-7,80 (m, 2H); 7,73 (dt, 1H, J = 7,6Hz); 7,61-7,49 (m, 5H); 7,38-7,29 (m, 4H); 7,24 (t, 1H, J = 5,6Hz); 6,86 (br t, 1H, J = 3,6Hz); 4,74 (d, 2H, J = 4Hz). Phương pháp LCMS X: thời gian lưu 1,81 phút, [M+1] = 484,2. HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 97,1%, thời gian lưu = 7,83 phút.

Ví dụ 163

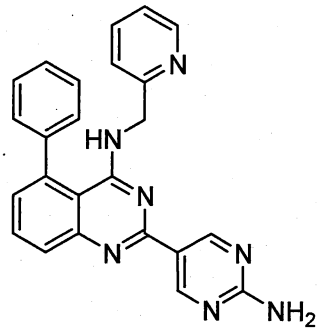
1-(5-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)ure

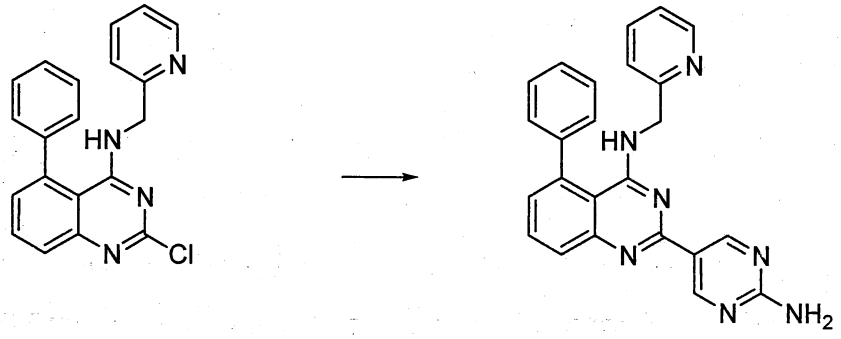


Dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 160 (0,2 g, 0,5mmol) trong DCM ở nhiệt độ 0°C được bổ sung closulfonylisoxyanat (0,081 mL, 0,90mmol). Huyền phù đặc thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 h và sau đó 2 mL dung dịch HCl 1,5N được bổ sung vào. Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 40 °C, ở đó nó được khuấy thêm 2 giờ. Dung dịch thu được được trung hòa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa và phần nước được chiết bằng DCM. Các phần hữu cơ kết hợp chiết được làm khô, được cô và tinh chế bằng HPLC điều chế bằng cách sử dụng dung dịch 5% metanol trong điclometan để tạo ra hợp chất của Ví dụ 163 (0,040 g, hiệu suất 18 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 9,19 (s, 1H); 8,94 (s, 1H); 8,83 (s, 1H); 8,76 (d, 1H, J = 2,4Hz); 8,24 (d, 1H, J = 4,8Hz); 7,90-7,80 (m, 2H); 7,73 (t, 1H, J = 8,4Hz); 7,60-7,50 (m, 5H); 7,38-7,29 (m, 2H); 7,24 (t, 1H, J = 5,2Hz); 6,83 (br t, 1H, J = 4Hz); 6,07 (br s, 2H); 4,74 (d, 2H, J = 4Hz). Phương pháp LCMS T: thời gian lưu 1,43 phút, [M+1] = 448,0. HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 98,8%, thời gian lưu = 6,95 phút.

Ví dụ 164

2-(2-Aminopyrimiđin-5-yl)-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin



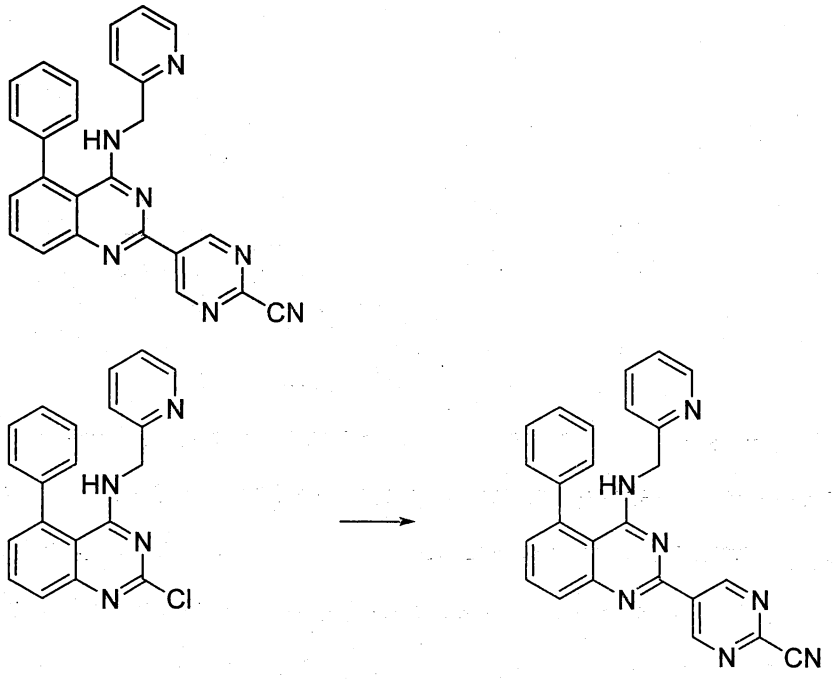


Dung dịch chứa 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (0,7 g, 2,02mmol) trong 1,4-đioxan (30 mL) và H_2O (5 mL) trong môi trường khí nitơ được bổ sung este 2-aminopyrimiđin-5-ylboric (670 g, 3,03mmol), và kali cacbonat (0,55 g, 4,04mmol). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp này được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút và sau đó phức chất (1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua điclometan (0,147 mg, 0,20mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này lại được loại khí trong 10 phút bằng nitơ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 90 °C, ở đó nó được khuấy trong thời gian 16 giờ. Sau khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp phản ứng này được chuyển tới phễu chiết và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch NaCl bão hoà, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cô đặc thu được được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel cột sử dụng hỗn hợp điclometan/metanol làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất của Ví dụ 164 (0,42 g, 52 % hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,20 (s, 2H), 8,23 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,78 (d, 2H, J = 2,4 Hz), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 5H), 7,34-7,30 (m, 1H),7,26-7,20 (m, 2H), 7,18-7,13 (br s, 2H), 6,76 (br s, 1H), 4,67 (d, 2H, J = 4,0 Hz); Phương pháp LCMS U: thời gian lưu 1,38

phút; [M+1] = 406; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 99,5 %, thời gian lưu = 6,74 phút.

Ví dụ 165

5-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyrimiđin-2-cacbonitril

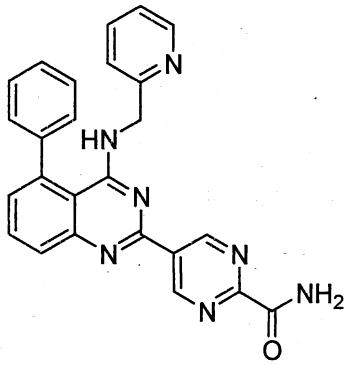


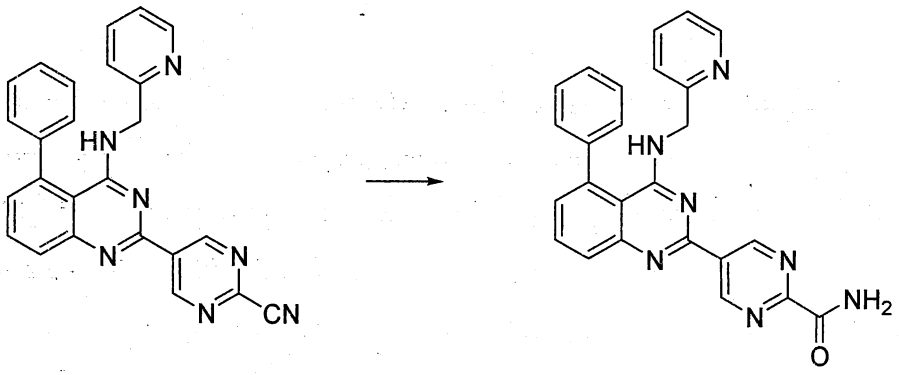
Dung dịch chứa 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (0,22 g, 0,65mmol) trong 1,4-đioxan (10 mL) và H_2O (2 mL) trong môi trường khí nitơ được bổ sung 2-xyanopyrimiđin-5-ylboric este (0,22 g, 0,97mmol), và kali cacbonat (0,18 g, 1,30mmol). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp này được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. Sau thời gian này, phức chất (1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua điclometan (0,048 mg, 0,06mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng lại được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 10 phút. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được khuấy được đun nóng đến 90 °C, ở đó nó được khuấy trong thời gian 16 giờ. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp phản ứng này được chuyển tới phễu chiết và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và bão hoà NaCl, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất

giảm. Phần cô đặc thu được được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel cột sử dụng hỗn hợp điclometan/metanol làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất của Ví dụ 165 (0,13 g, 49 % hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,86 (s, 2H), 8,22 (d, 1H, J =6,4 Hz), 7,94 (dd, 1H, J =1,6 Hz J =8,4 Hz), 7,89 (dd, 1H, J = 3,2 Hz, J =11,2 Hz), 7,74 (dt, 1H, J =1,6 Hz, 8 Hz,), 7,63-7,50 (m, 5H),7,40-7,32 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H, J =5,2 Hz, 6,8 Hz), 7,08 (br t, 1H, J = 4Hz), 4,76 (d, 2H, J =4,4 Hz). Phương pháp LCMS U: thời gian lưu 1,85 phút; [M+1] = 416,0; HPLC Phương pháp A4: độ tinh khiết 97,6%, thời gian lưu = 23,30 phút.

Ví dụ 166

5-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyrimiđin-2-carboxamit



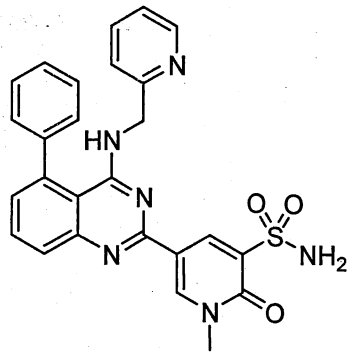


Dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 165 (0,115 g, 0,270mmol) trong THF được bổ sung dung dịch NaOH (0,044 g, 1,1mmol) và nước. Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và hyđro peroxit (0,037 g, 1,1mmol) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó được cô để tạo ra cặn. Cặn này được pha loãng bằng nước và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp chiết được làm khô và được cô. Thu được cặn được tinh chế bằng TLC điều chế sử dụng hỗn hợp điclometan/metanol làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất của Ví dụ 166

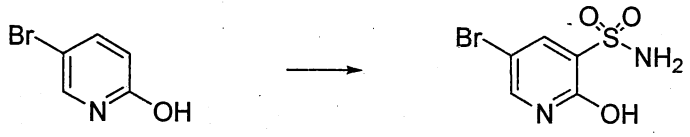
(0,075 g, hiệu suất 63 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 9,82 9s, 2H); 8,35 (d, 1H, J = 4Hz); 3,28 (s, 1H); 7,96 (dd, 1H, J = 0,8, 8,4Hz): 7,85 (t, 1H, J = 7,2Hz); 7,74 (dt, 1H, J = 1,4, 7,6Hz); 7,56-7,48 (m, 5H); 7,38 (dd, 1H, J = 0,8, 7,8Hz); 7,31-7,22 (m, 2H); 4,75 (d, 2H, J = 4Hz). Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,81 phút, [M+1] = 434,2. HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 96,1 %, thời gian lưu = 9,30 phút.

Ví dụ 167

1-metyl-2-oxo-5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)-1,2-đihyđropyriđin-3-sulfonamit

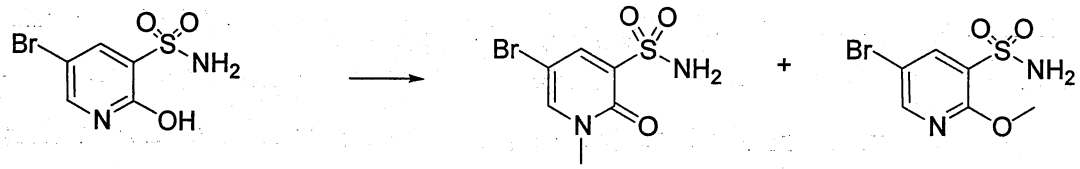


Bước 1. Điều chế 5-brom-2-hyđroxypyriđin-3-sulfonamit



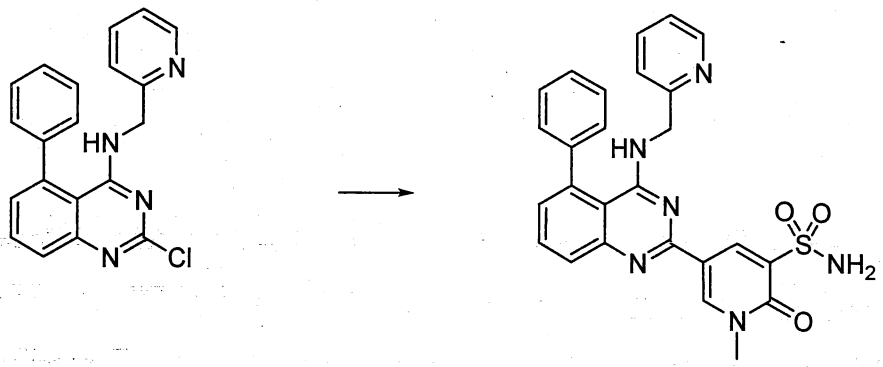
Dung dịch chứa 5-brompyriđin-2-ol (0,5 g, 2,8mmol) trong axit closulfonic (10 mL) được đun nóng đến 150 °C trong thời gian 16 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được bổ sung từng giọt vào dung dịch nước amoniac đã được làm lạnh sơ bộ (100 mL) ở nhiệt độ 0 °C. Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 1 giờ. Pha nước sau đó được chiết bằng etyl axetat (150 mL), được làm khô và được cô để tạo ra cặn. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký ISCO sử dụng dung dịch 3 % metanol trong DCM để tạo ra 5-brom-2-hyđroxypyriđin-3-sulfonamit (210 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12,67 (br s, 1H); 8,03 (d, 1H, J = 2,8Hz); 7,98 (d, 1H, J = 2,8Hz); 7,11 (s, 1H). Phương pháp LCMS U: thời gian lưu 1,85 phút; [M+1] = 253,0.

Bước 2. Điều chế 5-brom-2-metoxypyriđin-3-sulfonamit



Dung dịch chứa 5-brom-2-hyđroxypyriđin-3-sulfonamit (0,5 g, 1,9mmol) trong MeOH/DCM (15 mL, 1:1) ở nhiệt độ -10°C được bổ sung dung dịch trimetylsilylđiazometan (2 M, 1,97 mL, 3,9mmol). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng metanol và $CHCl_3$ đến 5-brom-1-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-sulfonamit để thu được 5-brom-1-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-sulfonamit (280 mg, 53 % hiệu suất) và 5-brom-2-metoxypyriđin-3-sulfonamit (180 mg, hiệu suất 34 %). Dữ liệu đối với 5-brom-1-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-sulfonamit: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 8,42 (d, 1H, J = 2,8Hz); 7,99 (d, 1H, J = 2,8Hz); 7,14 (s, 1H); 3,52 (s, 3H). Dữ liệu đối với 5-brom-2-metoxypyriđin-3-sulfonamit: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 8,54 (d, 1H, J = 2,4Hz); 8,17 (d, 1H, J = 2,4Hz); 7,51 (s, 1H); 4,00 (s, 3H).

Bước 3: Ví dụ 167

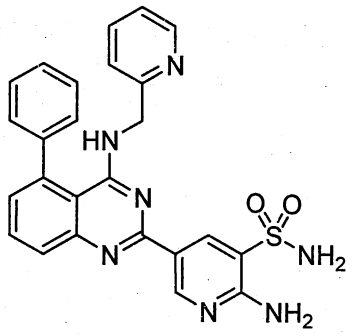


Dung dịch có khuấy chứa 5-brom-1-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-sulfonamit (0,08 g, 0,3mmol) trong đioxan:DMF (6 mL: 1 mL) được loại khí trong 10 phút bằng argon. Khi kết thúc thời gian này, Pd(triphenylphosphin)$_4$ (34 mg, 0,03mmol) và hexametylditin (0,17 g, 0,53mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. và sau đó 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (0,1 g, 0,3mmol) được bổ sung vào. Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 100 °C, ở đó nó được khuấy thêm 16 giờ. Kết tủa được tạo thành và huyền phù đặc thu được được

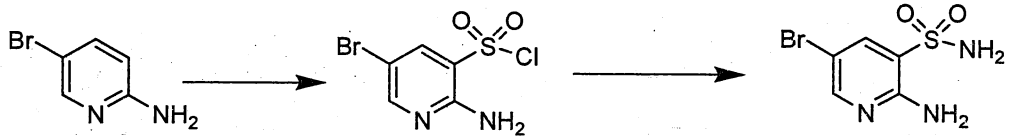
lọc. Phần dịch lọc được cô và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng hỗn hợp điclometan/metanol làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất của Ví dụ 167 (15 mg, hiệu suất 13 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,06 (s, 1H); 9,02 (s, 1H); 8,25 (d, 1H, J = 4Hz); 7,86-7,78 (m, 2H); 7,73 (dt, 1H, J = 1,6, 7,6Hz); 7,60-7,48 (m, 5H); 7,31-7,22 (m, 3H); 7,09 (br s, 2H); 6,79 (t, 1H, J =4Hz); 4,72 (d, 2H, J = 4Hz); 3,72 (s, 3H). Phương pháp LCMS U: thời gian lưu 1,35 phút; [M+1] = 499,2; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 96,2 %, thời gian lưu = 6,10 phút.

Ví dụ 168

2-Amino-5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-sulfonamit



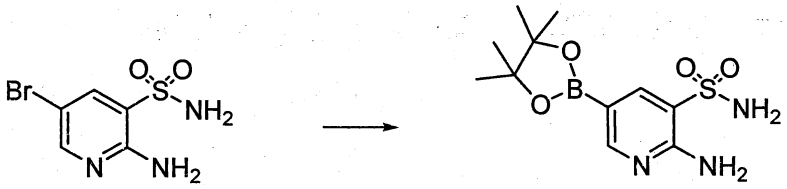
Bước 1. Điều chế 2-amino-5-brompyriđin-3-sulfonamit



Dung dịch chứa axit closulfonic (20 mL) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung từng phần 2-amino-5- brompyriđin (5,0 g, 0,029mmol). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu, ở đó nó được khuấy trong thời gian 16 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Khi ở nhiệt độ này, hỗn hợp phản ứng này được nhỏ từng giọt vào dung dịch nước amoni hyđroxit. Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 2-amino-5-brompyriđin-3-sulfonamit (4,7 g, 65 %), chất này

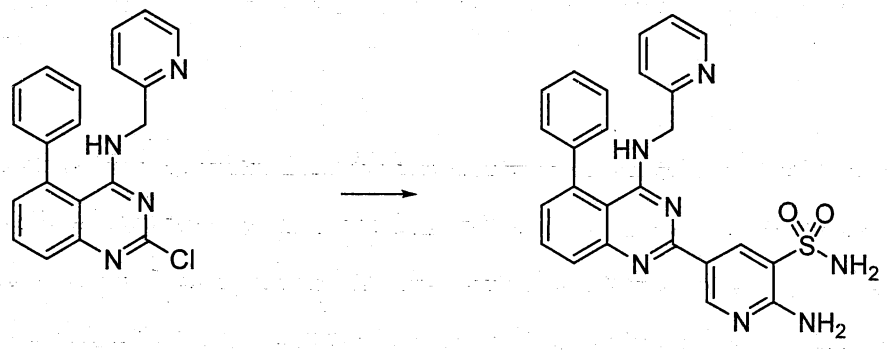
được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 0,5 phút, [M-1] = 250,8.

Bước 2. Điều chế 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-sulfonamit được sử dụng mà không cần tinh chế thêm



Hỗn hợp chứa 5-brom-2-aminopyriđin-3-sulfonamit (2,0 g, 7,9mmol), bis(pinacolato)điboron (3,0 g, 12mmol) và kali axetat (2,3 g, 23mmol) trong 1,4-đioxan (20 mL) được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. Sau thời gian này, phức chất (1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua điclometan (0,29 g, 0,36mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng lại được loại khí trong 10 phút bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 100 °C, ở đó nó được khuấy trong thời gian 12 giờ. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-sulfonamit (1 g), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phương pháp LCMS X: thời gian lưu 1,29 phút; [M+1] = 300.

Bước 3. Ví dụ 168

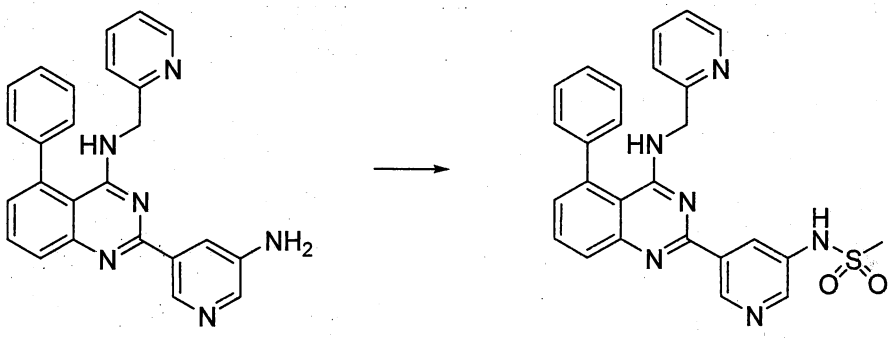


Dung dịch chứa 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (0,20 g, 0,57mmol) trong 1,4-đioxan (5 mL) và H_2O (0,55 mL) trong môi trường khí nitơ được bổ sung 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-sulfonamit (0,259, 0,800mmol), và kali cacbonat (0,239 g, 1,70mmol). Khi hoàn tất

việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. Sau thời gian này, phức chất (1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua điclometan (0,023 mg, 0,020mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được lại được loại khí trong 10 phút bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 90 °C, ở đó nó được khuấy trong thời gian 16 giờ. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Khi ở nhiệt độ này, hỗn hợp phản ứng này được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp phản ứng này được chuyển tới phễu chiết và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và bão hoà NaCl, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cô đặc thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng hỗn hợp điclometan/metanol làm dung môi rửa giải và còn được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng dung dịch 7 % metanol trong điclometan làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất của Ví dụ 168 (0,060 g, hiệu suất 22 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,14 (d, 1H, J = 2,4Hz); 9,02 (d, 1H, J = 2,4Hz); 8,37 (d, 1H, J = 3,6Hz); 7,87 (dd, 1H, J = 1,2, 8,4Hz): 7,82-7,72 (m, 2H); 7,58-7,47 (br s, 5H), 7,35-7,23 (m, 3H); 4,71 (s, 2H). Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,87 phút; [M+1] = 484,2; HPLC Phương pháp A2: độ tinh khiết 98,1 %, thời gian lưu = 12,93 phút. HPLC điều chế Phương pháp-I.

Ví dụ 169

N-(5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)metan sulfonamit



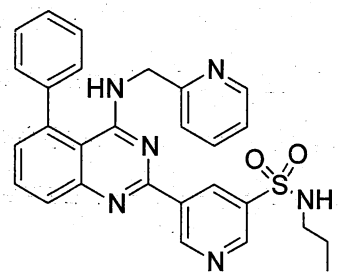
Dung dịch có khuấy chứa 2-(5-aminopyriđin-3-yl)-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (Ví dụ 161: 0,12 g, 0,3mmol) và TEA (0,080 mL, 0,45mmol) trong DCM (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung metanesulfonyl clorua (0,30 mL, 0,44mmol) từng giọt vào ở nhiệt độ 0 °C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng

bằng nước và dung dịch thu được được chiết bằng DCM. Các phần hữu cơ kết hợp chiết được rửa lần lượt bằng nước và nước muối được làm khô, được lọc và phần dịch lọc được cô. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng điclometan/metanol hỗn hợp (98/2) làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất của Ví dụ 169 (65 mg, 45 % hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 10,35 (br s, 1H); 9,40 (s, 1H); 8,68 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,24 (d, 1H, J = 3,2Hz), 7,90-7,82 (m, 2H), 7,73 (dd, 1H, J = 1,2Hz, 7,2Hz), 7,62-7,50 (m, 5H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,23 (t, 1H, J = 5,2Hz), 6,85 (t, 1H, J = 4Hz), 4,73 (d, 2H, J = 4Hz), 3,11 (s, 3H). Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,89min, [M+1] = 483,2

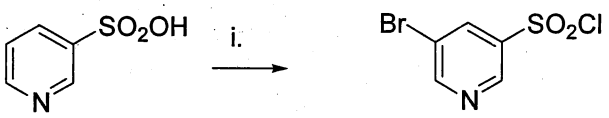
HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 97,8%, thời gian lưu = 6,61 phút.

Ví dụ 170

N-(2-metoxyetyl)-5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-sulfonamit



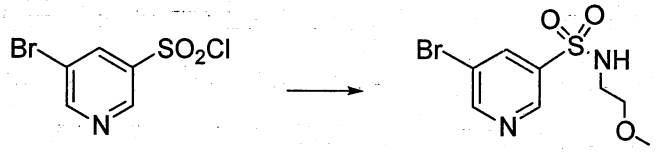
Bước 1. Điều chế 5-brompyriđin-3-sulfonyl clorua.



Hỗn hợp chứa axit pyriđin-3-sulfonic (10,3 g, 64,8mmol), phospho pentaclorua (20,8 g, 100mmol) và phospho oxyclorua (10 mL, 100mmol) được đun hồi lưu trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được làm bay hơi tới khô dưới áp suất giảm. Cặn được xử lý bằng brom (6,00 mL, 116mmol) và được đun hồi lưu trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ 0 °C, sau đó chậm được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước đá. Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng etyl axetat, pha hữu cơ được tách ra và pha nước được chiết tiếp bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên

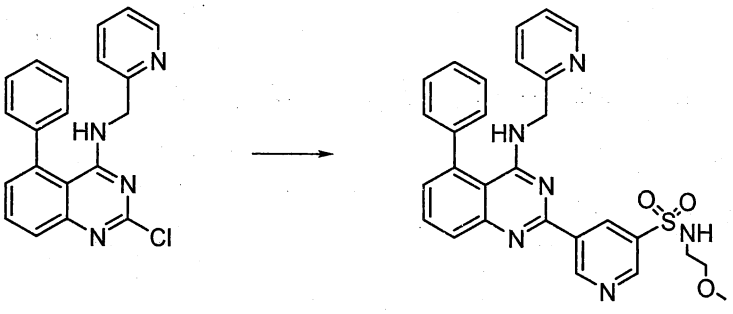
Na_2SO_4, sau đó được cô để tạo ra 5-brompyriđin-3-sulfonyl clorua (5,0 g) dưới dạng chất bán rắn, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2. Điều chế 5-brom-N-(2-metoxyetyl)pyriđin-3-sulfonamit.



Dung dịch chứa 5-brompyriđin-3-sulfonyl clorua (1,5 g, 5,8mmol)) và 2-metoxyetanamin (1,3 g, 18mmol) trong THF (40 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau thời gian này, thu được hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa dung dịch nước natri clorua bão hoà và etyl axetat. Dung dịch hữu cơ được làm khô và được làm bay hơi. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng etyl axetat/hexan để tạo ra 5-brom-N-(2-metoxyetyl)pyriđin-3-sulfonamit (460 mg, 27 %). Phương pháp LCMS T: Thời gian lưu 1,13 phút; [M+1] =295, 297.

Bước 3. Ví dụ 170

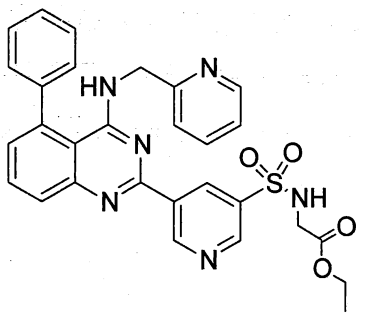


Dung dịch có khuấy chứa 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (0,15 g, 0,43mmol) trong đioxan (10 mL) được loại khí trong 10 phút bằng argon và Pd(TRIPHENYLPHOSPHIN)$_4$ (0,05 g, 0,043mmol) và hexametylđitin (0,25 g, 0,77mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. 5-brom-N-(2-metoxyetyl)pyriđin-3-sulfonamit (0,19 g, 0,65mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này và dung dịch thu được được đun nóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian thêm 16 giờ. Kết tủa được tạo thành và chất rắn được lọc từ hỗn hợp phản ứng này và phần dịch lọc được cô và tinh chế

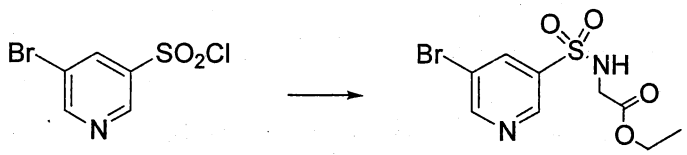
bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng hỗn hợp điclometan/metanol làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất của Ví dụ 170 (0,065 g, 27 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,83 (s,1H), 9,11 (s.1H), 9,06 (s,1H), 8,24 (br s.1H), 8,19 (t, 1H, J =5,6), 7,97-7,92 (m,1H), 7,88 (t, 1H, J = 4), 7,73 (t, 1H, J = 8), 7,63-7,50 (m, 5H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 6,96 (br s, 1H), 4,76 (d, 2H, J = 4,4), 3,34-3,30 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,05 (t, 2H, J = 5,6). Phương pháp LCMS T: thời gian lưu 1,61 phút; [M+1] = 527. HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 99,4 %, thời gian lưu = 8,17 phút.

Ví dụ 171

Etyl 2-(5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-sulfonamiđo)axetat

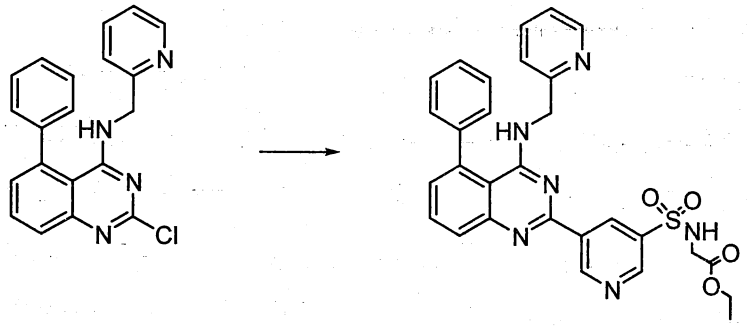


Bước 1. Điều chế etyl 2-(5-brompyriđin-3-sulfonamiđo)axetat



Dung dịch chứa 5-brompyriđin-3-sulfonyl clorua (3,5 g, 14mmol) (đã được mô tả trong phương pháp tổng hợp hợp chất của Ví dụ 170) và glyxin etyleste (2,1 g, 20mmol), điisopropyl etyl amin (2,6 g, 20mmol) trong THF (70 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa dung dịch nước natri clorua bão hoà và etyl axetat. Dung dịch hữu cơ được tách ra, được làm khô và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng etyl axetat/hexan làm dung môi rửa giải để thu được etyl 2-(5-brompyriđin-3-sulfonamiđo)axetat (600 mg, 14 %). Phương pháp LCMS I: thời gian lưu 1,31phút; [M+1] = 323,325.

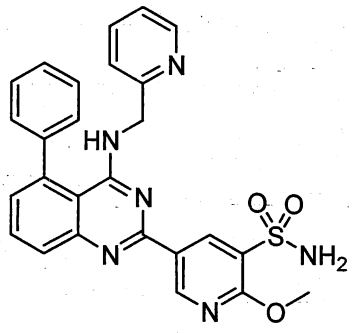
Bước 2. Ví dụ 171



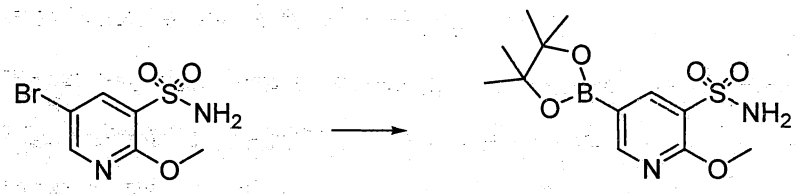
Dung dịch chứa metyletyl 2-(5-brompyriđin-3-sulfonamiđo)axetat (0,20 g, 0,62mmol) trong đioxan (10 mL) được bổ sung hexametylđitin (0,30 g, 0,92mmol) và LiCl (26 mg, 0,62mmol). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 10 phút và sau đó được nạp Tetrakis triphenyl phosphin paladi (68 mg, 0,061mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ. Sau thời gian này, 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (0,17 g, 0,50mmol) trong đioxan (2 mL) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu đối với 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp chiết được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, được làm khô, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel sử dụng 5% metanol trong điclometan để tạo ra hợp chất của Ví dụ 171 (35mg, 11%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,82 (s, 1H); 9,10 (s, 1H); 9,06 (s, 1H); 8,68 (t, 1H, J = 6,0Hz); 8,24 (d, 1H, J = 4,8Hz); 7,94 (dd, 1H, J = 1,2, 8,0Hz); 7,86 (t, 1H, 5,6Hz); 7,73 (dt, 1H, J = 1,6, 8,0Hz); 7,62-7,50 (m, 5H); 7,33-7,36 (m, 2H); 7,26-7,23 (m, 1H); 6,96 (s, 1H); 4,76 (d, 2H, J = 4Hz); 3,93 (q, 2H, J = 7,2Hz); 3,89 (d, 2H, J = 6,0Hz); 1,04 (t, 3H, J = 7,2Hz). Phương pháp LCMS U: thời gian lưu 1,65 phút; [M+1] = 555,2; HPLC Phương pháp A4: độ tinh khiết 98,9%, thời gian lưu = 9,15 phút.

Ví dụ 172

2-Metoxy-5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-sulfonamit

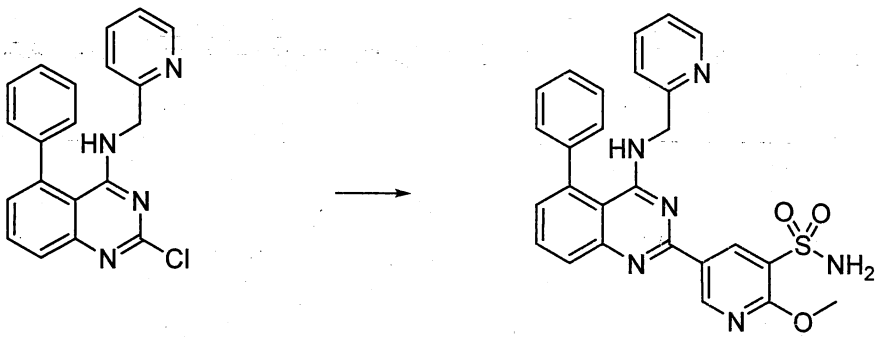


Bước 1. Điều chế 2-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-sulfonamit



Hỗn hợp chứa 5-brom-2-metoxypyriđin-3-sulfonamit (đã được mô tả trong phương pháp tổng hợp hợp chất của Ví dụ 167: 0,15 g, 0,56mmol), bis(pinacolato)điboron (0,17 g, 0,6mmol) và kali axetat (0,22 g, 2,2mmol) trong 1,4-đioxan (10 mL) được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. Sau thời gian này, phức chất (1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua điclometan (0,036 g, 0,04mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng lại được loại khí trong 10 phút bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 45 phút. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 2-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-sulfonamit (0,15 g), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phương pháp LCMS T: thời gian lưu 0,44 phút; [M+1] = 233,0.

Bước 2. Ví dụ 172

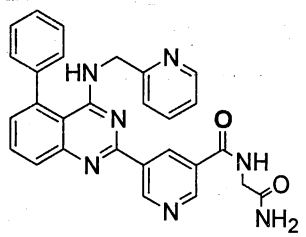


Dung dịch chứa 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (0,19 g, 0,5mmol) trong 1,4-đioxan (5 mL) và H_2O (0,55 mL) trong môi trường khí nitơ được bổ sung 2-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-sulfonamit (0,15 g, 0,60mmol), và kali cacbonat (0,22 g, 1,6mmol). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. Phức chất (1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua điclometan (0,22 mg, 0,02mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng lại được loại khí trong 10 phút bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 90 °C trong thời gian 16 giờ, sau đó để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp phản ứng này được chuyển tới phễu chiết và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch NaCl bão hoà, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cô được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất của Ví dụ 172 (0,060 g, hiệu suất 22%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12,78 (br s, 1H); 9,03 (d, 1H, J = 2Hz); 8,66 (s, 1H); 8,24 (d, 1H, J = 4,8Hz); 7,86-7,75 (m, 2H); 7,71 (t, 1H, J = 7,6Hz); 7,60-7,46 (m, 5H); 7,30-7,20 (m, 3H); 7,07 (br s, 2H); 6,80 (br s, 1H); 4,67 (d, 2H, J = 4Hz). Phương pháp LCMS U: thời gian lưu 1,32 phút; [M+1] = 485,0;

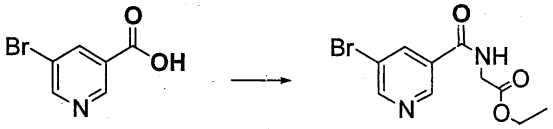
HPLC Phương pháp A4: độ tinh khiết 97,1 %, thời gian lưu = 5,91 phút.

Ví dụ 173

N-(2-amino-2-oxoetyl)-5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)nicotinamit



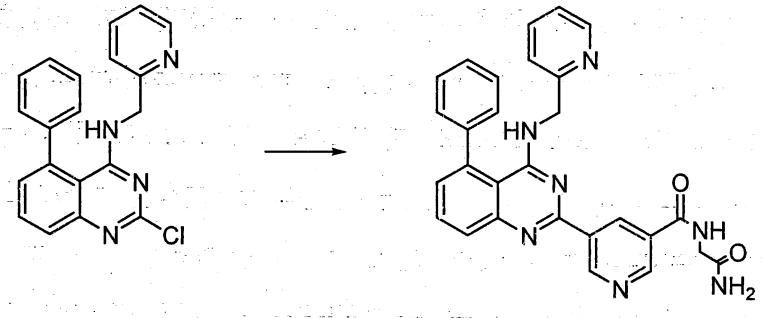
Bước 1. Điều chế etyl 2-(5-bromnicotinamiđo)axetat



Dung dịch chứa axit 5-bromnicotinic (4 g, 0,02 mol) trong thionyl clorua (25 mL) được đun hồi lưu trong 4 giờ. Lượng dư thionyl clorua được loại bỏ dưới áp

suất giảm để tạo ra 5-bromnicotinyl clorua hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. 5-bromnicotinyl clorua (3,5 g, 13,6mmol) được bổ sung glyxin etyleste (2,1 g, 20,3mmol) và điisopropyl etyl amin (2,6 g, 20,1mmol) trong THF (70 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch nước muối. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm và cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng dung dịch 25 % EtOAc trong hexan để tạo ra etyl 2-(5-bromnicotinamiđo)axetat 1,2 g (33 %) dưới dạng chất rắn màu nâu. Phương pháp LCMS T: thời gian lưu 1,28 phút; [M+1] = 288;2

Bước 2. Điều chế Ví dụ 173

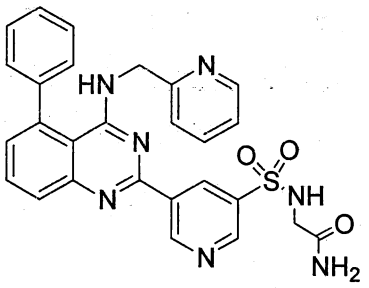


Dung dịch chứa N-(2-amino-2-oxoetyl)-5-bromnicotinamit (0,220 g, 0,852mmol) trong đioxan (4 mL), được bổ sung hexametylđitin (0,50 g, 1,53mmol). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. Pd(triphenylphosphin)$_4$ (0,098 g, 0,08mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (0,29 g 0,84mmol) trong 1,4-đioxan (3 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 95 °C trong thời gian 16 giờ, để nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp phản ứng này được chuyển tới phễu chiết và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch NaCl bão hoà, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng hỗn hợp điclometan/metanol làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất của Ví dụ 173 (12 mg, 4 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,76 9s, 1H); 9,21 (s, 1H); 9,16

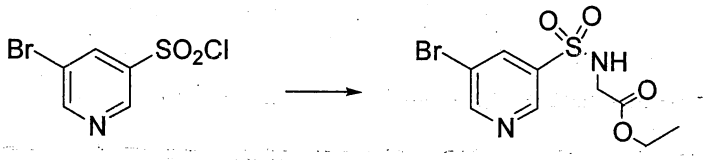
(s, 1H); 9,14-9,11 (m, 1H); 8,24 (d, 1H, J = 4,4Hz); 7,94 (d, 1H, J = 4,4Hz); 7,86 (t, 1H, J = 7,6Hz): 7,73 (dd, 1H, J = 7,6, 15,2Hz); 7,68-7,47 (m, 5H); 7,39-7,30 (m, 2H); 7,24 (dd, 1H, J = 5,2, 7,6Hz); 7,10 (br s, 1H); 6,93 (br s, 1H); 4,77 (d, 2H, J = 4Hz); 3,90 (d, 2H, J = 5,6Hz). Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,70 phút; [M+1] = 490,2; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 99,5%, thời gian lưu = 5,73 phút.

Ví dụ 174

2-(5-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-sulfonamiđo)axetamit

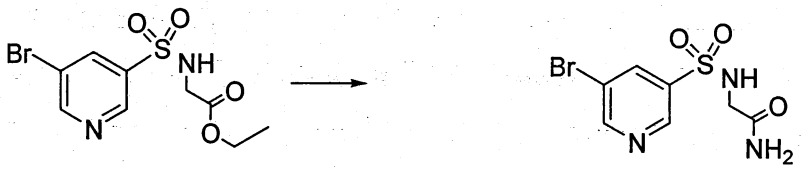


Bước 1. Điều chế etyl 2-(5-brompyriđin-3-sulfonamiđo)axetat



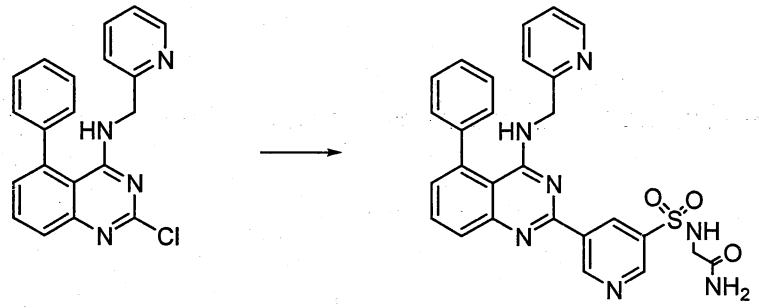
Dung dịch chứa 5-brompyriđin-3-sulfonyl clorua (3,5 g, 14mmol) và glyxin etyleste (2,1 g, 20mmol), điisopropyl etyl amin (2,6 g, 20mmol) trong THF (70 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa dung dịch nước natri clorua bão hoà và etyl axetat. Dung dịch hữu cơ được tách ra, được làm khô và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế sử dụng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat/hexan để thu được etyl 2-(5-brompyriđin-3-sulfonamiđo)axetat (600 mg, 14%); Phương pháp LCMS T: thời gian lưu 1,31phút; [M+1] = 323,325.

Bước 2. Điều chế 2-(5-brompyriđin-3-sulfonamiđo)axetamit



Dung dịch chứa etyl 2-(5-brompyriđin-3-sulfonamiđo)axetat (0,50 g, 1,7mmol) và amoniac trong metanol (2M, 10 mL) được đun nóng đến 60°C trong ống đã được hàn kín trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã được làm lạnh được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 2-(5-brompyriđin-3-sulfonamiđo)axetamit (300 mg, 66 %), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,96 (d, 1H, J = 2,4Hz); 8,90 (d, 1H, J = 2Hz); 8,39 (t, 1H, J =2Hz), 8,21 (br s, 1H), 7,35 (br s, 1H), 7,07 (br s, 1H), 3,5 (s,2H). Phương pháp LCMS D: thời gian lưu 0,945 phút; [M+1] = 294,296,0.

Bước 3. Ví dụ 174

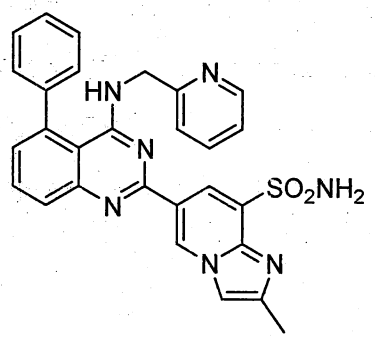


Dung dịch có khuấy chứa 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (0,20 g, 0,57mmol) trong đioxan (10 mL) được loại khí trong 10 phút bằng argon và Pd(TRIPHENYLPHOSPHIN)$_4$ (0,06 g, 0,05mmol) và hexametylđitin (0,34 g, 1,03mmol) được bổ sung vào và thu được hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. 2-(5-brompyriđin-3-sulfonamiđo)axetamit (0,25 g, 0,86mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trên và dung dịch này được đun nóng ở nhiệt độ 100 °C thêm 16 giờ. Kết tủa được tạo thành và chất rắn được lọc ra khỏi hỗn hợp phản ứng này và phần dịch lọc được cô và tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất của Ví dụ 174 (0,060 g, 20 %) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,80 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,95 (dd, 1H, J =1,2 Hz, J =8,4 Hz), 7,86 (t, 1H, J = 8,8 Hz),7,73 (t, 1H, J = 4,4 Hz), 7,61-7,50 (m, 5H), 7,40-7,32 (m, 3H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,07 (br

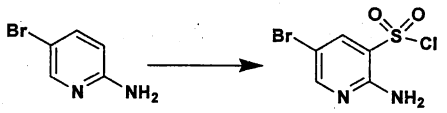
s, 1H), 6,97 (br t, 1H, J = 3,6 Hz), 4,76 (d, 2H, J = 4 Hz), 3,56 (s, 2H). Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,77 phút; [M+1] = 526,0; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 99,2%, thời gian lưu = 6,709 phút.

Ví dụ 175

2-metyl-6-(5-phenyl-4-(_yriđine-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)imiđazo[1,2-a]pyriđin-8-sulfonamit

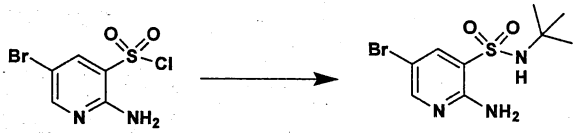


Bước 1. Điều chế 2-amino-5-brompyriđin-3-sulfonyl



Dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa axit closulfonic (58 mL) trong khi khuấy mạnh được bổ sung từng phần 5-brom-2-pyriđinamin (86,7mmol). Hỗn hợp phản ứng này sau đó được đun hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Khi được làm lạnh tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được rót lên nước đá (100 g) cùng với khuấy mạnh. Kết tủa màu vàng thu được được thu gom bằng cách lọc hút, được rửa bằng lạnh nước và ete dầu mỏ để tạo ra 2-amino-5-brompyriđin-3-sulfonyl clorua (18 g, hiệu suất 77%) dưới dạng chất rắn màu vàng da cam.

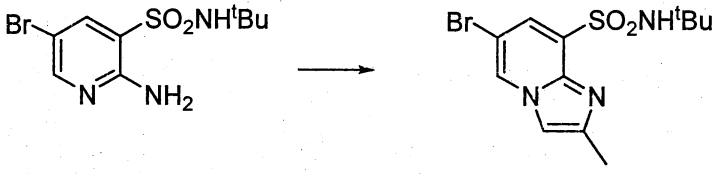
Bước 2. Điều chế 2-amino-5-brom-N-tert-butylpyriđin-3-sulfonamit



2-amino-5-brompyriđin-3-sulfonyl clorua (15 g, 55mmol) được hoà tan trong THF (125 mL) và ở nhiệt độ 0°C t-butylamin (6,5 g, 111mmol) được bổ sung vào và

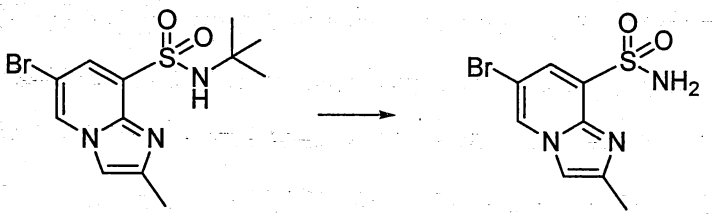
hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 2-amino-5-brom-N-tert-butylpyriđin-3-sulfonamit (8,4 g, 49 %), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,70 phút, [M-1] = 306,0.

Bước 3. Điều chế 6-brom-N-tert-butyl-2-metylimiđazo[1,2-a]pyriđin-8-sulfonamit



Dung dịch chứa 2-amino-5-brom-N-tert-butylpyriđin-3-sulfonamit (3,0 g, 9,7mmol) trong etanol (6 mL) được bổ sung cloaxeton (3,0 mL, 48mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80 °C trong thời gian 48 giờ. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (5 % metanol trong DCM) để tạo ra 6-brom-N-tert-butyl-2-metylimiđazo[1,2-a]pyriđin-8-sulfonamit (2,2 g, 66 %), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phương pháp LCMS T: thời gian lưu 1,33 phút; [M+1] = 346,64.

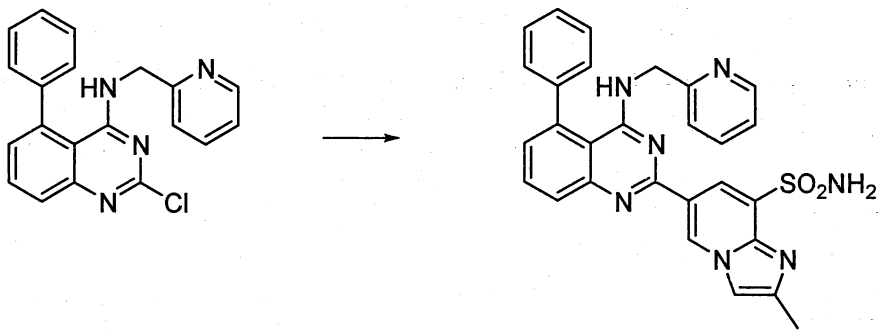
Bước 4. Điều chế 6-brom-2-metylimiđazo[1,2-a]pyriđin-8-sulfonamit



6-brom-N-tert-butyl-2-metylimiđazo [1, 2-a] pyriđin-8-sulfonamit (1,0 g, 2,8mmol) được khuấy trong TFA (6 mL) trong thời gian 16 giờ. TFA được loại bỏ trong chân không và dung dịch bão hoà của $NaHCO_3$ được bổ sung vào. Pha nước được chiết bằng DCM, các phần hữu cơ kết hợp được làm khô, được lọc và cô để tạo ra 6-brom-2-metylimiđazo[1,2-a]pyriđin-8-sulfonamit (0,45 g, 54 %), hợp chất này

được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,44 phút; [M+1] = 292,16.

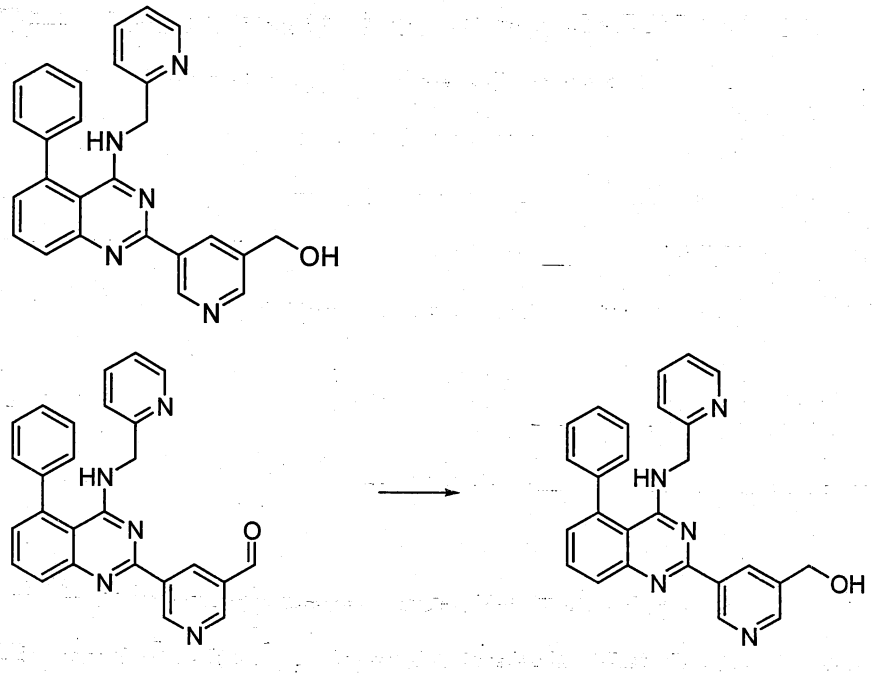
Bước 5. Ví dụ 175



Dung dịch có khuấy chứa 6-brom-2-metylimiđazo[1,2-a]pyriđin-8-sulfonamit (0,20g, 0,68mmol) trong đioxan (10 mL) được loại khí trong thời gian 10 phút bằng argon và $Pd(PPh_3)_4$ (0,2 g, 0,16mmol) và hexametylđitin (0,25 mL, 1,2mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (0,58 g, 1,68mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ 100 °C thêm 16 giờ. Kết tủa được tạo thành và chất rắn được lọc ra khỏi hỗn hợp phản ứng này và phần dịch lọc được cô và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng hỗn hợp điclometan/metanol làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất tinh khiết của Ví dụ 175 (30 mg, 10 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,73 (s, 1H); 8,77 (d, 1H, J = 1,2Hz); 8,28 (d, 1H, J = 4,4Hz); 8,09 (s, 1H); 7,90 (d, 1H, J = 8,4Hz); 7,84 (t, 1H, J = 6,8Hz); 7,75 (dt, 1H, J = 6Hz, 7,6Hz); 7,61-7,50 (m, 6H); 7,43 (s, 1H); 7,36-7,25 (m, 3H); 6,85 (br s, 1H0; 4,78 (d, 2H, J = 4Hz); 2,46 (s, 3H). Phương pháp LCMS X: thời gian lưu 1,59 phút; [M+1] = 522,2; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 98,3%, thời gian lưu = 6,63 phút.

Ví dụ 176

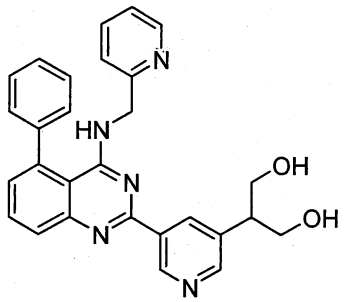
(5-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)metanol



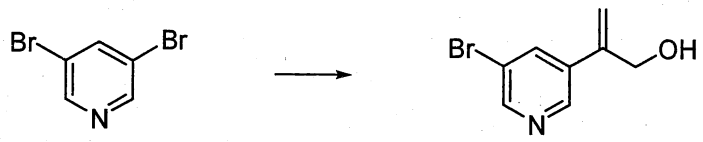
Dung dịch chứa 5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino) quinazolin-2-yl) nicotinalđehyt (đã được mô tả trong Ví dụ 191, 1,0 g, 2,4mmol) trong etanol (15 mL) được bổ sung $NaBH_4$ (0,28 g, 7,2mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch bão hoà của amoni clorua được bổ sung vào và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được tách ra, được làm khô, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng hỗn hợp điclometan/metanol làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất của Ví dụ 176 (0,71 g, 71 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,51 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,88 (dd, 1H, J = 7,6Hz, 8,4Hz), 7,85 – 7,80 (m, 1H), 7,73 (dt, 1H, J = 1,2 Hz, 7,6Hz), 7,61-7,48 (m, 5H), 7,33 (d, 2H, J =19,2 Hz), 7,27 (d, 1H, J =14 Hz), 7,23 (dt, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 6,87 (t, 1H, J = 4,0 Hz, 1H), 5,47 (t, 1H, J=5,6), 4,75 (d, 2H, J-4Hz), 4,67 (d, 2H, J = 5,6Hz). Phương pháp LCMS U: thời gian lưu 1,46 phút; [M+1] = 420,2; HPLC Phương pháp A4: độ tinh khiết 99,5%, thời gian lưu = 5,77 phút.

Ví dụ 177

2-(5-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)propan-1,3-điol

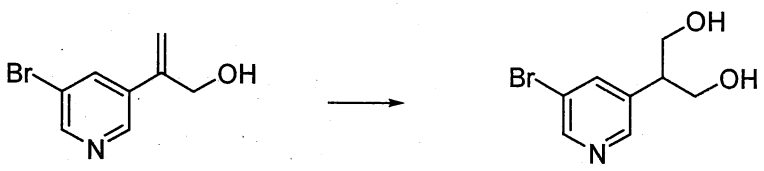


Bước 1. Điều chế 2-(5-brompyriđin-3-yl)prop-2-en-1-ol.



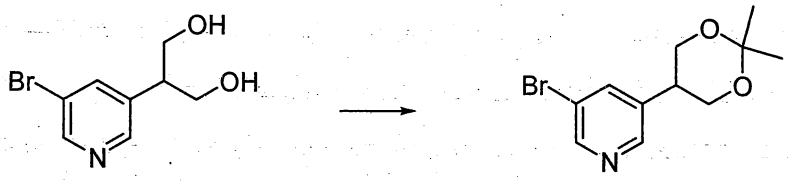
Lọ nhỏ vi sóng được nạp 3,5-đibrom pyriđin (5,00 g, 21,1mmol), Pd(OAc)2, (0,185 g, 0,820mmol), 1,3 – Bis(điphenylphosphino)propan (0,7 g 1,7mmol), và 1-butyl-3-metylimiđazolium tetrafloborat (25 mL) trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được loại khí ba lần và rượu alylic (2,85 g, 49,1mmol) và trietylamin (4,7 ml, 3,6mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 125°C trong 2 giờ. Sau khi được làm lạnh tới nhiệt độ trong phòng, dung dịch nước HCl (20 mL, 10%) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hoà (20 mL) và phần nước được chiết bằng CH_2Cl_2. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (SiO_2, hexan/EtOAc = 8/2) để tạo ra 2-(5-brompyriđin-3-yl)prop-2-en-1-ol (1,6 g, 36 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,69 (d, 1H, J = 2Hz), 8,62 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,13 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,15 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 4,35 (d, 2H, J = 5,2 Hz). Phương pháp LCMS T: thời gian lưu 0,96 phút; [M+1] = 216.

Bước 2. Điều chế 2-(5-brompyriđin-3-yl)propan-1,3-điol



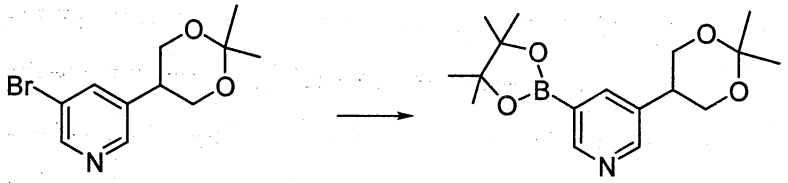
Dung dịch có khuấy chứa 2-(5-brompyriđin-3-yl)prop-2-en-1-ol (0,600 g, 2,79mmol) trong tetrahyđrofuran (5 mL) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí nitơ được bổ sung phức chất boran-metyl sulfua (0,85 g, 11mmol). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 25 °C và được khuấy trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ 0 °C và dung dịch natri hyđroxit 1,0 N (0,8 mL) được bổ sung từng giọt vào, tiếp đó là bằng cách bổ sung hyđro peroxit (1,0 mL, dung dịch 35 % khối lượng trong nước). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0 °C trong 2 giờ, sau đó được phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước, dung dịch nước natri sulfit và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. 2-(5-brompyriđin-3-yl)propan-1,3-điol (0,29 g, 44,7 %) được phân lập bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng 50 % EtOAc trong hexan dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,53 (d, 1H, J = 2Hz), 8,43 (d, 1H, J = 4,8Hz), 4,92 (s, 1H), 4,69 (t, 1H, J = 4,4 Hz), 3,71-3,64 (m, 2H), 3,62-3,58 (m, 2H), 2,87 (t, J = 6,4Hz). Phương pháp LCMS W: thời gian lưu 0,80 phút; [M+1] = 232.

Bước 3. Điều chế 3-brom-5-(2,2-đimetyl-1,3-đioxan-5-yl)pyriđin



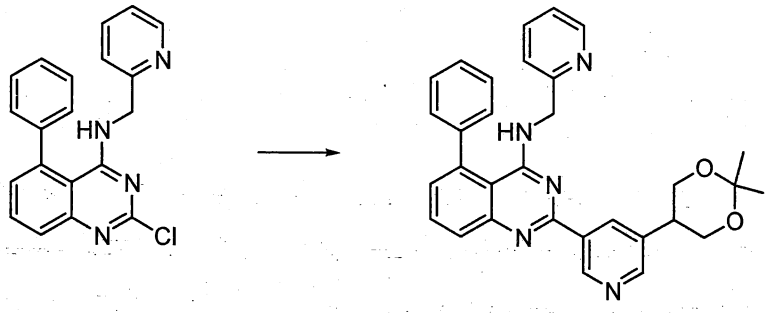
Dung dịch chứa 2-(5-brompyriđin-3-yl)propan-1,3-điol (0,12 g, 0,51mmol) trong DCM được bổ sung 2,2-đimetoxypropan (0,107 g, 1,03mmol) và lượng xúc tác p-TSA. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng cách bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được cô để tạo ra 3-brom-5-(2,2-đimetyl-1,3-đioxan-5-yl)pyriđin (0,1 g, 71,4 %), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,53 (m, 2H), 8,17 (t, 2H, J = 2Hz), 4,00-3,92 (m, 4H), 3,07-3,02 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).

Bước 4. Điều chế 3-(2,2-đimetyl-1,3-đioxan-5-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin



Hỗn hợp chứa 3-brom-5-(2,2-đimetyl-1,3-đioxan-5-yl)pyriđin (0,10 g, 0,37mmol), bis(pinacolato)điboron (0,112 g, 0,44mmol) và kali axetat (0,145 g, 1,40mmol) trong 1,4-đioxan (8 mL) được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. Phức chất (1,1'-Bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua điclometan (24 mg, 0,03mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này lại được loại khí trong 10 phút bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 45 phút. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra thô 3-(2,2-đimetyl-1,3-đioxan-5-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin (110 mg) dưới dạng chất rắn màu nâu, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phương pháp LCMS W: thời gian lưu 1,46 phút; [M+1] = 320,2.

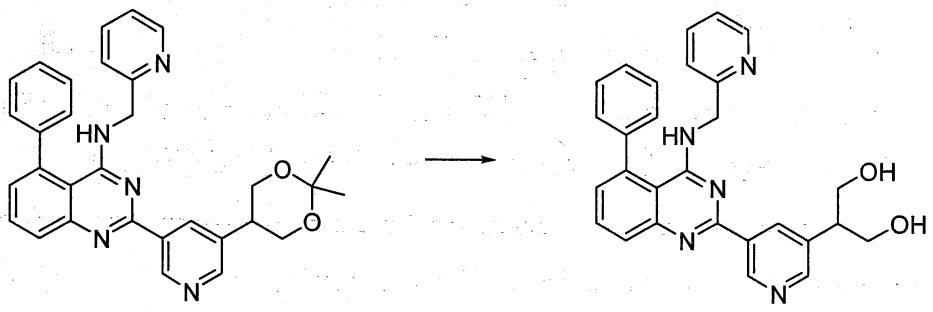
Bước 5. Điều chế 2-(5-(2,2-đimetyl-1,3-đioxan-5-yl)pyriđin-3-yl)-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin



Dung dịch chứa 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl) quinazolin-4-amin (80 mg, 0,23mmol) trong 1,4-đioxan (6 mL) và H_2O (0,5 mL) trong môi trường khí nitơ được bổ sung 3-(2,2-đimetyl-1,3-đioxan-5-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin (110 mg, 0,35mmol), và kali cacbonat (96 mg, 7,0mmol). Hỗn hợp này được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. Phức chất (1,1'-Bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua điclometan (12 mg, 0,015mmol)

được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng lại được loại khí trong 10 phút bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 90 °C trong thời gian 16 giờ, sau đó để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và bão hoà NaCl, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 20 % EtOAc trong hexan để tạo ra 2-(5-(2,2-đimetyl-1,3-đioxan-5-yl)pyriđin-3-yl)-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (45 mg, 39 %). Phương pháp LCMS T: thời gian lưu 1,75 phút; [M+1] = 504,2.

Bước 6. Ví dụ 177

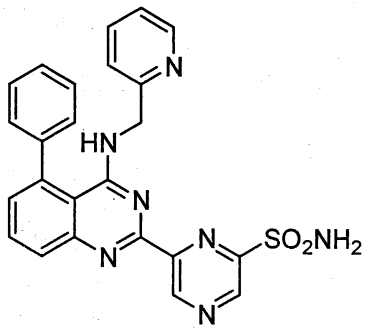


Dung dịch chứa 2-(5-(2,2-đimetyl-1,3-đioxan-5-yl)pyriđin-3-yl)-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (45 mg, 0,83mmol) trong metanol (5 mL) được bổ sung pTSA (30 mg, 0,17mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng cách bổ sung dung dịch Na_2CO_3 bão hòa và các dung môi dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được hoà tan trong etyl axetat sau đó được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô, được cô và tinh chế bằng cột lọc chứa 80 % EtOAc trong hexan để tạo ra 2-(5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl) propan-1,3-điol (18 mg, 44 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,74 (s, 1H), 9,60 (d, 1H, J = 2Hz), 9,56 (d, 1H, J = 2Hz), 8,26 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,90 (dd, 1H, J =1,2, 9,2 Hz), 7,83 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 1,8, 7,6 Hz), 7,61-7,50 (m, 5H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,26 (dt, 1H, J =1,2, 8 Hz), 6,80 (br s, 1H), 4,74 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 4,70 (t, 1H, J = 5,2Hz), 3,85-3,77 (m, 2H), 3,76-3,68 (m, 2H), 3,30-2,95 (m, 1H). Phương

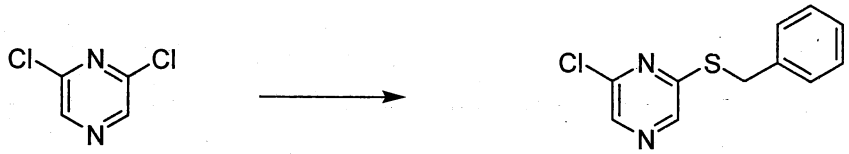
pháp LCMS T: thời gian lưu 1,40 phút; [M+1] = 464,2; HPLC Phương pháp A4: độ tinh khiết 99,4 %, thời gian lưu = 5,48 phút.

Ví dụ 178

6-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyrazine-2-sulfonamit

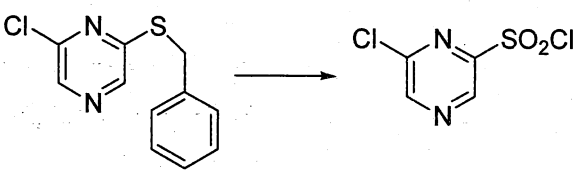


Bước 1. Điều chế 2-(benzylthio)-6-clopyrazin



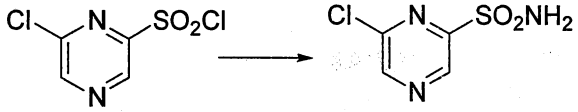
Dung dịch có khuấy chứa 2,6-điclopyrazin (4,50 g, 30,2mmol) và kali cacbonat (3,75 g, 27,1mmol) trong DMF (50 mL) được bổ sung benzyl mercaptan (3,37 g, 27,1mmol) trong DMF (20 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Nước (200 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ được kết hợp, được rửa lần lượt bằng nước, dung dịch nước natri sulfit và nước muối, được làm khô trên khan Na_2SO_4, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 2-(benzylthio)-6-clopyrazin (6,5g, 97%) dưới dạng dầu màu vàng, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phương pháp LCMS E: thời gian lưu 2,058 phút; [M+1] = 236,6.

Bước 2. Điều chế 6-clopyrazin-2-sulfonyl clorua



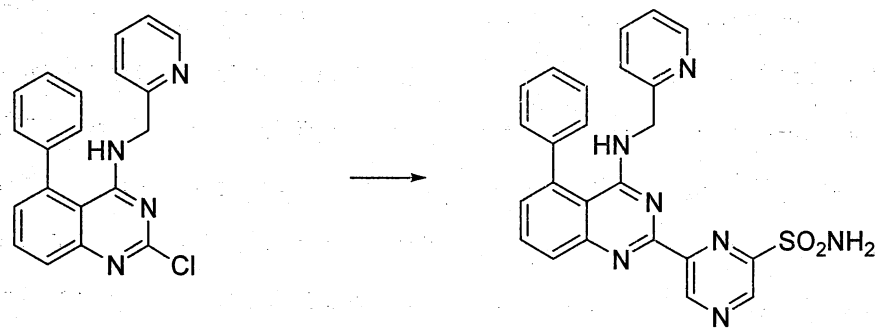
2-(Benzylthio)-6-clopyrazin (5,00 g, 21,2mmol) được hoà tan trong cacbon tetra clorua và hỗn hợp nước (200ml/50ml). Dung dịch phản ứng được sục khí clo vào ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút và được pha loãng bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 6-clopyrazin-2-sulfonyl clorua dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 3. Điều chế 6-clopyrazin-2-sulfonamit



Cặn chứa 6-clopyrazin-2-sulfonyl clorua thu được từ bước 1 trên được hoà tan trong THF và được sục khí amoniac ở nhiệt độ –20 °C trong 15 phút. Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 16 giờ ở nhiệt độ 50 °C trong ống hàn kín. Dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng 2,5 % metanol trong điclometan để tạo ra 6-clopyrazin-2-sulfonamit (1,6 g, 34 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phương pháp LCMS W: thời gian lưu 0,638 phút; [M+1] = 194,0.

Bước 4. Ví dụ 178

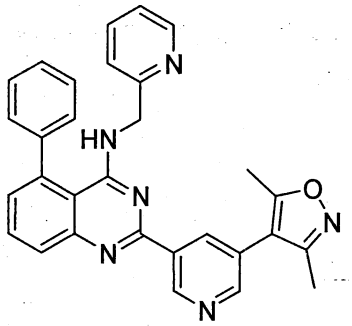


Dung dịch có khuấy chứa 6-clopyrazin-2-sulfonamit (0,3 g, 1,56mmol) trong đioxan (10 mL) được loại khí trong 10 phút bằng argon. $Pd(PPh_3)_4$ (0,17 g, 0,156mmol) và hexametylđitin (0,48 mL, 2,3mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (0,43 g, 1,24mmol) và LiCl (0,16 g, 4,68mmol) trong đioxan (2 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này qua ống thông và được đun nóng ở nhiệt độ 100 °C thêm 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và nước được bổ sung vào. Pha nước được chiết bằng etyl

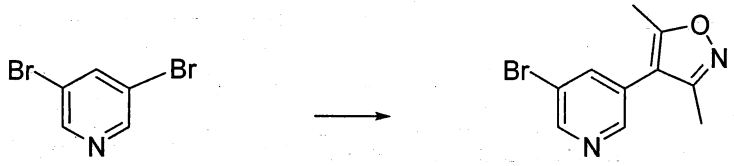
axetat, và các phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 20 % axeton trong hexan, sau đó còn được tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp H, Cột: Waters SunFire 19 x 100 mm 5 um C18 và TFA/nước, axetonitril làm dung môi rửa giải) để tạo ra 6-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyrazine-2-sulfonamit (35 mg, 9 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,84 (s, 1H),) 9,24 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 4,8Hz), 7,98-7,88 (m, 4H), 7,73 (t, 1H, J = 7,6Hz), 7,24 (t, 1H, J = 5,6Hz), 7,00 (br s, 1H), 4,77 (d, 2H, J = 3,6Hz). Phương pháp LCMS W: thời gian lưu 1,8 phút; [M+1] = 469,0; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 98,1 %, thời gian lưu = 6,74 phút.

Ví dụ 179

2-(5-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)pyriđin-3-yl)-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin



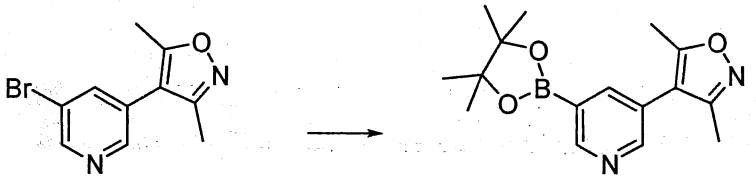
Bước 1. Điều chế 4-(5-brompyriđin-3-yl)-3,5-đimetylisoxazol



Dung dịch chứa 3,5-đibrompyriđin (0,20 g, 0,85mmol) trong 1,4-đioxan (8 mL) và H_2O (0,55 mL) trong môi trường khí nitơ được bổ sung 3,5-đimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)isoxazol (0,13 g, 0,93mmol), và kali cacbonat (0,35 g, 2,5mmol). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. Phức chất (1,1'-Bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua điclometan (62 mg, 0,08mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng lại được loại khí trong 10 phút bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 95 °C

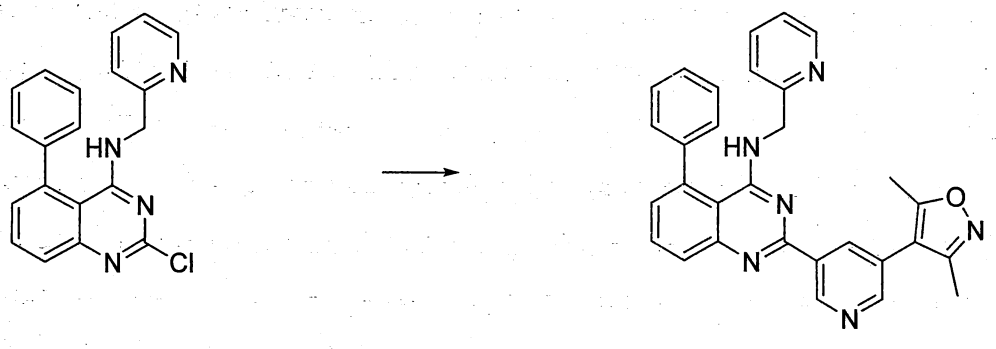
trong thời gian 16 giờ, sau đó để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp phản ứng này được chuyển tới phễu chiết và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch NaCl bão hoà, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra 4-(5-brompyriđin-3-yl)-3,5-đimetylisoxazol (0,15 g, 71 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phương pháp LCMS T: thời gian lưu 1,52 phút, [M+1] = 253.

Bước 2. Điều chế 3,5-đimetyl-4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)isoxazol



Hỗn hợp chứa 4-(5-brompyriđin-3-yl)-3,5-đimetylisoxazol (0,16 g, 0,63mmol), bis(pinacolato)điboron (0,24 g, 0,95mmol) và kali axetat (0,25 g, 2,4mmol) trong 1,4-đioxan (10 mL) được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. phức chất (1,1'-Bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua điclometan (0,036 g, 0,05mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này lại được loại khí trong 10 phút bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 45 phút. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 3,5-đimetyl-4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)isoxazol (0,17 g), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phương pháp LCMS T: thời gian lưu 0,54 phút, [M+1] = 219,2.

Bước 3. Ví dụ 179

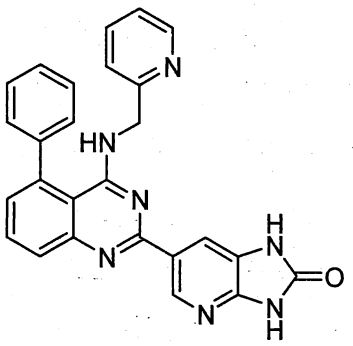


Dung dịch chứa 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (0,15 g, 0,43mmol) trong 1,4-đioxan (5 mL) và H_2O (0,55 mL) trong môi trường khí nitơ được bổ sung vào. 3,5-đimetyl-4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)isoxazol (0,16 g, 0,73mmol), và kali cacbonat (0,24 g, 1,7mmol). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. Phức chất (1,1'-Bis (điphenylphosphino) feroxen) paladi (II) clorua điclometan (0,043 mg, 0,05mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng lại được loại khí trong 10 phút bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 95 °C trong thời gian 16 giờ, sau đó để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được dập tắt phản ứng bằng nước. Hỗn hợp phản ứng này được chuyển tới phễu chiết và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và bão hoà NaCl, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng hỗn hợp điclometan/metanol làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất của Ví dụ 179 (0,08 g, 38,2 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,72 (d, 1H, J = 4Hz), 8,70 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 2Hz), 8,26 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,94 (br s, 1H), 7,74 (t, 1H, J = 7,2 Hz),7,57 (dt, 1H, J = 2Hz, 7,6 Hz), 7,52-7,48 (br s, 5H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 6,70 (br s, 1H), 4,76 (d, 2H, J = 4,0 Hz), 2,48 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). Phương pháp LCMS T: thời gian lưu 1,82 phút; [M+1] = 485,2. HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 98,9 %, thời gian lưu = 7,67 phút.

Ví dụ 180

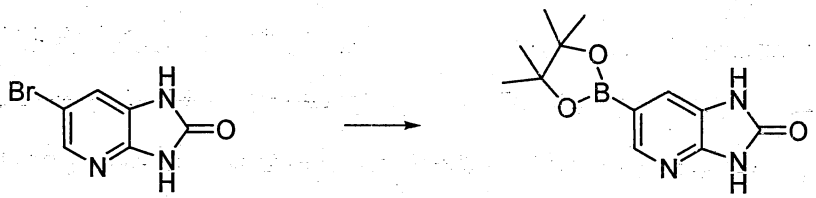
6-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)-1H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-2(3H)-on



Bước 1. Điều chế 6-brom-1H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-2(3H)-on

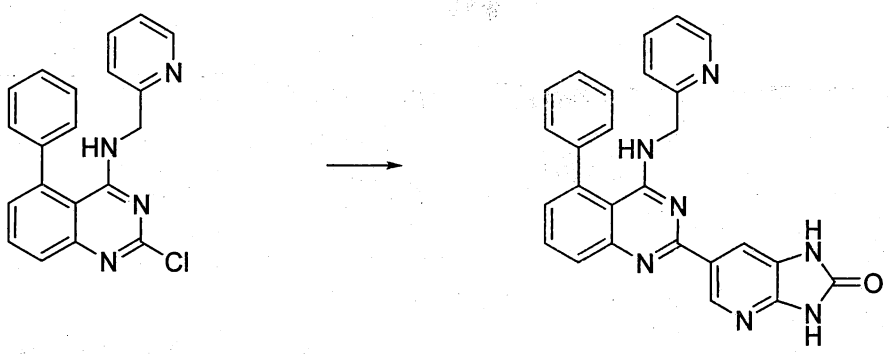
Hỗn hợp chứa 5-brompyriđin-2,3-điamin (2 g, 10,6mmol) và ure (2,5 g, 41,6mmol) được hoà tan trong DMF và được đun nóng đến 100 °C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, sau đó được cô để tạo ra 6-brom-1H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-2(3H)-on (0,80 g, 36 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phương pháp LCMS W: thời gian lưu 0,98 phút; [M+2] = 212, 214,0.

Bước 2. Điều chế 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-2(3H)-on



Hỗn hợp chứa 6-brom-1H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-2(3H)-on (0,500 g, 2,35mmol), bis(pinacolato)điboron (0,895 g, 3,53mmol) và kali axetat (0,924 g, 9,42mmol) trong 1,4-đioxan (10 mL) được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. Phức chất (1,1'-Bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua điclometan (0,192 g, 0,23mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng lại được loại khí trong 10 phút bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 45 phút. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-2(3H)-on (0,3 g, 49 %) hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,5 phút; [M+1] = 261,7.

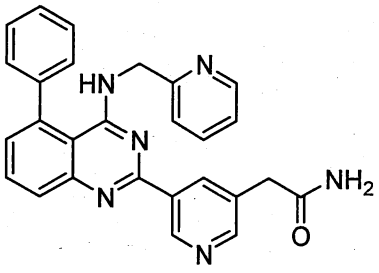
Bước 3. Ví dụ 180



Dung dịch chứa 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (0,25 g, 0,72mmol) trong 1,4-đioxan (10 mL) và H_2O (2 mL) trong môi trường khí nitơ được bổ sung vào. 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-2(3H)-on (0,28 g, 1,1mmol) và kali cacbonat (0,2 g, 1mmol). Hỗn hợp này được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. Phức chất (1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua điclometan (0,06 mg, 0,07mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng lại được loại khí trong 10 phút bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 90 °C trong thời gian 16 giờ, sau đó để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được dập tắt phản ứng bằng nước. Hỗn hợp phản ứng này được chuyển tới phễu chiết và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và bão hoà NaCl, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng hỗn hợp điclometan/metanol làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất của Ví dụ 180 (0,038 g, 12 % hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,14 (br, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,25(d, 1H, J = 4,4 Hz), 8,20 (s, 1H), 7,86-7,77 (m, 2H), 7,72 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,60-7,49 (m, 5H), 7,31 (d, 1H, J =1,2 Hz), 7,26-7,20 (m, 2H), 6,75 (br s, 1H), 4,72 (d, 1H, J = 4,0 Hz). Phương pháp LCMS T: thời gian lưu 1,56 phút; [M+1] = 446,2,0. HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 99,09 %, thời gian lưu = 5,83 phút.

Ví dụ 181

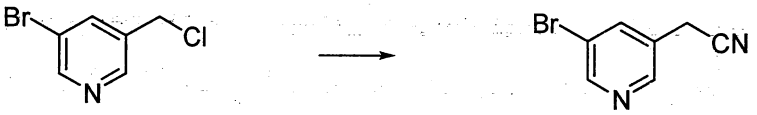
2-(5-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)axetonitril



Bước 1. Điều chế 3-brom-5-clometyl-pyriđin

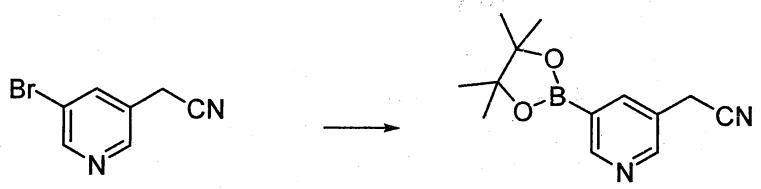
Dung dịch chứa (5-brom-pyriđin-3-yl)-metanol, (0,500 g, 2,68mmol) trong DCM (10 mL) được bổ sung thionyl clorua (0,5 mL) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước và được chiết trong DCM. Các phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 3-brom-5-clometyl-pyriđin (0,45 g, 82 %), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2. Điều chế 2-(5-brompyriđin-3-yl) axetonitril



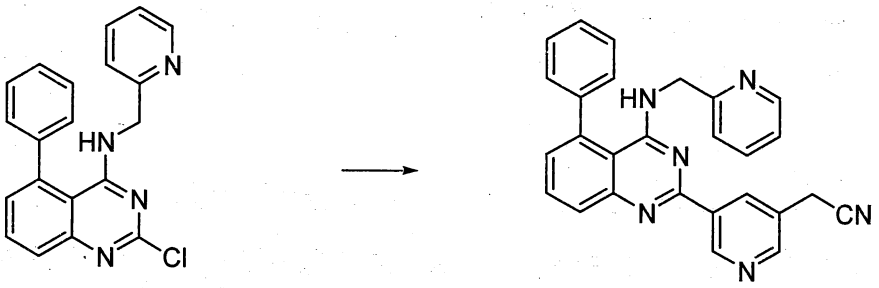
3-brom-5-clometyl-pyriđin (0,45 g; 2,2mmol) được hoà tan trong DMF (10 mL). Kali xyanua (0,21 g, 3,27mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối và được làm khô trên Na_2SO_3 được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng 7 % EtOAc trong hexan để tạo ra 2-(5-brompyriđin-3-yl) axetonitril (200 mg, 46,5 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,68 (d, 1H, J = 2Hz), 8,51 (d, 1H, J = 2Hz), 7,88 (t, 1H, J = 2Hz), 3,77 (s, 2H).

Bước 3. Điều chế 2-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)axetonitril



Hỗn hợp chứa 2-(5-brompyriđin-3-yl)axetonitril (1,5 g, 7,6mmol), bis (pinacolato)điboron (2,9 g, 12mmol) và kali axetat (2,98 g, 30,0mmol) trong 1,4-đioxan (15 mL) được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. Phức chất (1,1'-Bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua điclometan (450 mg, 0,61mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng lại được loại khí trong 10 phút bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 95 °C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 2-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)axetonitril (1,6 g) dưới dạng chất rắn màu nâu, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phương pháp LCMS W: thời gian lưu 1,34 phút; [M+1] = 245,2.

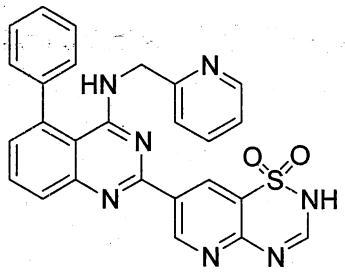
Bước 4. Ví dụ 181

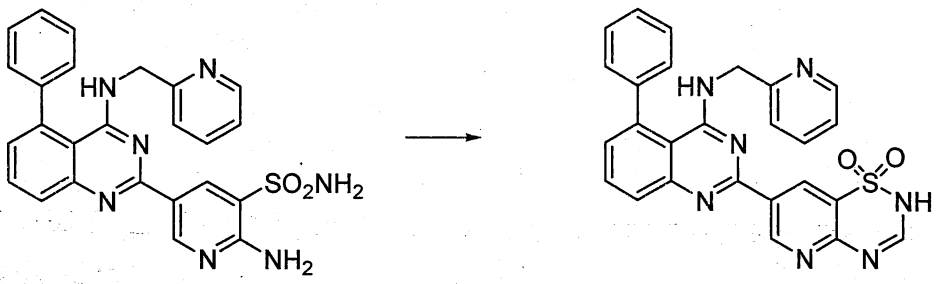


Dung dịch chứa 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl) quinazolin-4-amin (180 mg, 0,52mmol) trong 1,4-đioxan (6 mL) và H_2O (0,5 mL) trong môi trường khí nitơ được bổ sung vào 2-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)axetonitril (190 mg, 0,77mmol), và kali cacbonat (215 mg, 1,55mmol). Hỗn hợp này được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. Phức chất (1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua điclometan (38 mg, 0,52mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng lại được loại khí trong 10 phút bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 95 °C trong thời gian 16 giờ, sau đó để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được dập tắt phản ứng bằng nước. Hỗn hợp phản ứng này được chuyển tới phễu chiết và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các

phần hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch NaCl bão hoà, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng dung dịch 5% metanol trong điclometan làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất của Ví dụ 181 (110 mg, 49,6 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,60 (s, 1H); 8,80 (s, 1H0; 8,70 (s, 1H); 8,24 (d, 1H, J = 4,8 Hz); 7,90 (dd, 1H, J = 1,6, 8,4Hz); 7,84 (t, 1H, J = 7,2Hz); 7,73 (dt, 1H, J = 1,6, 7,6Hz); 7,62-7,50 (m, 5H); 7,36-7,30 (m, 2H); 7,23 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2Hz); 6,89 (t, 1H, J = 4Hz); 4,75 (d, 2H, J = 4Hz); 4,27 (s, 2H). Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,94 phút; [M-1] = 427,0; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 99,4 %, thời gian lưu = 6,95 phút.

Ví dụ 182



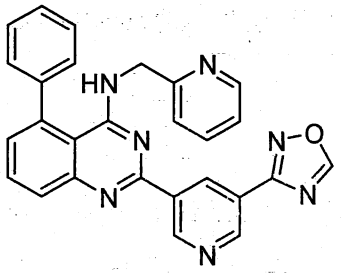


2-Amino-5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-sulfonamit (Ví dụ 168, 0,095 g, 0,19mmol) được hoà tan trong trimetylorthoformat (10 mL) và được đun hồi lưu ở nhiệt độ 110 °C trong thời gian 16 giờ. Các dung môi dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng dung dịch 30 % axeton trong hexan hỗn hợp làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất của Ví dụ 182 (4 mg, 4 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 13,10 (br s, 1H); 9,71 (d, 1H, J = 2Hz); 9,11 (d, 1H, J = 2Hz); 8,24 (d, 1H, J = 4,4Hz); 8,12 (s, 1H); 7,93 (d, 1H, J = 8,4Hz); 7,85 (t, 1H, J = 8Hz); 7,73 (dt, 1H, J 1,2, 8Hz); 7,61-7,49 (m, 5H); 7,33 (dd, 2H, J =

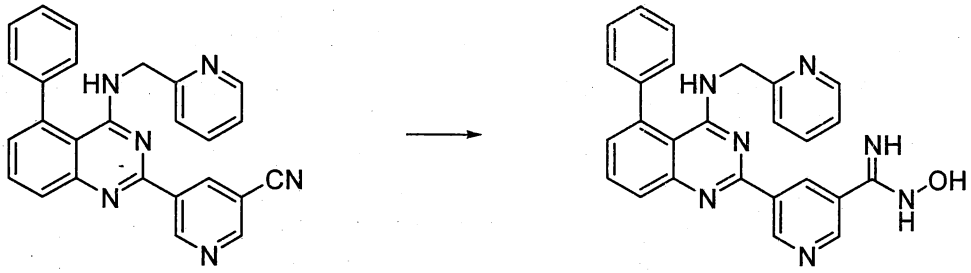
8, 10,8Hz); 7,23 (t, 1H, J = 8Hz); 6,96 (br t, 1H, J = 4Hz);4,75 (d, 2H, J = 8Hz). Phương pháp LCMS W: thời gian lưu 1,91 phút; [M+1] = 494,2; HPLC Phương pháp A4: độ tinh khiết 98,0 %, thời gian lưu = 7,65 phút.

Ví dụ 183

2-(5-(1,2,4-Oxadiazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin

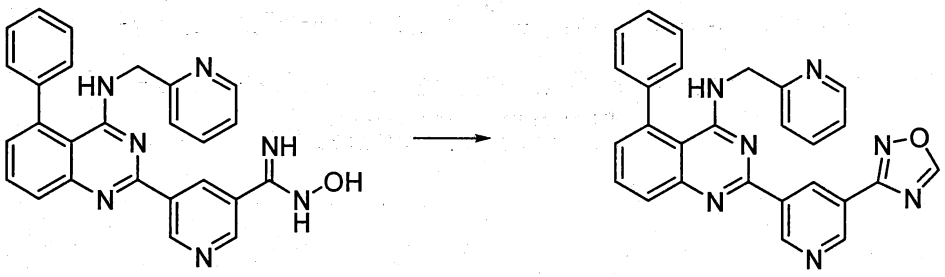


Bước 1. Điều chế N-hyđroxy-5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)nicotinimidamit



Dung dịch chứa etyl 5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)nicotinonitril (đã được mô tả trong Ví dụ 6, 0,10 g, 0,24mmol) trong etanol (5 mL) được bổ sung hyđroxylamin hyđroclorua (0,033 g, 0,48mmol) và kali cacbonat (0,076 g, 0,72mmol). Hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 16 giờ. Dung môi etanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm và cặn được hoà tan trong DCM, và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô, được lọc và cô để tạo ra N-hyđroxy-5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)nicotinimidamit (0,2 g) hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phương pháp LCMS X: thời gian lưu 1,788 phút; [M+1] = 448,0.

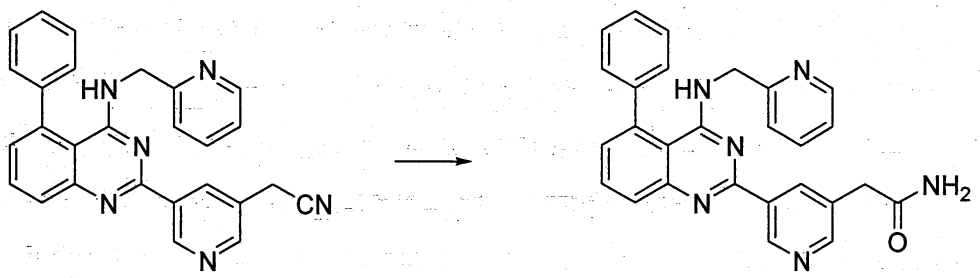
Bước 2. Ví dụ 183



N-hyđroxy-5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)nicotinimiđamit (0,10 g, 0,22mmol) được hoà tan trong trimetylorthoformat (5 mL) và pTSA (chất xúc tác) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 16 giờ. Các dung môi dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng dung dịch 1,6 % metanol trong DCM để tạo ra hợp chất của Ví dụ 183 (4 mg, 4 % hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,83 (s, 1H), 9,37-9,31 (m, 2H); 8,25 (d, 1H, J = 4Hz); 7,96 (dd, 1H, J = 1,2, 8,4Hz); 7,87 (dd, 1H, J = 6,8, 8,4Hz); 7,73 (dd, 1H, J = 1,6, 7,6Hz): 7,62-7,50 (m, 5H); 7,40-7,33 (m, 2H); 7,24 (dd, 1H, J, = 4,8, 6,8Hz); 6,94 (br s, 1H); 4,77 (d, 2H, J = 4,4Hz). Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 2,03 phút; [M+1] = 458,2; HPLC Phương pháp A4: độ tinh khiết 94,7 %, thời gian lưu = 7,4 phút.

Ví dụ 184

2-(5-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)axetamit

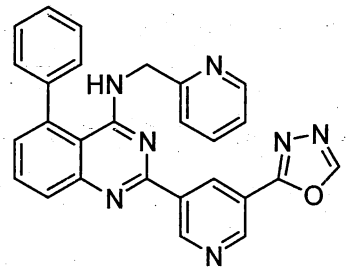


Dung dịch chứa 2-(5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino) quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl) axetonitril (Ví dụ 181) (70 mg, 20,1mmol) trong etanol/H_2O (3/3 mL) được bổ sung natri hyđroxit (40 mg, 1,0mmol). Hỗn hợp này được đun hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước (5 mL) và được chiết bằng etyl axetat. Các phần chiết hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối bão hoà và được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc. Dung

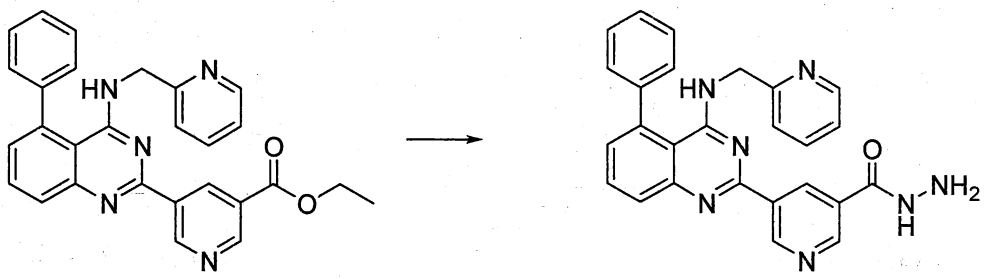
môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, MeOH/DCM, 2,5:97,5) để tạo ra hợp chất của Ví dụ 184 (32 mg, 44 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,50 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 8,25 (d, 1H, J = 4,4Hz); 7,89 (dd, 1H, J = 1,2, 7,6Hz); 7,83 (t, 1H, J = 7,2Hz); 7,73 (dt, 1H, J = 1,6, 7,6 Hz); 7,65 (br s, 1H); 7,60-7,50 (m, 5H); 7,38-7,30 (m, 2H); 7,23 (t, 1H, J = 6,4Hz); 7,22 (br s, 1H); 6,84 (br s, 1H); 4,75 (d, 2H, J = 4Hz); 3,57 (s, 2H). Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,72 phút; [M+1] = 447,2; HPLC Phương pháp A4: độ tinh khiết 97,8 %, thời gian lưu = 5,48 phút.

Ví dụ 185

2-(5-(1,3,4-Oxadiazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin



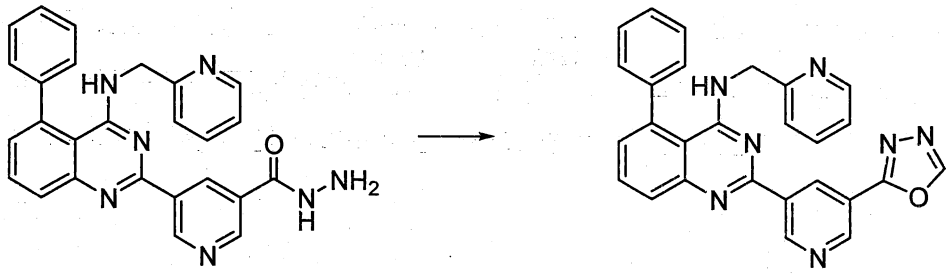
Bước 1. Điều chế 5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)nicotinohyđrazit



Dung dịch chứa etyl 5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)nicotinat (Ví dụ 43) (0,2 g, 0,43mmol) trong etanol (10 mL) được bổ sung hyđrazin hyđrat (0,1 mL, 2,1mmol). Hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu ở nhiệt độ 80 °C trong thời gian 16 giờ. Etanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm và cặn được hoà tan trong DCM và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô và được

cô để tạo ra 5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)nicotinohyđrazit (0,2 g, thô), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phương pháp LCMS E: thời gian lưu 1,8 phút; [M+1] = 447,50.

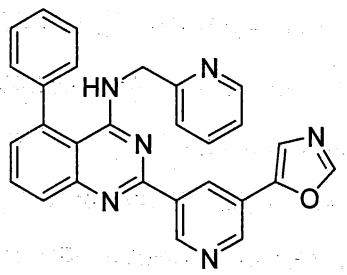
Bước 2. Ví dụ 185



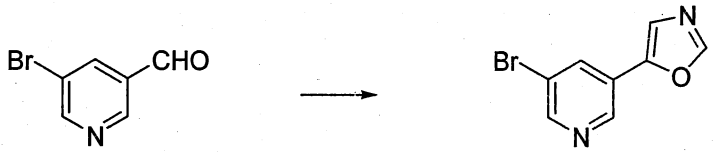
5-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)nicotinohyđrazit (0,2 g, 0,44mmol) được hoà tan trong trimetylorthoformat (5 mL). pTSA (xúc tác) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu ở nhiệt độ 110 °C trong thời gian 16 giờ. Các dung môi dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel 1,7 % metanol trong DCM để tạo ra hợp chất của Ví dụ 185 (4 mg, 2 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,86 (s, 1H), 9,53 (s, 1H); 9,33 (s, 1H); 9,31 (s, 1H); 8,25 (br s, 1H); 7,96 (dd, 1H, J = 1,2, 1,8Hz); 7,87 (dd, 1H, J = 7,2, 8Hz); 7,74 (dt, 1H, J = 1,8Hz); 7,62-7,50 (m, 5H); 7,34 (dd, 2H, J = 7,2, 12,8Hz); 7,25 (dd, 1H, J = 4,8, 6,4Hz); 6,95 (t, 1H, J = 4Hz); 4,77 (d, 2H, J = 4,4Hz). Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,91 phút; [M+1] = 458,2; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 96,7 %, thời gian lưu = 6,85 phút.

Ví dụ 186

2-(5-(Oxazol-5-yl)pyriđin-3-yl)-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin

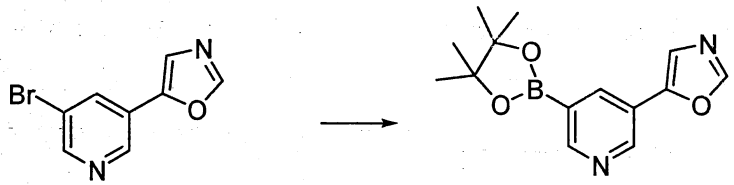


Bước 1. Điều chế 5-(5-brompyriđin-3-yl)oxazol



Dung dịch chứa 5-bromnicotinalđehyt (0,2 g, 1mmol) trong MeOH (5 mL) được bổ sung K_2CO_3 (0,3 g, 2mmol), tiếp đó là TOSMIC (0,27 g, 1,39mmol). Hỗn hợp này được đun nóng đến 85 °C trong 2 giờ. Metanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm và cặn được hoà tan trong DCM, sau đó được rửa bằng nước. Các phần chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng 2,1 % MeOH trong DCM làm dung môi rửa giải để tạo ra 5-(5-brompyriđin-3-yl)oxazol (0,12 g. 50 %). Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,39 phút; [M+1] = 225,0.

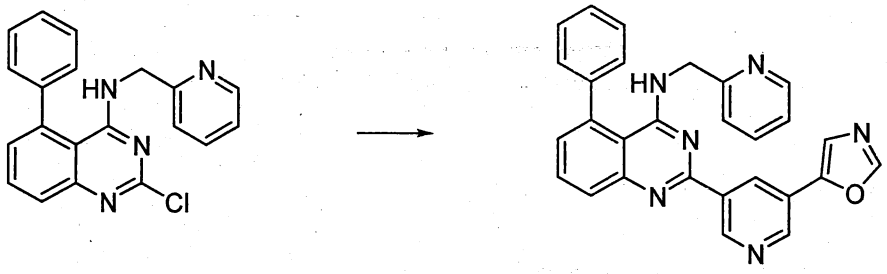
Bước 2. Điều chế 5-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)oxazol



Hỗn hợp chứa 5-(5-brompyriđin-3-yl)oxazol (0,10 g, 0,044mmol), bis(pinacolato)điboron (0,17 g, 0,60mmol) và kali axetat (0,129 g, 1,3mmol) trong 1,4-đioxan (5 mL) được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. Phức chất (1,1'-Bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua điclometan (0,017 g, 0,022mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này lại được loại khí trong 10 phút bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 5-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)oxazol (0,1 g), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Phương pháp LCMS W: thời gian lưu 1,45 phút; [M+1] = 273,2.

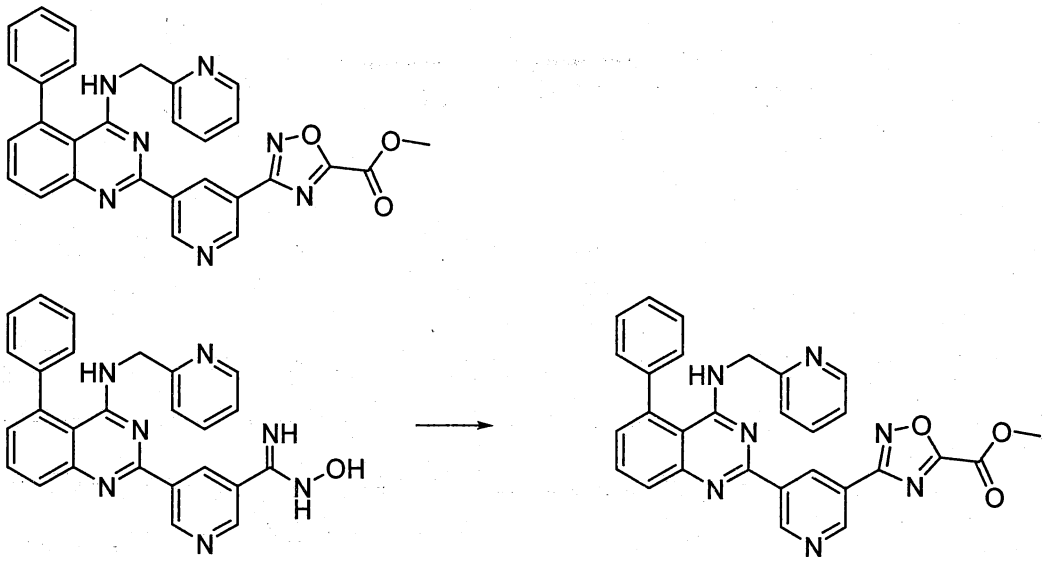
Bước 3. Ví dụ 186



Dung dịch chứa 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (0,115 g, 0,330mmol) trong 1,4-đioxan (6 mL) và H_2O (1,5 mL) trong môi trường khí nitơ được bổ sung, 5-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)oxazol (0,10 g, 0,36mmol) và kali cacbonat (0,136 g, 0,990mmol). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. Phức chất (1,1'-Bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua điclometan (0,026 g, 0,033mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng lại được loại khí trong 10 phút bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 16 giờ, sau đó để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được dập tắt phản ứng bằng nước. Hỗn hợp phản ứng này được chuyển tới phễu chiết và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch NaCl bão hoà, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng 5 % metanol trong điclometan để tạo ra 2-(5-(oxazol-5-yl)pyriđin-3-yl)-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (0,015 g) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,70 (s, 1H); 9,03 (s, 1H); 8,27 (d, 2H, J = 3,6Hz); 8,03 (s, 1H0; 7,77 (t, 1H, J = 7,6Hz); 7,70-7,58 (m, 2H); 7,54-7,47 (m, 5H0; 7,33-7,28 (m, 1H); 7,20-7,10 (m, 5H0; 6,82 (br, 1h); 4,80 (d, 2H, J = 4,4Hz). Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,98 phút; [M+1] = 457,2; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 98,7 %, thời gian lưu = 7,09 phút.

Ví dụ 187

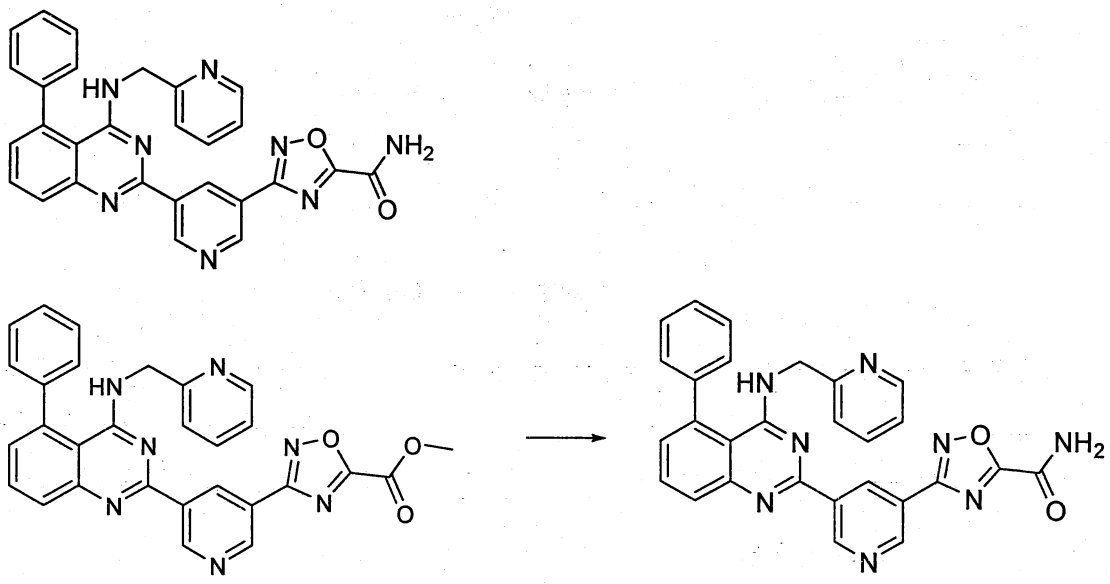
Metyl 3-(5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)-1,2,4-oxađiazol-5-cacboxylat



Dung dịch chứa N-hyđroxy-5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)nicotinimiđamit (đã được mô tả trong Ví dụ 183, 1,0 g, 2,2mmol) trong DCE ở nhiệt độ 0 °C được bổ sung metyl 2-clo-2-oxoaxetat (0,31 mL, 3,3mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phospho oxyclorua (1 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng cách bổ sung dung dịch bão hoà của $NaHCO_3$ và được chiết bằng DCM, được làm khô trên natri sulfat và được cô. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng 5 % metanol trong điclometan để tạo ra hợp chất của Ví dụ 187 (270 mg, 23 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,85 (s, 1H); 9,34 (s, 1H0; 8,27 (d, 1H, J = 5,2Hz); 7,98 (dd, 1H, J 1,2, 8Hz); 7,87 (t, 1H, J = 4,8Hz); 7,76 (t, 1H, J = 3Hz); 7,63-7,53 (m, 5H0; 7,41-7,30 (m, 2H0; 7,24 (t, 1H, J = 6Hz); 6,95 (br s, 1H); 4,77 (d, 2H, J = 4Hz); 4,05 (s, 3H). Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 2,09 phút; [M+1] = 516,2; HPLC Phương pháp A4: độ tinh khiết 97,4 %, thời gian lưu = 8,77 phút.

Ví dụ 188

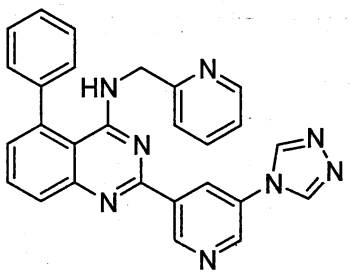
3-(5-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)-1,2,4-oxađiazol-5-carboxamit



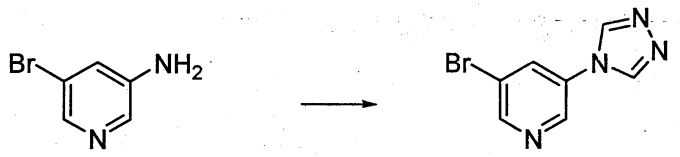
Dung dịch chứa metyl 3-(5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)-1,2,4-oxađiazol-5-cacboxylat (Ví dụ 187, 0,080 g, 0,15mmol) được bổ sung amoniac trong metanol (10 mL) và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ 60 °C trong 4 giờ. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất của Ví dụ 188 (0,032 g, 45 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 9,84 (s, 1H); 9,36 (s, 1H0; 9,34 (s, 1H); 8,80 (br s, 1H); 8,35 (br s, 1H); 8,26 (d, 1H, J = 4,8Hz); 7,98 (d, 1H, J = 8,4Hz); 7,87 (t, 1H, J = 8Hz); 7,74 (t, 1H, J 8Hz); 7,63-7,50 (m, 3H); 7,41-7,33 (m, 2H); 7,25 (t, 1H, J = 7,2Hz); 6,96 (br t, 1H, J = 4Hz); 4,78 (d, 2H, J = 4Hz). Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,89 phút, [M+1] = 501,2; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 96,4 %, thời gian lưu = 7,05 phút.

Ví dụ 189

2-(5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)pyriđin-3-yl)-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin

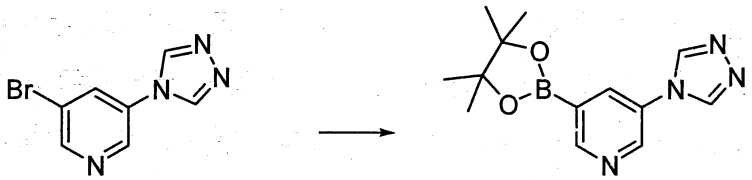


Bước 1. Điều chế 3-brom-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)pyriđin



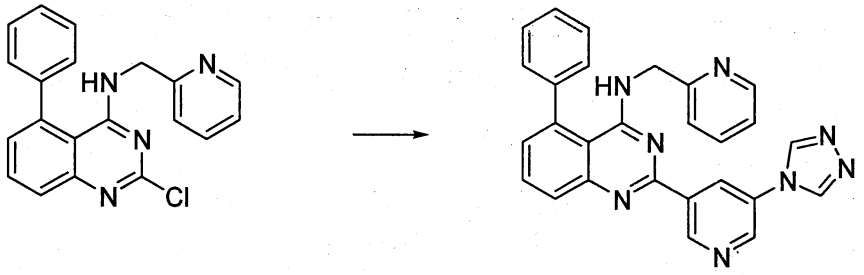
Hỗn hợp chứa 3-brom-5-amino pyriđin (0,30 g, 1,7mmol) và N,N-diformaylhyđrazin (0,15 g, 1,7mmol) được đun nóng ở nhiệt độ 150 °C trong ống hàn kín trong thời gian 16 giờ. Kết tủa được tạo thành được hoà tan trong etanol nóng và sau đó được lọc. Đietyl ete được bổ sung vào phần dịch lọc ở nhiệt độ trong phòng và huyền phù đặc được khuấy qua đêm. Chất rắn thu được được tách ra và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng hỗn hợp etyl axetat và hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra 3-brom-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)pyriđin (130 mg, hiệu suất 33 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,24 (s, 2H); 9,03 (d, 1H, J = 2Hz); 8,79 (d, 1H, J = 2Hz); 8,60 (t, 1H, J = 2Hz).

Bước 2. Điều chế 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)pyriđin



Hỗn hợp chứa 3-brom-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)pyriđin (0,12 g, 0,50mmol), bis(pinacolato)điboron (0,16 g, 0,60mmol) và kali axetat (0,15 g, 1,5mmol) trong 1,4-đioxan (10 mL) được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. Phức chất (1,1'-Bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua điclometan (0,043 g, 0,05mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được lại được loại khí trong 10 phút bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 45 phút. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)pyriđin (150 mg), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

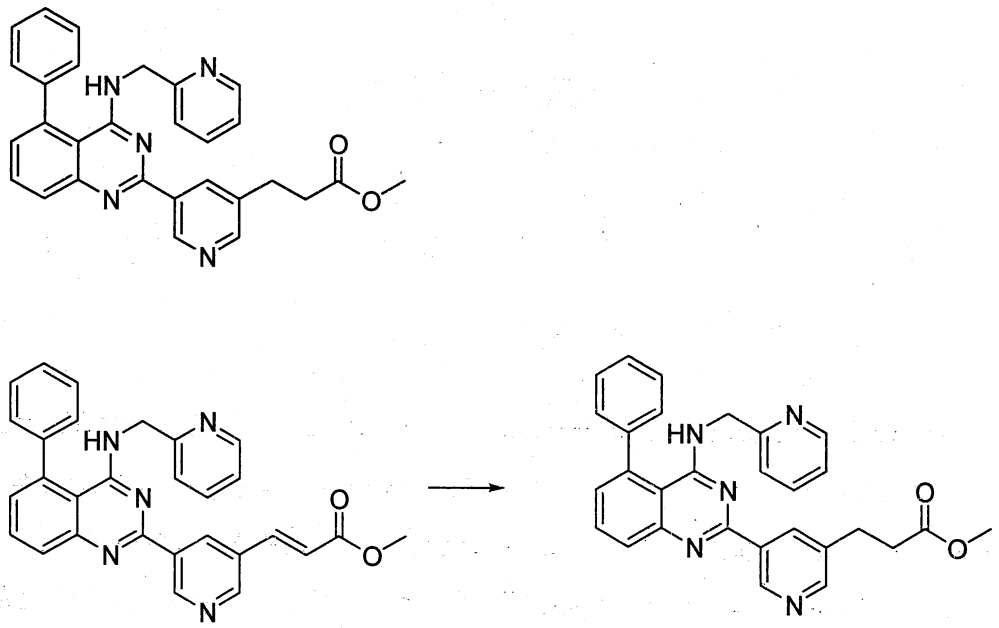
Bước 3. Ví dụ 189



Dung dịch chứa 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (180 mg, 0,5mmol) trong 1,4-đioxan (6 mL) và H_2O (1 mL) trong môi trường khí nitơ được bổ sung 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)pyriđin (150 mg, 0,700mmol) và kali cacbonat (215 mg, 1,50mmol). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp này được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút và sau đó. Phức chất (1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua điclometan (0,041 g, 0,050mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này lại được loại khí trong 10 phút bằng nitơ. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 16 giờ, để nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được dập tắt phản ứng bằng nước. Hỗn hợp phản ứng này được chuyển tới phễu chiết và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch NaCl bão hoà, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng TLC điều chế sử dụng 5% metanol trong điclometan để tạo ra hợp chất của Ví dụ 189 (6 mg, hiệu suất 3%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,70 (s, 1H), 9,34 (s, 2H), 9,07 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 7,93 (dd, 1H, J = 1,2, 8,4 Hz), 7,86 (t, 1H, J = 6 Hz), 7,73 (dt, 1H, J = 1,6, 7,6 Hz), 7,50-7,62 (m, 5H); 7,36-7,32 (m, 2H); 7,23 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 6,97 (t, 1H, J = 4 Hz), 4,79 (d, 2H, J = 4,0 Hz). Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,79 phút; [M-1] = 455,2; HPLC Phương pháp A3: độ tinh khiết 98,9 %, thời gian lưu = 13,5min.

Ví dụ 190

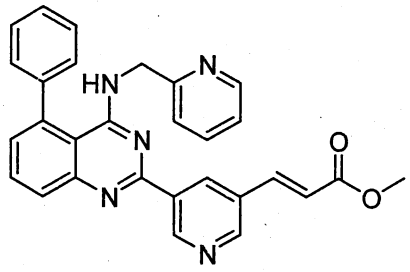
Metyl 3-(5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)propanoat



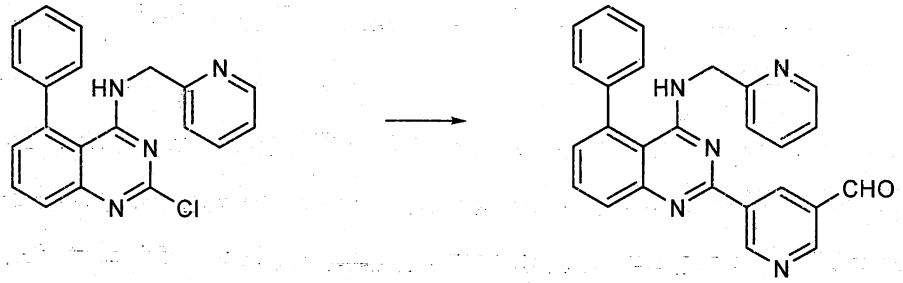
Dung dịch chứa (E)-metyl 3-(5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)acrylat (Ví dụ 191, được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp đã được mô tả dưới đây, 0,3 g, 6,3mmol) trong etanol (7 mL) được bổ sung 10 % paladi trên cacbon (100 mg). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hyđro trong thời gian 16 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng metanol trong DCM (2:98) làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất của Ví dụ 190 (180 mg, 60 % hiệu suất). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,47 (s, 1H), 8,63-8,57 (m, 2H), 8,23 (br s, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,82 (t, 1H, J = 6,8 Hz), 7,72 (dt, 1H, J = 2, 7,6 Hz), 7,63 -7,49 (m, 5H), 7,36 -7,28 (m, 2H), 7,23 (dd, 1H, J =5,2, 6,8Hz), 6,83 (t, 1H, J = 4,4 Hz), 4,73 (d, 2H, J = 2 Hz), 3,00 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,76 (t, 2H, J = 7,6Hz). Phương pháp LCMS W: thời gian lưu 2,17 phút; [M+1] = 476,2; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 98,7 %, thời gian lưu = 7,10 phút.

Ví dụ 191

(E)-metyl 3-(5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)acrylat

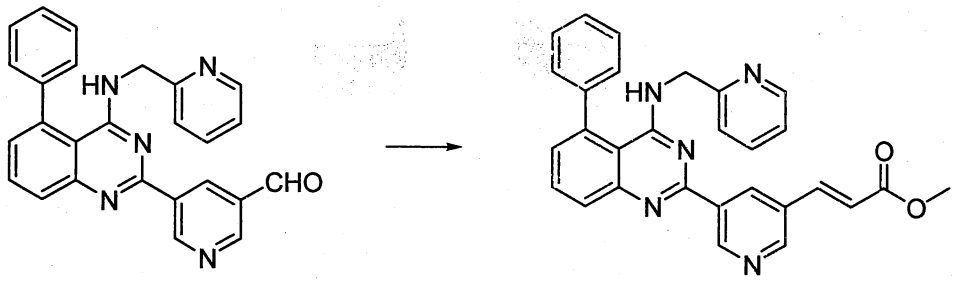


Bước 1. Điều chế 5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)nicotinalđehyt



Dung dịch chứa 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (2g, 5,7mmol) trong 1,4-đioxan (40mL) và H_2O (8mL) trong môi trường khí nitơ được bổ sung 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)nicotinalđehyt (1,48 g, 6,30mmol), và kali cacbonat (2,39 g, 17,0mmol). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút và sau đó phức chất (1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua điclometan (0,46 mg, 0,050mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này lại được loại khí trong 10 phút bằng nitơ. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 16 giờ, sau đó để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp phản ứng này được chuyển tới phễu chiết và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch NaCl bão hoà, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cô đặc thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng 2,7 % MeOH trong DCM làm dung môi rửa giải để tạo ra 5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)nicotinalđehyt (1,8 g, 100 % hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,99 phút; [M+1] = 418,4.

Bước 2. Ví dụ 191

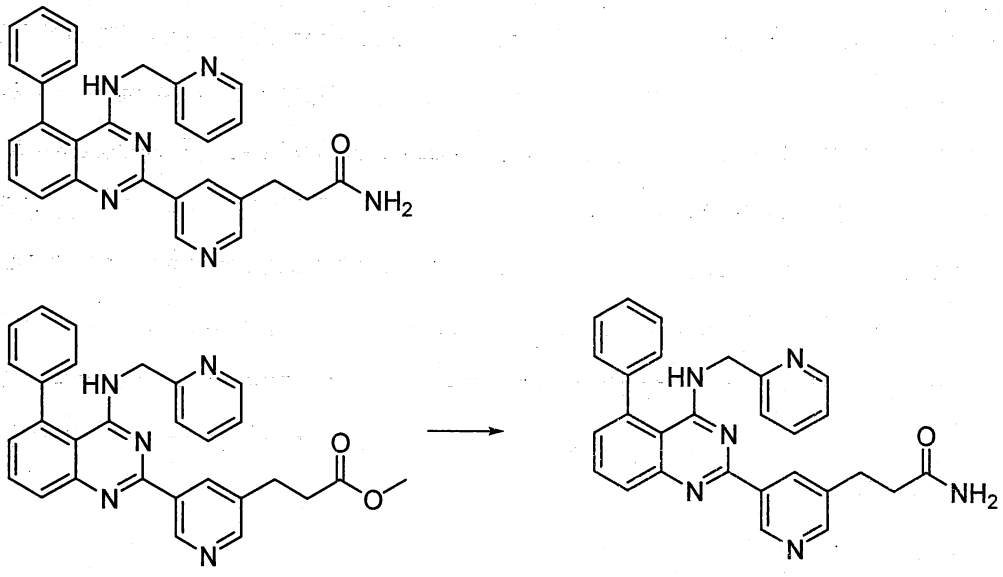


Dung dịch chứa 5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)nicotinalđehyt (250 mg, 0,60mmol) trong THF (15 mL) được bổ sung metyl (triphenylphosphoranyliđin)axetat (300 mg, 0,9mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau thời gian này, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng dung dịch 20 % EtOAc, hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất của Ví dụ 191 (0,18 g, 63 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,57 (s, 1H), 8,31 (d, J=4,8, 1H), 8,15 (d, J=8,4Hz, 1H), 8,04-7,89 (m, 1H), 7,92-7,84 (m, 2H), 7,63-7,55 (m, 5H),7,51-7,43 (m, 2H), 7,37 (t, J=5,6Hz, 1H), 7,00 (d, J =16 Hz, 1H), 4,93 (d, J =4 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H). Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 2,15 phút; [M+1] = 474,1;

HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 99,0 %, thời gian lưu = 7,85 phút.

Ví dụ 192

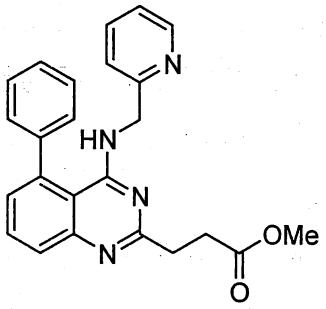
3-(5-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)propanamit



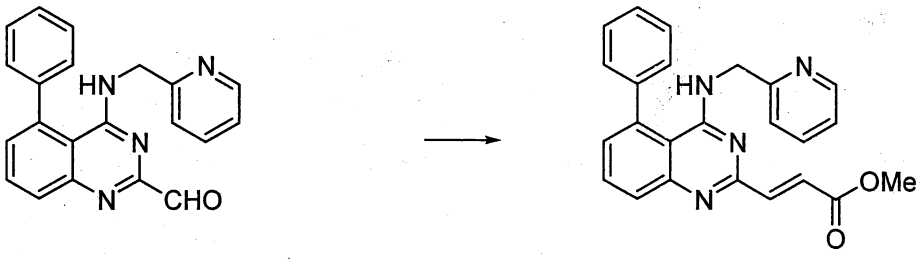
Dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 190 (0,1 g, 0,2mmol) trong NH_3 (2,0 M trong MeOH, 5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong bình hàn kín trong thời gian 30 phút. Sau thời gian này, chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng metanol được làm lạnh bằng nước đá. Chất rắn này còn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng dung dịch 5 % metanol trong DCM làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất của Ví dụ 192 (35 mg, 35 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,45 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,24 (d, 1H, J = 4Hz); 7,88 (dd, 1H, J = 1,2, 8,0Hz): 7,80 (t, 1H< J = 8Hz); 7,72 (dt, 1H, J =1,2, 8Hz); 7,60-749 (m, 5H); 7,40-7,30 (m, 2H); 7,29 (dd, 1H, J = 1,2, 7,2Hz); 7,23 (dd, 1H, J = 5,2, 6,8Hz); 6,84 (t, 1H, 3,2Hz); 4,73 (d, 2H, 4Hz); 2,95 (t, 2H, J = 7,6Hz); 2,48 (t, 2H, 7,6Hz). Phương pháp LCMS W: thời gian lưu 1,64 phút; [M+1] = 461,2; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 99,1 %, thời gian lưu = 5,76 phút.

Ví dụ 193

Metyl 3-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)propanoat



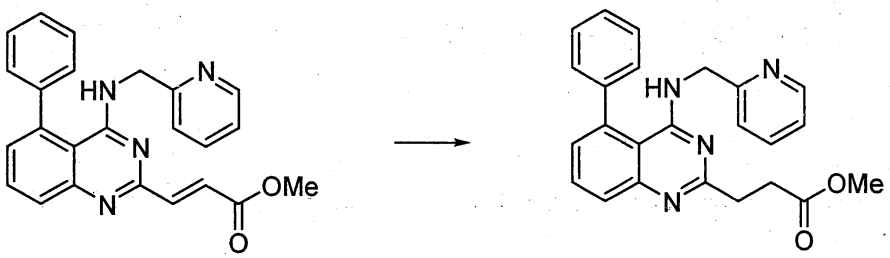
Bước 1. Điều chế (E)-metyl 3-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl) acrylat



Dung dịch chứa trimetyl phosphonoaxetat (0,225 g 1,00mmol) trong THF (20 mL) được bổ sung 95 % natri hyđrua (0,050 g, 2,0mmol). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 30 phút và sau đó 5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-carbalđehyt (Ví dụ 212, được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp đã được mô tả dưới đây, 0,340 g, 1,00mmol)

được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 14 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được dập tắt phản ứng bằng dung dịch amoni clorua bão hoà trong nước (50 mL) và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối bão hoà, được làm khô trên magie sulfat khan, và được lọc. Phần dịch lọc được cô và thu được cặn được tiến hành sắc ký cột trên silicagel sử dụng dung dịch 5% MeOH trong clorofom làm dung môi rửa giải để tạo ra (E)-metyl 3-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl) acrylat (0,30 g, 72%) dưới dạng chất rắn màu nâu. Phương pháp LCMS V: thời gian lưu 1,94 phút; [M+1] = 411,2.

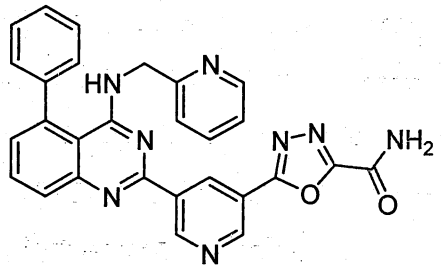
Bước 2. Ví dụ 193



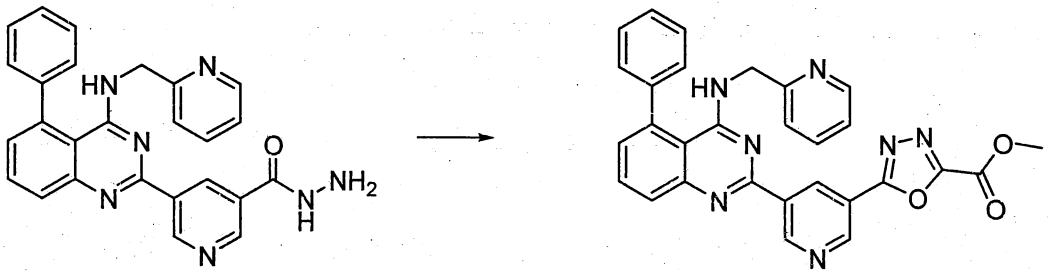
Dung dịch chứa (E)-etyl 3-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl) acrylat (0,150 g, 0,370mmol) trong MeOH (25 mL) được bổ sung 10 % paladi trên cacbon (50 mg). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí hyđro trong thời gian 14 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp này được lọc để tạo ra hợp chất của Ví dụ 193 (110 mg, 73 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,21 (d, 1H, J = 4,4Hz); 7,76-7,66 (m, 3H); 7,55-7,45 (m, 5H); 7,24-7,19 (m, 3H); 6,65 (br s, 1H); 4,54 (d, 2H, J = 4,4Hz); 3,60 (s, 3H0; 3,06 (t, 2H, J = 6Hz); 2,82 (t, 2H, J = 6Hz). Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,87 phút; [M+1] = 399,4; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 94,0 %, thời gian lưu = 6,32 phút.

Ví dụ 194

5-(5-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)-1,3,4-oxađiazol-2-carboxamit

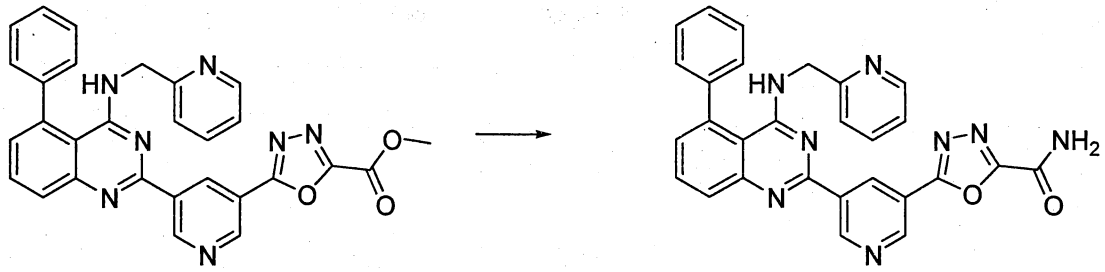


Bước 1. Điều chế metyl 5-(5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)-1,3,4-oxađiazol-2-cacboxylat



Dung dịch chứa 5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)nicotinohyđrazit (from Ví dụ 185, 0,30 g, 0,66mmol) trong DCM ở nhiệt độ 0°C được bổ sung metyl 2-clo-2-oxoaxetat (0,062 mL, 0,66mmol) và kali cacbonat (0,273 g, 1,90mmol). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau thời gian này, nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết trong DCM, được làm khô và được cô. Cặn thu được được hoà tan trong DCM. Triflic anhyđrit (0,187 mL, 1,1mmol) và pyriđin (0,149 mL, 1,8mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được dập tắt phản ứng bằng nước và được chiết bằng DCM (100 mL). Lớp DCM được rửa bằng nước và nước muối. Tinh chế bằng sắc ký, thu được metyl 5-(5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)-1,3,4-oxađiazol-2-cacboxylat (270 mg, 78 % hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,81 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,24 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,94 (d, J =7,2 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 7,6 Hz, 1H),7,75-7,72 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 7,59-7,51 (m, 5H), 7,34 (d, J =7,2 Hz, 2H), 7,24 (t, J =6,4 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 4,0 Hz, 2H). Phương pháp LCMS Q: thời gian lưu 1,39 phút; [M+1] = 514,5; HPLC Phương pháp B: độ tinh khiết 98,1 %, thời gian lưu = 8,74 phút.

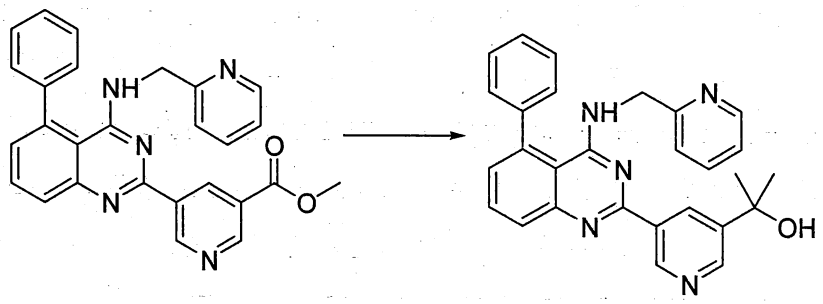
Bước 2. Ví dụ 194



Dung dịch chứa metyl 5-(5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)-1,3,4-oxađiazol-2-cacboxylat (0,0700 g, 0,136mmol) trong NH_3 (2,0 M trong MeOH, 10 mL) được đun nóng ở nhiệt độ 60 °C, trong bình hàn kín trong 4 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được kết tinh lại từ hỗn hợp EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất của Ví dụ 194 (0,06 g, hiệu suất 99 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,81 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,24 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,94 (d, J =7,2 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 7,6 Hz, 1H),7,75-7,72 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 7,59-7,51 (m, 5H), 7,34 (d, J =7,2 Hz, 2H), 7,24 (t, J =6,4 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 4,0 Hz, 2H). Phương pháp LCMS Q: thời gian lưu 1,39 phút; [M+1] = 499,50. HPLC Phương pháp B: độ tinh khiết 98,1 %, thời gian lưu = 8,74 phút.

Ví dụ 195

2-(5-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)propan-2-ol

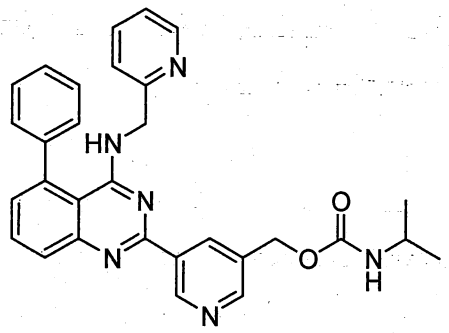


Dung dịch chứa metyl 5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)nicotinat (từ Ví dụ 43,0,30 g, 0,67mmol) trong THF (10 mL) được bổ sung metyl magie iođua (3,3 mL, 10mmol) ở nhiệt độ 0 °C trong môi trường nitơ: Khi hoàn tất

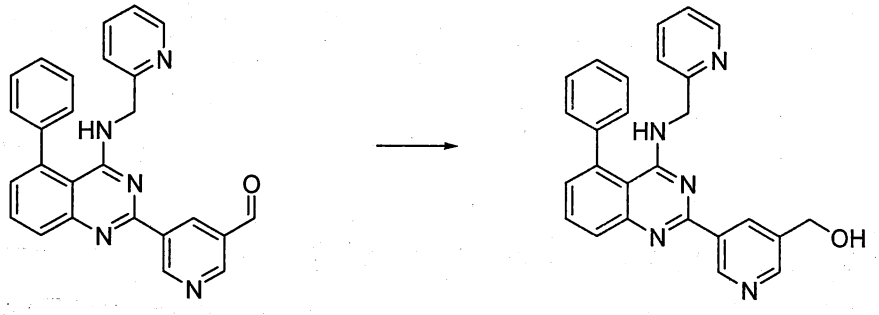
việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước và sau đó được chiết bằng etyl axetat (50 mL). Các phần hữu cơ kết hợp chiết được rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô, được lọc và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (5 % metanol trong điclometan) để tạo ra hợp chất của Ví dụ 195 (0,090 g, hiệu suất 30 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,51 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 8,4Hz), 7,85 (dt, 1H, J=7,2, 8Hz), 7,74 (m, 1H), 7,60-7,51(m, 5H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,24 (t, 1H, J = 4,8, 7,6 Hz), 6,80 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,75 (d, 2H, J-4Hz), 1,51(s,6H). HPLC Phương pháp B: độ tinh khiết 99,0 %, thời gian lưu = 7,26 phút; Phương pháp LCMS E: thời gian lưu 1,8 phút; [M+1] = 447,50.

Ví dụ 196

(5-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)metyl isopropylcarbamat

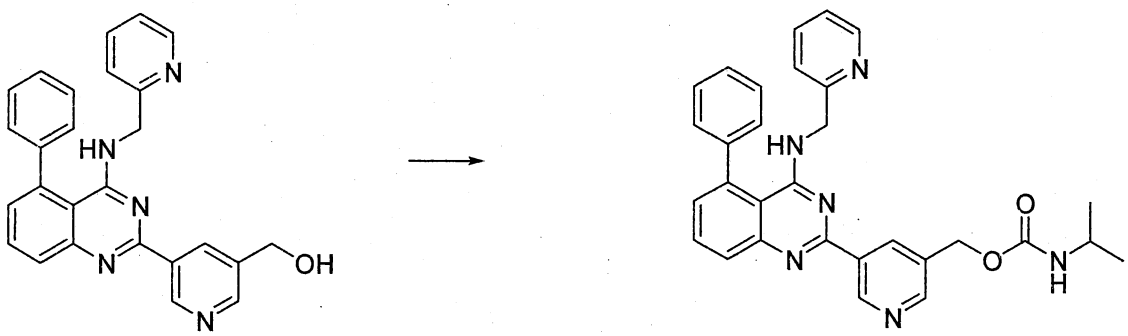


Bước 1. Điều chế (5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)metanol



Dung dịch chứa 5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino) quinazolin-2-yl) nicotinalđehyt (từ Ví dụ 191, 1,0 g, 2,4mmol) trong etanol (15 mL) được bổ sung $NaBH_4$ (0,28 g, 7,19mmol). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau thời gian này, dung dịch bão hoà của amoni clorua được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được chiết trong etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng 2 % metanol trong DCM làm dung môi rửa giải để tạo ra tinh khiết (5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)metanol (0,71 g, 71 % hiệu suất). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,51 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,88 (dd, 1H, J = 7,6Hz, 8,4Hz), 7,85 – 7,80 (m, 1H), 7,73 (dt, 1H, J = 1,2 Hz, 7,6Hz), 7,61-7,48 (m, 5H), 7,33 (d, 2H, J =19,2 Hz), 7,27 (d, 1H, J =14 Hz), 7,23 (dt, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 6,87 (t, 1H, J = 4,0 Hz, 1H), 5,47 (t, 1H, J=5,6), 4,75 (d, 2H, J-4Hz), 4,67 (d, 2H, J = 5,6Hz). Phương pháp LCMS U: thời gian lưu 1,46 phút; [M+1] = 420,2; HPLC Phương pháp A2: độ tinh khiết 99,5 %, thời gian lưu = 5,77 phút.

Bước 2. Ví dụ 196

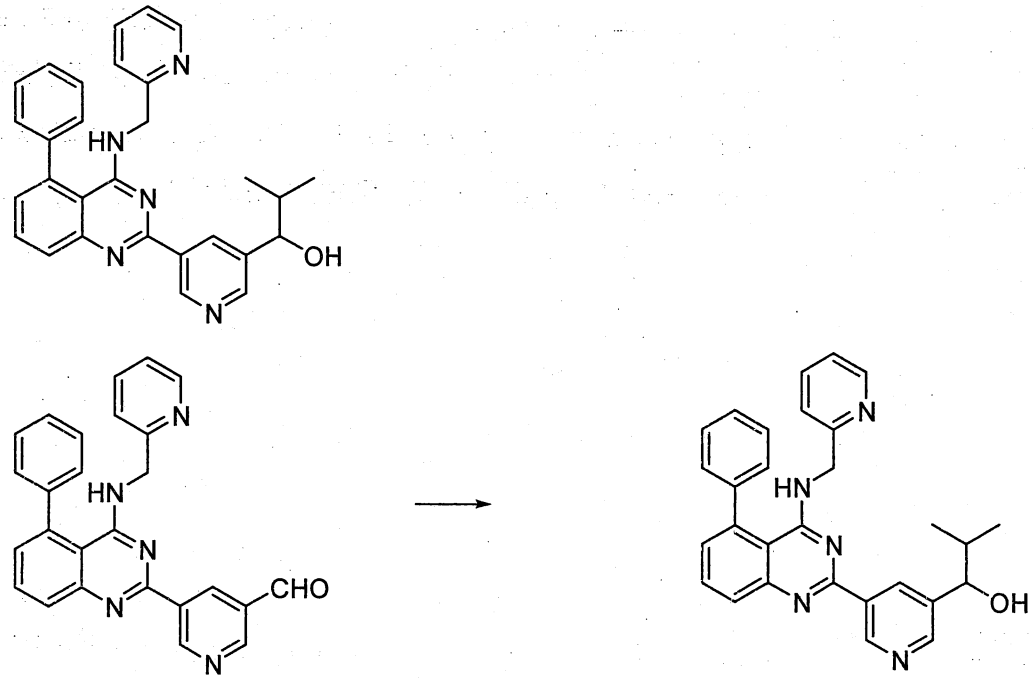


Dung dịch chứa (5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)metanol (0,050 g, 0,12mmol) trong DCM (2 mL) được bổ sung DMAP (0,014 g, 0,12mmol), tiếp đó là isopropylisoxyanat (0,010 g, 012mmol) at 0 °C. Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được đun nóng từ từ đến 45 °C, ở đó nó được khuấy trong thời gian 8 giờ. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp chiết được làm khô, được lọc, được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (2 % MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất của Ví

dụ 196 (30 mg, hiệu suất 50%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 9,59 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 8,24 (d, 1H, J = 4,8 Hz); 7,88 9dd, 1H, J = 1,2, 8Hz); 7,84 (t, 1H, J = 7,2 Hz); 7,73 (dt, 1H, J= 1,6, 7,6Hz); 7,60-7,49 (m, 5H); 7,38-7,29 (m, 3H); 7,23 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2Hz); 6,87 (br s, 1H); 5,18 (br s, 1H); 4,75 (d, 2H, J = 4HZ); 3,72-3,60 (m, 1H); 1,08 (d, 6H, J = 6,4Hz). Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 2,00 phút, [M+1] = 505,4; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 98,9 %, thời gian lưu = 8,12 phút.

Ví dụ 197

2-metyl-1-(5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)propan-1-ol



Dung dịch chứa 5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)nicotinalđehyt (từ Ví dụ 191, 0,15 g, 0,35mmol) trong THF ở nhiệt độ -78 °C được bổ sung dung dịch isopropyl magie clorua (2 M trong THF, 10 đương lượng). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được để cho đạt tới nhiệt độ trong phòng. Khi ở nhiệt độ này, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 16 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được dập tắt phản ứng bằng dung dịch bão hoà của amoni clorua (2 mL) và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô, được cô dưới áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (2% MeOH trong DCM) để tạo ra chất triệt quang của Ví dụ 197 (20 mg, 12

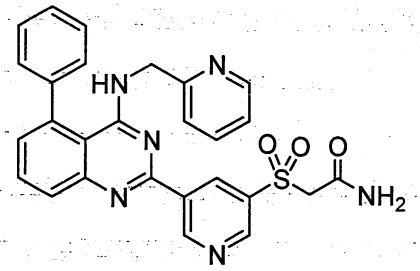
% hiệu suất). Chất triệt quang này được tách ra thành các chất đồng phân đối ảnh tương ứng bằng cách sử dụng không đối xứng HPLC để lần lượt tạo ra các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết 1 (4 mg) và các chất đồng phân đối ảnh 2 (3,5 mg). HPLC không đối xứng: (CHIRAL PAK IC (250 X 4,6) mm, 5micron; pha động (85% hexan, 15% etanol; tốc độ chảy: 1mL/phút}. Chất đồng phân đối ảnh-1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 9,51 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 8,26 (d, 1H, J = 4,4Hz); 7,90 (d, 1H, J = 7,6Hz); 8,55 (t, 1H, J = 7,2Hz); 7,73 (dt, 1H, J = 1,6, 7,6Hz); 7,61-7,50 (m, 4H); 7,38-7,30 (m, 2H); 7,24 (t, 1H, J = 9,2Hz); 6,81 (br s, 1H); 5,42 (d, 1H, J =4,4Hz); 4,74 (d, 2H, J = 4Hz); 4,45 (t, 1H, J = 4,8Hz); 2,00-2,90 (m, 1H); 0,92 (d, 3H, J =6,4Hz); 0,82 (t, 3H, J = 6,4Hz). Phương pháp LCMS T: thời gian lưu 1,78 phút, [M+1] = 462,2; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 99,0%, thời gian lưu = 6,93 phút.

HPLC không đối xứng: thời gian lưu 19,78 {CHIRAL PAK IC (250 X 4,6) mm, 5micron; pha động (hexan (85), Etanol (15); Tốc độ chảy: 1mL/phút}. Chất đồng phân đối ảnh-2:

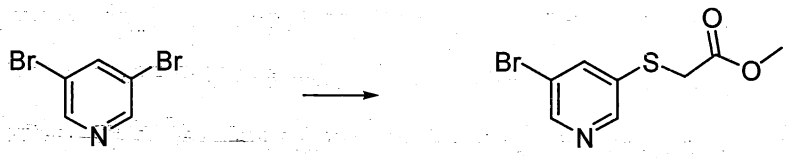
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 9,51 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 8,26 (d, 1H, J = 4,4Hz); 7,90 (d, 1H, J = 7,6Hz); 8,55 (t, 1H, J = 7,2Hz); 7,73 (dt, 1H, J = 1,6, 7,6Hz); 7,61-7,50 (m, 4H); 7,38-7,30 (m, 2H); 7,24 (t, 1H, J = 9,2Hz); 6,81 (br s, 1H); 5,42 (d, 1H, J =4,4Hz); 4,74 (d, 2H, J = 4Hz); 4,45 (t, 1H, J = 4,8Hz); 2,00-2,90 (m, 1H); 0,92 (d, 3H, J =6,4Hz); 0,82 (t, 3H, J = 6,4Hz). Phương pháp LCMS T: thời gian lưu 1,78 phút, [M+1] = 462,2; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 96,9%, thời gian lưu = 6,93 phút. HPLC không đối xứng: thời gian lưu 22,02 {CHIRAL PAK IC (250 X 4,6) mm, 5micron; pha động (hexan (85), Etanol (15); Tốc độ chảy: 1mL/phút}.

Ví dụ 198

2-(5-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-ylsulfonyl)axetamit

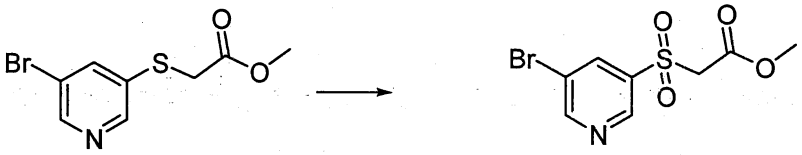


Bước 1. Điều chế metyl 2-(5-brompyriđin-3-ylthio)axetat



Dung dịch chứa natri hyđrua (0,518 g, 21,0mmol) trong DMF (5 mL) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung từng giọt dung dịch chứa metylthioglycolat (2 g, 18mmol) trong DMF (6 mL). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau thời gian này, dung dịch chứa 3,5-đibrompyriđin (4,46 g, 18mmol) trong DMF (10 mL) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng cách bổ sung nước đá và huyền phù đặc thu được được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (1,5 % metanol trong DCM) để tạo ra metyl 2-(5-brompyriđin-3-ylthio)axetat (1,2 g, hiệu suất 24%). Phương pháp LCMS A: thời gian lưu 1,49 phút; [M+1] = 262.

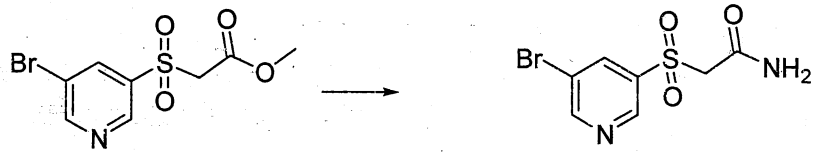
Bước 2. Điều chế metyl 2-(5-brompyriđin-3-ylsulfonyl)axetat



Dung dịch chứa metyl 2-(5-brompyriđin-3-ylthio)axetat (1,2 g, 4,6mmol) trong 3:1 MeOH:H_2O (12 mL) được bổ sung oxon (2,8 g, 4,6mmol). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và sau đó được

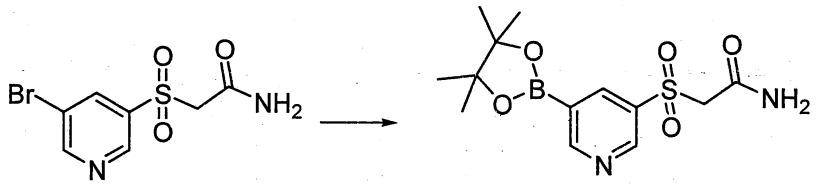
chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (1,5 % metanol trong DCM) để tạo ra metyl 2-(5-brompyriđin-3-ylsulfonyl)axetat (0,6 g, 46 % hiệu suất). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 9,11 (d, 1H, J = 2Hz); 9,02 (d, 1H, J = 2Hz); 8,57 (t, 1H, J = 2Hz); 4,95 (s, 2H); 3,63 (s, 3H). Phương pháp LCMS T: thời gian lưu 1,12 phút; [M+1] = 294,0.

Bước 3. Điều chế 2-(5-brompyriđin-3-ylsulfonyl)axetamit



Dung dịch chứa metyl 2-(5-brompyriđin-3-ylsulfonyl)axetat (0,2 g, 0,67mmol) được bổ sung 5 % amoniac trong metanol (10 mL). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 60 ^{O}C trong 4 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Khi ở nhiệt độ này, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 2-(5-brompyriđin-3-ylsulfonyl)axetamit (0,2 g) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phương pháp LCMS W: thời gian lưu 0,92 phút; [M-1] = 277,0.

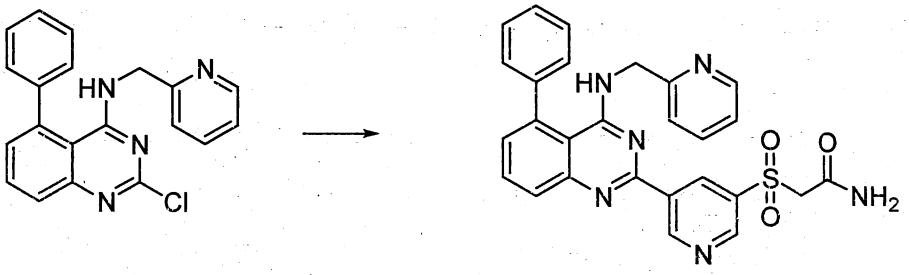
Bước 4. Điều chế 2-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-ylsulfonyl)axetamit



Hỗn hợp chứa 2-(5-brompyriđin-3-ylsulfonyl)axetamit (0,2 g, 0,7mmol), bis(pinacolato)điboron (0,27 g, 1mmol) và kali axetat (0,2 g, 2,1mmol) trong 1,4-đioxan (10 mL) được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. Sau thời gian này, phức chất (1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua điclometan (0,028 g, 0,035mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được lại được loại khí trong

10 phút bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được đun nóng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 16 giờ. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 2-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-ylsulfonyl)axetamit (0,170 g), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 5. Ví dụ 198

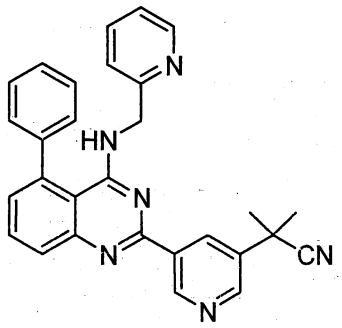


Dung dịch chứa 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (từ Ví dụ 1, bước 4, 0,182 g, 0,52mmol) trong 1,4-đioxan (6 mL) và H_2O (1,2 mL) trong môi trường khí nitơ được bổ sung 2-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-ylsulfonyl)axetamit (0,170 g, 0,57mmol), và kali cacbonat (0,215 g, 1,56mmol). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. Sau thời gian này, phức chất (1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua điclometan (0,042 g, 0,052mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được lại được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 10 phút. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 16 giờ, sau đó để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước. Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được chuyển tới phễu chiết và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch NaCl bão hoà, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cô đặc thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất của Ví dụ 198 (0,020 g, hiệu suất 8 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 9,89 (s, 1H); 9,17 (s, 1H); 9,14 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,96 (dd, 1H, J = 1,6, 4,4Hz); 7,88 (dd, 1H, J = 7,2, 8,4Hz); 7,73 (dd, 1H, J = 2, 7,6Hz); 7,61-7,50 (m, 5H); 7,45 (br s, 1H); 7,39-7,33 (m, 2H); 7,24 (t, 1H, J = 2,4Hz); 6,96 (br s, 1H); 4,77 (d, 2H, J = 4Hz); 4,49 (s, 2H). Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,83

phút, [M-1] = 509,0; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 96,2 %, thời gian lưu = 6,79 phút.

Ví dụ 199

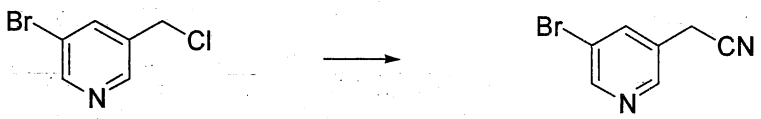
2-metyl-2-(5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)propannitril



Bước 1. Điều chế 3-brom-5-clometyl-pyriđin

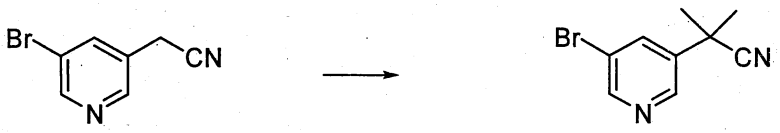
Dung dịch chứa (5-brom-pyriđin-3-yl)-metanol (0,5 g, 2,68mmol) trong DCM (10 mL) được bổ sung thionyl clorua (0,5 mL). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được dập tắt phản ứng bằng nước và được chiết trong DCM. Các phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 3-brom-5-clometyl-pyriđin (0,45 g, 82 %), hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2. Điều chế 2-(5-brompyriđin-3-yl) axetonitril



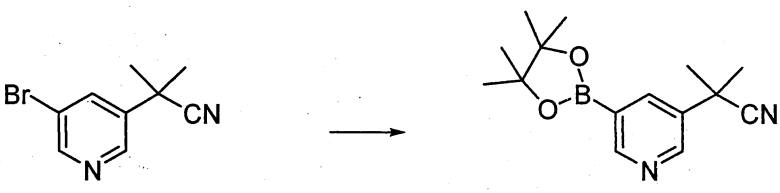
Kali xyanua (0,21 g, 3,27mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-brom-5-clometyl-pyriđin (0,45 g; 2,18mmol) trong DMF (10 mL). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được dập tắt phản ứng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO4, được lọc và được làm bay hơi. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (10 % etyl axetat trong hexan) để tạo ra 2-(5-brompyriđin-3-yl) axetonitril (200 mg, 46,5 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,68 (d, 1H, J = 2Hz), 8,51 (d, 1H, J = 2Hz), 7,88 (t, 1H, J = 2Hz), 3,77 (s, 2H).

Bước 3. Điều chế 2-(5-brompyriđin-3-yl)-2-metylpropannitril



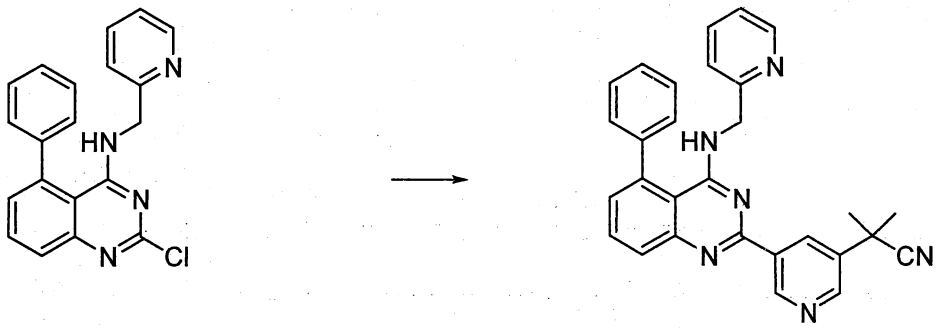
Huyền phù chứa NaH (95 %, 0,17 g, 7,1mmol) trong THF được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(5-brompyriđin-3-yl)axetonitril (0,7 g, 3,0mmol) trong THF (5 mL) ở nhiệt độ 0°C và thu được hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Khi kết thúc thời gian này, metyl iođua (0,66 mL, 8,9mmol) được bổ sung vào và sau đó khuấy liên tục thêm 16 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua bão hoà và sau đó được chiết trong etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (15 % etyl axetat trong hexan) để tạo ra 2-(5-brompyriđin-3-yl)-2-metylpropannitril (0,35 g, 56 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,67 (d, 1H, J = 2Hz),8,45 (d, 1H, J = 2Hz), 7,73 (t, 1H, J = 2Hz), 2,44 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Bước 4. Điều chế 2-metyl-2-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)propannitril



Hỗn hợp chứa 2-(5-brompyriđin-3-yl)-2-metylpropannitril (0,4 g, 1,77mmol), bis(pinacolato)điboron (0,67 g, 2,65mmol) và kali axetat (0,69 g, 7,04mmol) trong 1,4-đioxan (15 mL) được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. Sau thời gian này, phức chất (1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua điclometan (0,11 g, 0,15mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này lại được loại khí trong 10 phút bằng nitơ và sau đó được đun nóng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 45 phút. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 2-metyl-2-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)propannitril (0,53 g), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 5. Ví dụ 199

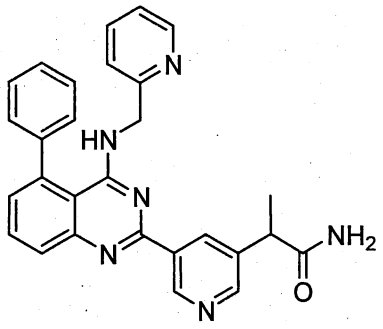


Dung dịch chứa 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (từ Ví dụ 1, bước 4, 0,4 g, 1mmol) trong 1,4-đioxan (15 mL) và H_2O (1 mL) trong môi trường khí nitơ được bổ sung 2-metyl-2-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)propannitril (0,5 g, 2mmol) và kali cacbonat (0,48 g, 3,5mmol). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp này được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. Khi kết thúc thời gian này, phức chất (1,1'-bis (điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua điclometan (85 mg, 0,11mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng lại được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 10 phút. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 95 °C trong thời gian 16 giờ. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước. Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được chuyển tới phễu chiết và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch NaCl bão hoà, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (2 % metanol trong điclometan)

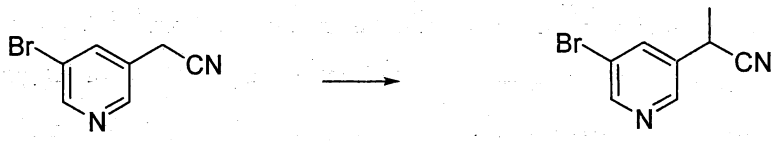
để tạo ra hợp chất của Ví dụ 199 (0,38 g, hiệu suất 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,61 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 7,93 (dd, 1H, J =1,2 Hz, 4,4Hz), 7,84 (t, 1H, J = 8 Hz),7,73 (dt, 1H, J = 1,6, 8Hz), 7,63-7,50 (m, 5H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,24 (t, 1H, J = 5,6Hz), 6,84 (br s, 1H), 4,75 (d, 2H, J = 4,0 Hz), 1,84 (s, 6H). Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 2,04 phút; [M+1] = 457,0; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 99,1 %, thời gian lưu = 8,39 phút.

Ví dụ 200

2-(5-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)propanamit



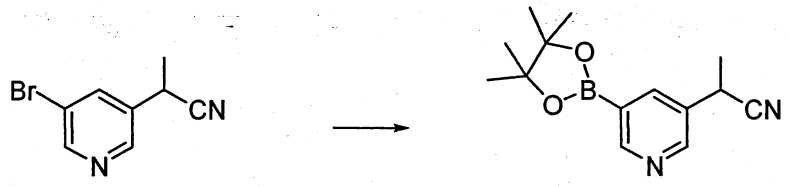
Bước 1. Điều chế 2-(5-brompyriđin-3-yl)propannitril



Huyền phù chứa NaH (95 %, 113 mg, 4,70mmol) trong DMF được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(5-brompyriđin-3-yl)axetonitril (từ Ví dụ 199, 0,8 g, 4mmol) trong DMF. Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau thời gian này, metyl iođua (0,3 mL, 4mmol) được bổ sung vào và khuấy liên tục thêm 4 giờ. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua bão hoà và sau đó được chiết trong etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (30 % EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất triệt quang 2-(5-brompyriđin-3-yl)propannitril (200 mg, 24 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCL_3$) δ (ppm): 8,67 (d, 1H, J = 2Hz); 8,53 (d, 1H, J = 5Hz);

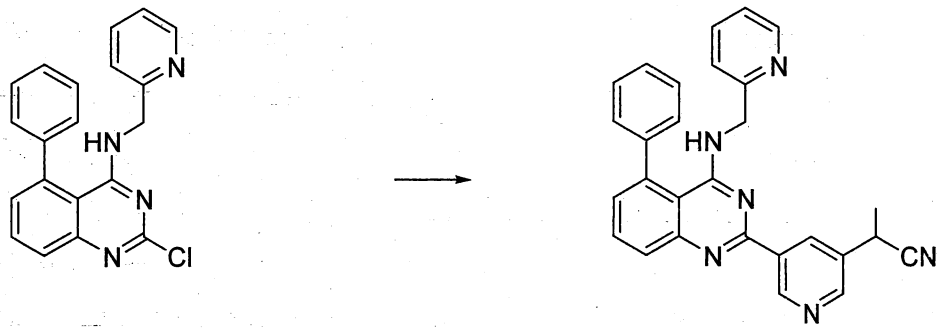
7,88 (t, 1H, J = 5Hz); 3,94 (q, 1H, J = 7,6 Hz); 1,69 (d, 3H, J = 7,6Hz). Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,54 phút; [M+1] = 212,6.

Bước 2. Điều chế 2-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)propannitril



Hỗn hợp chứa 2-(5-brompyriđin-3-yl)propannitril (0,1 g, 0,5mmol), bis(pinacolato)điboron (0,18 g, 0,70mmol) và kali axetat (0,19 g, 1,9mmol) trong 1,4-đioxan (8 mL) được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. Sau thời gian này, phức chất (1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua điclometan (28 mg, 0,038mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được lại được loại khí trong 10 phút bằng nitơ. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được đun nóng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 45 phút. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất triệt quang 2-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)propannitril (0,12 g), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,83 phút; [M+1] = 258,8.

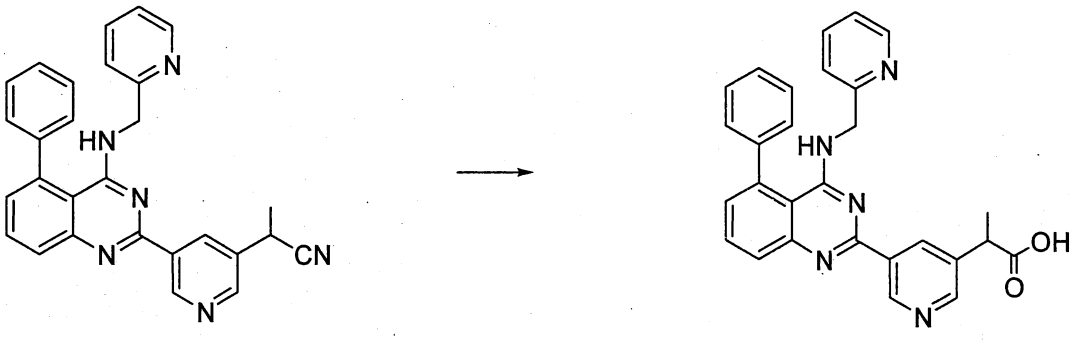
Bước 3. Điều chế 2-(5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino) quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)propannitril



Dung dịch chứa 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (từ Ví dụ 1, bước 4, 0,12 g, 0,5mmol) trong 1,4-đioxan (8 mL) và H_2O (0,55 mL) trong môi trường khí nitơ được bổ sung 2-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-

yl)pyriđin-3-yl)propannitril (0,120 g, 0,4mmol) và kali cacbonat (0,14 g, 1mmol). Hỗn hợp thu được được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. Sau thời gian này, phức chất (1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua điclometan (0,26 mg, 0,036mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng lại được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 10 phút. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 95 °C trong thời gian 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Khi ở nhiệt độ này, hỗn hợp phản ứng này được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước và sau đó được chuyển tới phễu chiết. Pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch NaCl bão hoà, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cô đặc thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng 1 % metanol trong DCM để tạo ra hợp chất triệt quang 2-(5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino) quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)propannitril (95 mg, 63 hiệu suất %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,60 (s, 1H), 8,80 (d, 1H, J = 2Hz); 8,77 (s, 1H); 8,26 (d, 1H, J = 6Hz); 7,92 (dd, 1H, J = 1,2, 6,8Hz); 7,85 (t, 1H, J = 6,8Hz); 7,73 (dt, 1H, J = 1,6, 7,6Hz); 7,58-7,52 (m, 5H); 7,34-7,32 (m, 2H); 7,24 (t, 1H, 7,2Hz); 6,86 (t, 1H, J = 4Hz); 4,76 (d, 2H, J = 4,4Hz); 4,59 (q, 1H, J = 7,2Hz); 1,68 (d, 3H, 7,2Hz). Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,68 phút, [M+1] = 443,2.

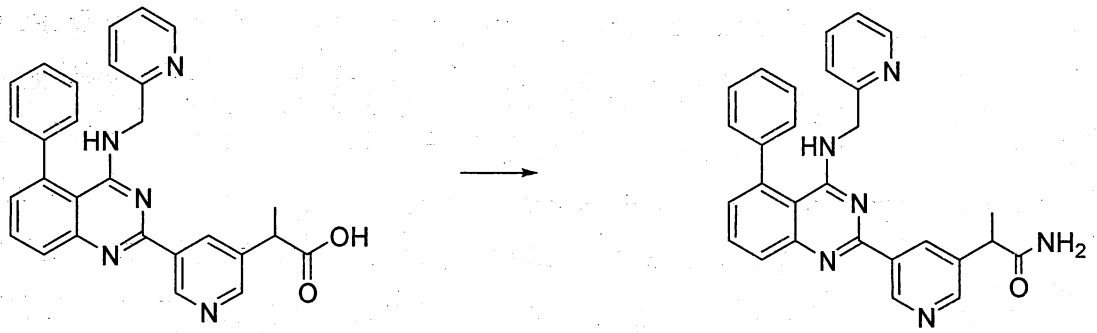
Bước 4. Điều chế axit 2-(5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)propanoic



Dung dịch chứa hợp chất triệt quang 2-(5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino) quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl) propannitril (0,08 g, 0,18mmol) trong hỗn hợp etanol/nước(3:3 mL) được bổ sung NaOH rắn (52 mg, 1,1mmol). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ 95 °C trong thời

gian 16 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này để nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó nước được bổ sung (5 mL). Khi hoàn tất việc bổ sung, dung dịch HCl 1,0N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này để điều chỉnh độ pH đến 6-7. Khi ở độ pH này, phần nước được chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp chiết được làm khô, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất triệt quang axit 2-(5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)propanoic (32 mg, 39 % hiệu suất).

Bước 5. Ví dụ 200

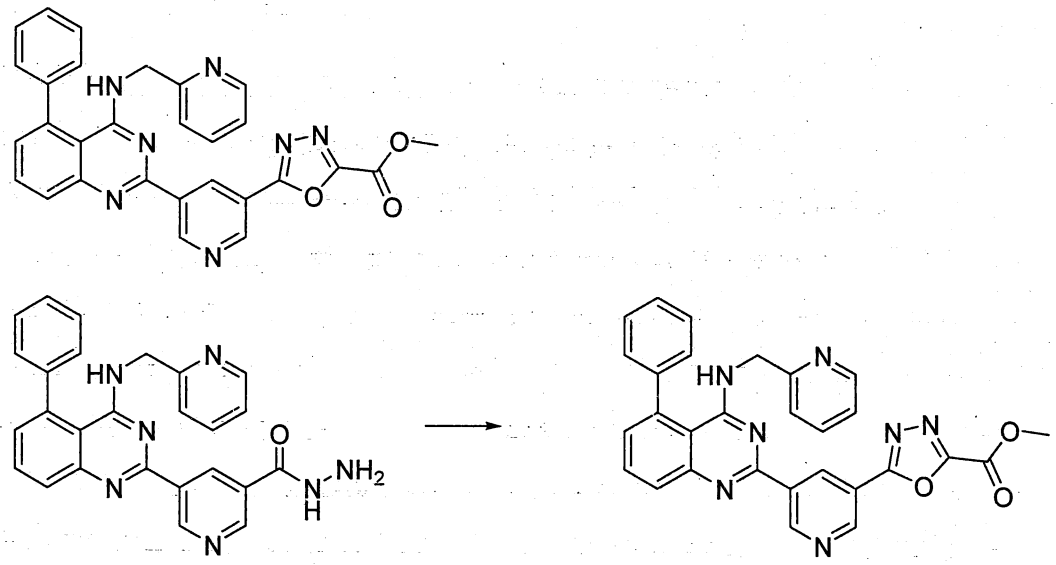


Dung dịch chứa hợp chất triệt quang axit 2-(5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)propanoic (0,08 g, 0,2mmol) trong DMF (1,5 mL) được bổ sung EDCI (0,04 g, 0,2 mL), HOBt (0,028 g, 0,20mmol) và DIPEA (0,2 mL, 0,7mmol), tiếp đó là amoni clorua (0,03 g, 0,7mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được rửa và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp chiết được làm khô, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (5 % metanol trong điclometan) để thu được hợp chất triệt quang của Ví dụ 200 (35 mg, 43 % hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. Các chất đồng phân đối ảnh được tách ra bằng HPLC không đối xứng (HPLC không đối xứng: CHIRAL PAK IC (250 X 4,6)mm, 5micron; pha động 85% hexan , 15% etanol ; Tốc độ chảy: 1mL/phút}). Chất đồng phân đối ảnh-1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 9,50 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 8,65 (s, 1H); 8,25 (d, J=4,8Hz, 1H), 7,91 (dd, J=1,2Hz, 8,4Hz, 1H), 7,84 (t, 7,2Hz, 1H), 7,72 (dt, J=1,6Hz, 7,6Hz, 1H), 7,62-7,50 (m, 6Hz), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,23 (dd, J=5,2Hz, 6,2Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,83 (brs, 1H), 4,74 (d, J=4Hz, 2H), 3,78 (t, J=7,7Hz, 1H), 1,44 (d,

J=7,2Hz, 3H). Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,78 phút; [M+1] = 461,0; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 99,8 %, thời gian lưu = 6,04 phút. HPLC không đối xứng: thời gian lưu 15,43 {CHIRAL PAK IC (250 X 4,6)mm, 5micron; pha động 85% hexan , 15% etanol; Tốc độ chảy: 1mL/phút}. Chất đồng phân đối ảnh-2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 9,50 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 8,65 (s, 1H); 8,25 (d, J=4,8Hz, 1H), 7,91 (dd, J=1,2Hz, 8,4Hz, 1H), 7,84 (t, 7,2Hz, 1H), 7,72 (dt, J=1,6Hz, 7,6Hz, 1H), 7,62-7,50 (m, 6Hz), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,23 (dd, J=5,2Hz, 6,2Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,83 (brs, 1H), 4,74 (d, J=4Hz, 2H), 3,78 (t, J=7,7Hz, 1H), 1,44 (d, J=7,2Hz, 3H). Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,78 phút; [M+1] = 461,0; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 99,6 %, thời gian lưu = 6,06 phút. HPLC không đối xứng: thời gian lưu 19,08 {CHIRAL PAK IC (250 X 4,6)mm, 5micron; pha động 85% hexan , 15% etanol; Tốc độ chảy: 1mL/phút}.

Ví dụ 201

Metyl 5-(5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)-1,3,4-oxađiazol-2-cacboxylat

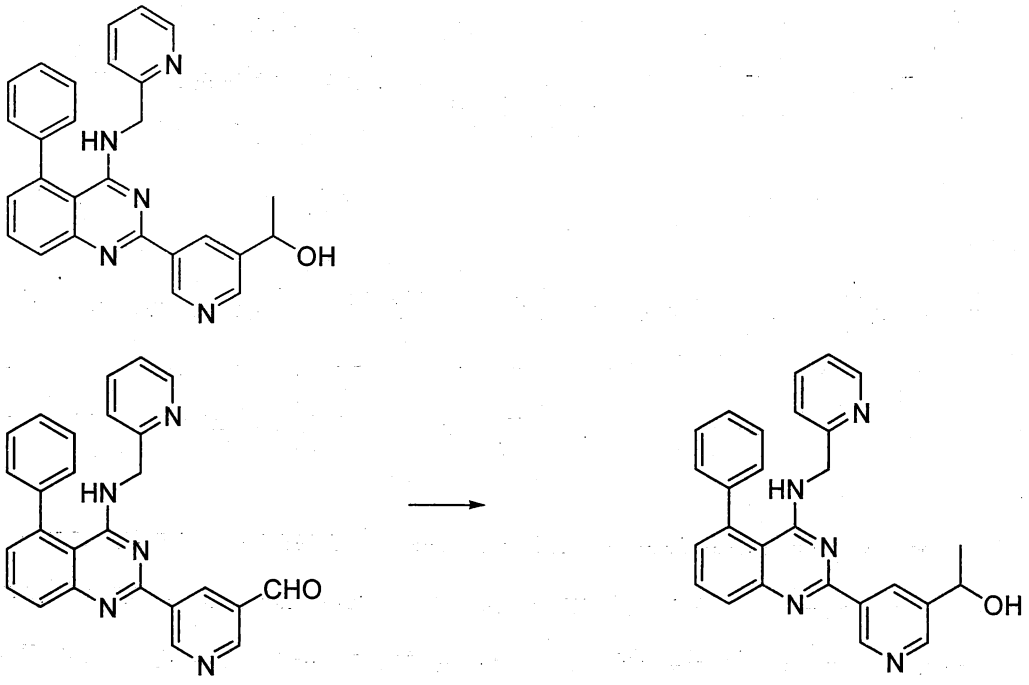


Dung dịch chứa 5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)nicotinohyđrazit (từ Ví dụ 185, 0,3 g, 0,66mmol) trong DCM (3 mL) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung metyl 2-clo-2-oxoaxetat (0,062 mL, 0,66mmol) và kali cacbonat (0273 g, 1,90mmol). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau thời gian này, nước được bổ sung (2 mL) và hỗn hợp phản ứng được chiết trong DCM. Các phần hữu cơ kết hợp được làm khô và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được hoà tan trong DCM (3 mL) và

triflometansulfonic anhyđrit (0,19 mL, 1,1mmol) và pyriđin (0,149 mL, 1,80mmol) được bổ sung vào. Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước và sau đó được chiết bằng DCM. Các phần hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, được làm khô, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn được tinh chế sử dụng sắc ký cột nhanh (2 % metanol trong điclometan) để tạo ra hợp chất của Ví dụ 201 (270 mg, 35 % hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,87 (s, 1H0; 9,36 (s, 1H0; 9,32 9s, 1H); 8,26 (d, 1H, J = 4,4Hz), 7,98 (dd, 1H, J = 1,2, 8,4Hz); 7,87 (dd, 1H, J = 1,4, 4Hz); 7,74 (dt, 1H, J 1,6, 7,6Hz); 7,62-7,50 (m, 5H); 7,39-7,31 (m, 2H); 7,24 (dd, 1H, J = 5,2, 6,8Hz); 6,95 (br t, 1H, J = 4,4Hz); 4,77 (d, 2H, J = 4Hz); 4,05 (s, 3H). Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 2,07 phút; [M+1] = 516,0; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 96,4 %, thời gian lưu = 8,75 phút.

Ví dụ 202

1-(5-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)etanol

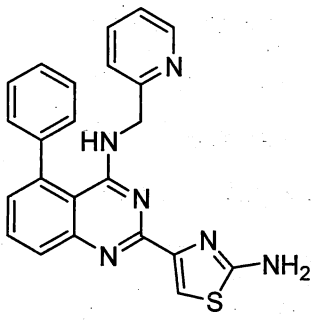


Dung dịch chứa 5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)nicotinalđehyt (từ Ví dụ 191, 0,3 g, 0,7mmol) trong THF (5 mL) ở nhiệt độ 0 °C được bổ sung dung dịch metylmagie bromua (3 M trong THF, 0,7 mL, 2mmol). Khi

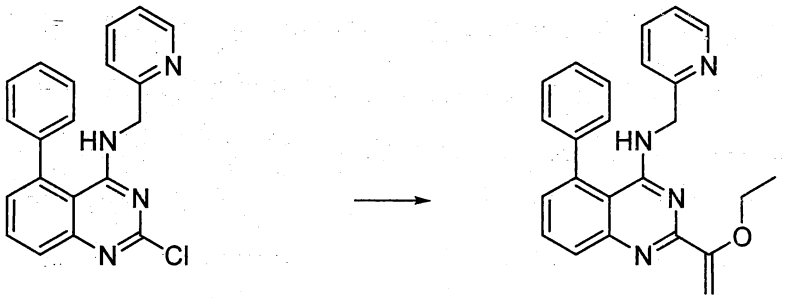
hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng cách bổ sung dung dịch bão hoà của amoni clorua (2 mL) và sau đó được chiết trong etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô, được lọc được cô để tạo ra cặn. Cặn tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất triệt quang Ví dụ 202 (20 mg, hiệu suất 7 %), hợp chất này được tách ra thành các chất đồng phân đối ảnh tương ứng bằng HPLC không đối xứng {CHIRAL PAK IC 250 X 4,6mm, 5micron; pha động 85% hexan , 15% etanol; Tốc độ chảy: 1mL/phút} để lần lượt tạo ra Chất đồng phân đối ảnh tinh khiết 1 (11mg) và Chất đồng phân đối ảnh 2 (12 mg). Chất đồng phân đối ảnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 9,50 (d, 1H, J = 2Hz); 8,73 (s, 1H); 8,65 (d, 1H, J = 2Hz); 8,24 (d, 1H, J = 4,8Hz); 7,90 (dd, 1H, J = 1,2, 8,4Hz); 7,83 (dd, 1H, J = 7,2, 8,4Hz); 7,71 (dt, 1H, J = 1,6, 7,6Hz); 7,60-7,49 (m, 5H); 7,38-7,27 (m, 2H); 7,23 (dd, 1H, J =3,2, 6,8Hz); 6,82 (br t, 1H, J = 4Hz); 5,45 (d, 2H, J = 4Hz); 4,92 (t, 1H, J = 3,6Hz); 4,74 (d, 2H, J = 4Hz); 1,45 (d, 3H, J = 6,8Hz). Phương pháp LCMS V: thời gian lưu 1,60 phút, [M+1] = 434,2; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 99,8 %, thời gian lưu = 6,30 phút. HPLC không đối xứng: thời gian lưu 16,27 {CHIRAL PAK IC (250 X 4,6)mm, 5micron; pha động 85% hexan, 15% etanol; Tốc độ chảy: 1mL/phút}. Chất đồng phân đối ảnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 9,50 (d, 1H, J = 2Hz); 8,73 (s, 1H); 8,65 (d, 1H, J = 2Hz); 8,24 (d, 1H, J = 4,8Hz); 7,90 (dd, 1H, J = 1,2, 8,4Hz); 7,83 (dd, 1H, J = 7,2, 8,4Hz); 7,71 (dt, 1H, J = 1,6, 7,6Hz); 7,60-7,49 (m, 5H); 7,38-7,27 (m, 2H); 7,23 (dd, 1H, J =3,2, 6,8Hz); 6,82 (br t, 1H, J = 4Hz); 5,45 (d, 2H, J = 4Hz); 4,92 (t, 1H, J = 3,6Hz); 4,74 (d, 2H, J = 4Hz); 1,45 (d, 3H, J = 6,8Hz). Phương pháp LCMS T: thời gian lưu 1,61 phút, [M+1] = 434,2; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 96,8 %, thời gian lưu = 6,23 phút. HPLC không đối xứng: thời gian lưu 21,02 {CHIRAL PAK IC (250 X 4,6)mm, 5micron; pha động 85% hexan , 15% etanol; Tốc độ chảy: 1mL/phút}.

Ví dụ 203

4-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)thiazol-2-amin

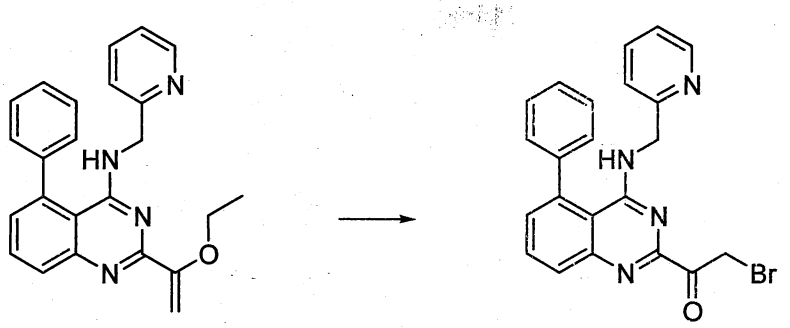


Bước 1. Điều chế 2-(1-etoxyvinyl)-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin



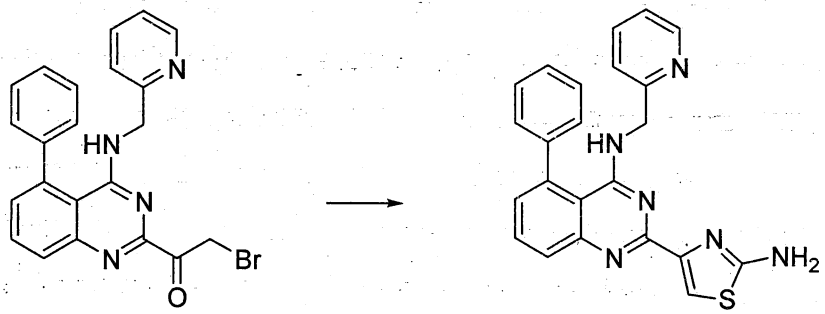
2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin(1,0 g, 2,88mmol) được bổ sung 1,4-đioxan (15 mL) và dung dịch thu được được loại khí bằng cách sục nitơ vào. $Pd(TPP)_2Cl_2$ (0,202 g, 0,288mmol) và tributyl(1-etoxyvinyl)stannan (5,2 g, 14mmol) được bổ sung dưới dòng nitơ và hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 90 ^oC, ở đó nó được khuấy trong thời gian 16 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Khi ở nhiệt độ này, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên nhôm oxit trung tính (20% etyl axetat, hexan) để tạo ra 2-(1-etoxyvinyl)-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (940 mg, hiệu suất 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,23 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 7,75-7,85 (m, 2H), 7,70 (dt, 1H, J = 2, 7,6 Hz), 7,45-7,58 (m, 5H), 7,20-7,30 (m, 3H), 6,61 (br s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,60 (d, 2H, J = 4Hz), 3,94 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 1,40 (t, 3H, J = 6,8 Hz). Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,952 phút, [M+1] = 383,2.

Bước 2. Điều chế 2-brom-1-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)etanon



N-bromsucxinimit (0,55 g, 3,1mmol) được bổ sung vào 1,4-đioxan/nước (3:1) (20 mL). 2-(1-Etoxyvinyl)-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (0,59 g, 1,5mmol) sau đó được bổ sung làm các phần nhỏ ở nhiệt độ 0 °C. Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Sau thời gian này, nước được bổ sung vào và phần nước được chiết hai lần bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô, được lọc và được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 2-brom-1-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)etanon (600 mg, 69 % độ tinh khiết theo LCMS), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,996 phút, [M+1] = 433.

Bước 3. Ví dụ 203

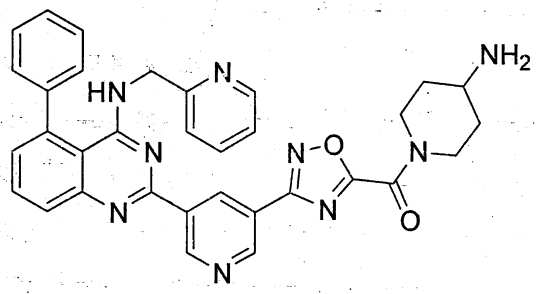


Dung dịch chứa 2-brom-1-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)etanon (75 mg, 0,17mmol) trong etanol (7 mL) được bổ sung thioure (14 mg, 0,17mmol) và hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 70°C trong thời gian 1 giờ. Sau thời gian này, etanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm và DCM (25 mL) được bổ sung vào. Khi hoàn tất việc bổ sung, phần hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat 10 % và pha nước được chiết bằng DCM (2x20 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô và được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (8 % metanol trong điclometan) để tạo ra hợp chất của Ví dụ 203 (25mg, 35%) dưới dạng chất bán rắn màu đen. ^{1}H NMR

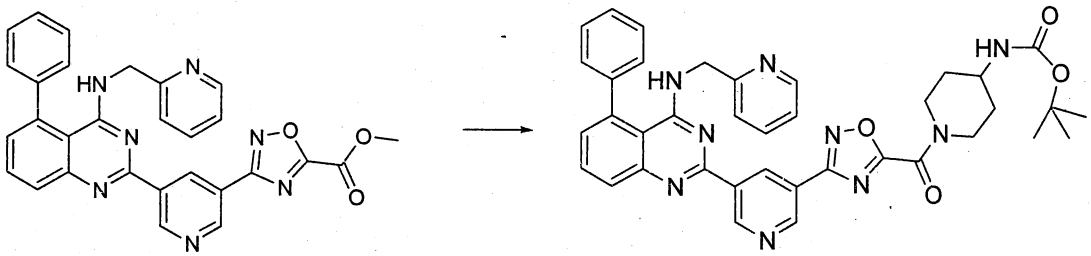
(400 MHz, DMSO-d6, δ): 8,24 (d, 1H, J = 4,8Hz); 7,80-7,67 (m, 3H); 7,45-7,59 (m, 6H); 7,20-7,30 (m, 3H); 7,07 (s, 2H); 6,56 (br s, 1H); 4,65 (d, 2H, J = 4,4Hz). Phương pháp LCMS V: thời gian lưu 1,59 phút, [M+1] = 411,2; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 97,6 %, thời gian lưu = 6,52 phút.

Ví dụ 204

(4-Aminopiperiđin-1-yl)(3-(5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)-1,2,4-oxađiazol-5-yl)metanon



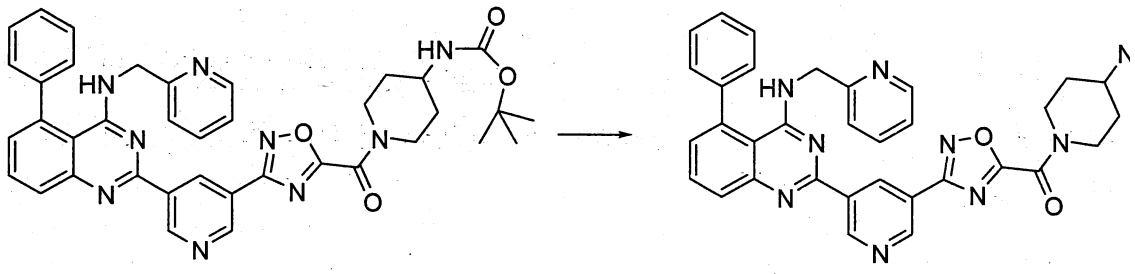
Bước 1. Điều chế tert-butyl 1-(3-(5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)-quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)-1,2,4-oxađiazol-5-cacbonyl)piperiđin-4-ylcarbamat



Dung dịch chứa metyl 3-(5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)-1,2,4-oxađiazol-5-cacboxylat (từ Ví dụ 187, 0,2 g, 0,38mmol) trong etanol (10 mL) được bổ sung 4-(Boc-amino)piperiđin (0,389 g, 1,90mmol). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 80 °C, ở đó nó được khuấy trong thời gian 16 giờ. Khi kết thúc thời gian này, etanol được làm bay hơi và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (1,6 % metanol trong DCM) để tạo ra tert-butyl 1-(3-(5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)-1,2,4-oxađiazol-5-cacbonyl)piperiđin-4-ylcarbamat (0,1 g, 38 % hiệu

suất) dưới dạng chất rắn màu vàng. Phương pháp LCMS T: thời gian lưu 2,08 phút; [M+1] = 684,2.

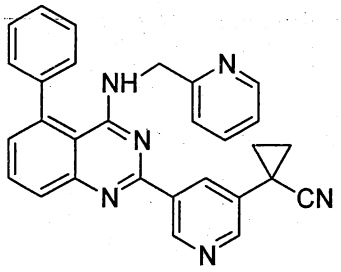
Bước 2. Ví dụ 204



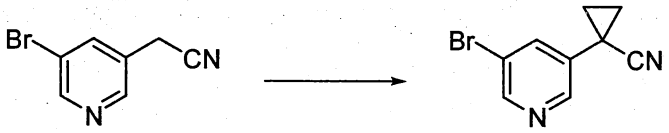
Dung dịch chứa tert-butyl 1-(3-(5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)-1,2,4-oxađiazol-5-cacbonyl)piperiđin-4-ylcarbamat (0,1 g, 0,1mmol) trong ete (3 mL) được bổ sung HCl ete (2 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau thời gian này, kết tủa được tạo thành và dung dịch này được lắng gạn từ hỗn hợp phản ứng này. Chất rắn thu được được kết tinh lại từ ete để tạo ra hợp chất của Ví dụ 204 (0,022 g, 26 % hiệu suất). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,54 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 4Hz); 7,96 (dd, 1H, J = 1,2, 8Hz); 7,87 (dd, 1H, J = 7,2, 8Hz); 7,72 (dd, 1H, J = 1,6, 7,6Hz); 7,63 -7,50 (m, 2H); 7,39-7,33 (m, 2H); 7,25 (t, 1H, J =5,6Hz); 6,95 (br s, 1H); 4,77 (d, 2H, J = 2Hz); 4,30 (br d, 1H, J = 12Hz); 4,02 (br d, 1H, J = 12Hz); 3,40-3,36 (m, 1H); 3,21-3,13 (m, 1H); 3,04-2,95 (m, 1H); 1,95-1,80 (m, 2H); 1,43-1,28 (m, 2H). Phương pháp LCMS T: thời gian lưu 1,65 phút; [M+1] = 584,2; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 96,1%, thời gian lưu = 6,08 phút.

Ví dụ 205

1-(5-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)xyclopropancacbonitril

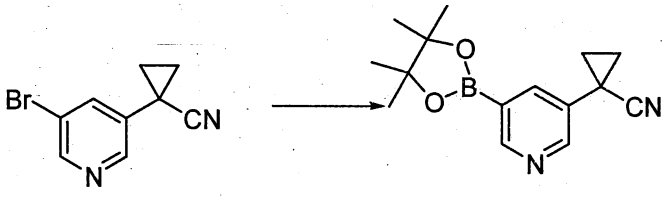


Bước 1. Điều chế 1-(5-brompyriđin-3-yl)xyclopropancacbonitril



Huyền phù chứa 7 mL NaOH (50/50 khối lượng/khối lượng trong H_2O) được nạp 2-(5-brompyriđin-3-yl)axetonitril (từ Ví dụ 199: 0,36 g, 1,9mmol). 1-brom-2-cloetan (0,29 g, 2,01mmol) được bổ sung vào, tiếp đó là lượng xúc tác benzyl trietylamoni clorua (5 mg). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 20 giờ ở nhiệt độ 60 °C và sau đó được rót vào nước. Dung dịch thu được được chiết trong etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp chiết được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 được lọc và sau đó được cô để tạo ra 1-(5-brompyriđin-3-yl)xyclopropancacbonitril (0,25 g, 41 %), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCL_3$) δ (ppm): 8,49 (d, 1H, J = 2Hz); 7,78 (d, 1H, J = 4Hz); 3,94 (q, 2H, J = 7,6 Hz); 1,69 (d, 3H, J = 7,6Hz). Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,54 phút; [M+1] = 212,6.

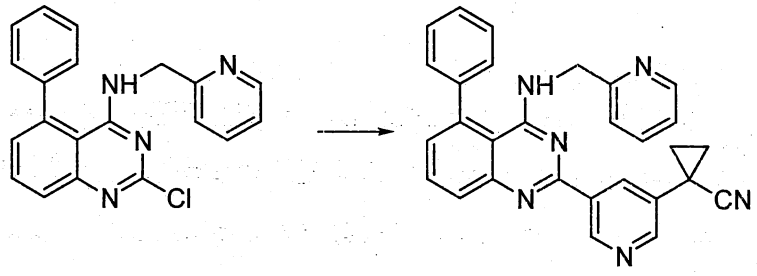
Bước 2. Điều chế 1-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)xyclopropancacbonitril



Hỗn hợp chứa 1-(5-brompyriđin-3-yl)xyclopropancacbonitril (0,25 g, 1,1mmol), bis(pinacolato)điboron (0,31 g, 1,2mmol) và kali axetat (0,44 g, 4,5mmol) trong 1,4-đioxan (8 mL) được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. Sau thời gian này, phức chất (1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua

điclometan (94 mg, 0,12mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng lại được loại khí trong 10 phút bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 45 phút. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 1-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)xyclopropancacbonitril (0,28 g), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,83 phút; [M+1] = 258,8.

Bước 3. Ví dụ 205

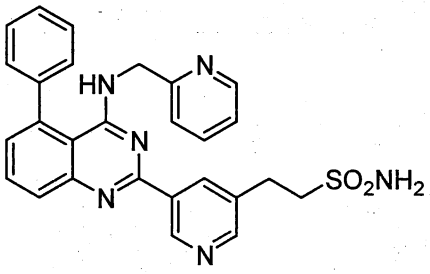


Dung dịch chứa 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (từ Ví dụ 1, bước 4, 0,12 g, 0,34mmol) trong 1,4-đioxan (8 mL) và H_2O (0,55 mL) trong môi trường khí nitơ được bổ sung 1-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)xyclopropancacbonitril (0,12 g, 0,37mmol), và kali cacbonat (0,15 g, 1,11mmol). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. Phức chất (1,1'-Bis (điphenyphosphino) feroxen)paladi (II) clorua điclometan (27 mg, 0,037mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng lại được loại khí trong 10 phút bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 95 °C trong thời gian 16 giờ, sau đó để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp phản ứng này được chuyển tới phễu chiết và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch NaCl bão hoà, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (2 % metanol trong DCM) để tạo ra hợp chất của Ví dụ 205 (85 mg, hiệu suất 55 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,57 (s, 1H), 8,80 (d, 1H, J = 2Hz); 8,77 (s, 1H); 8,26 (d, 1H, J = 6Hz); 7,92 (dd, 1H, J = 1,2, 6,8Hz); 7,85 (t, 1H, J = 6,8Hz); 7,73 (dt, 1H, J = 1,6, 7,6Hz); 7,58-7,52 (m, 5H); 7,34-7,32 (m, 2H); 7,24 (t, 1H, 7,2Hz); 6,86 (t, 1H, J = 4Hz); 4,75 (d, 2H, J = 4,4Hz); 1,90 (dd, 2H, J = 4,8, 8Hz);

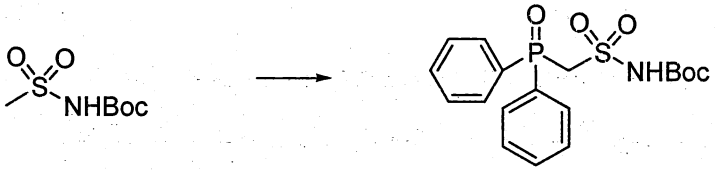
1,90 (dd, 2H, J = 4,8, 8Hz). Phương pháp LCMS V: thời gian lưu 1,78 phút, [M+1] = 455,2; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 97,7 %, thời gian lưu = 7,75 phút.

Ví dụ 206

2-(5-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)etansulfonamit

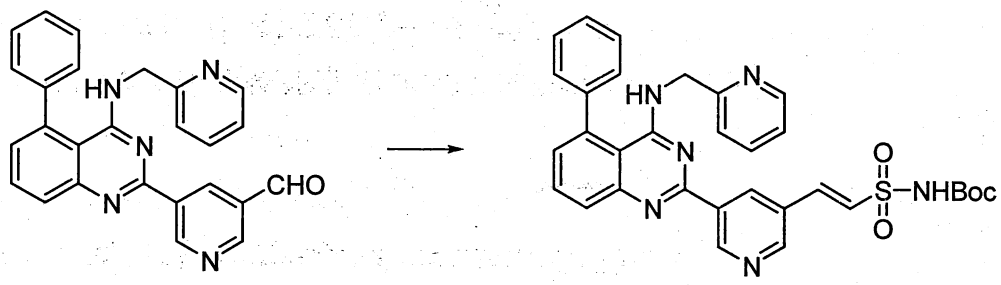


Bước 1. Điều chế tert-butyl(điphenylphosphoryl)metylsulfonylcarbamat



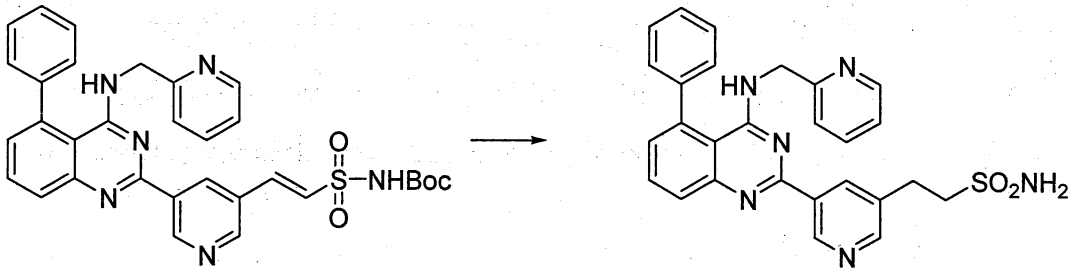
Dung dịch chứa tert-butyl metylsulfonylcarbamat (2 g, 10mmol) trong THF (25 mL) ở nhiệt độ -78 °C được bổ sung LDA (2 M trong THF, 15,4 mL, 30,7mmol). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 10 phút và sau đó điphenylphosphinic clorua (2,42 g, 10,2mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ -78 °C. Sau 90 phút, nước (100 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (250 mL). Pha nước được điều chỉnh tới độ pH=5 bằng dung dịch nước HCl 5%. Kết tủa trắng được tạo thành được lọc và chất rắn được làm khô trong chân không để tạo ra tert-butyl(điphenylphosphoryl)metylsulfonylcarbamat (2,9 g, 72 % hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2. Điều chế (E)-tert-butyl 2-(5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino) quinazolin-2-yl) pyriđin-3-yl) vinylsulfonylcarbamat



Dung dịch chứa tert-butyl {[(điphenylphosphoryl)metyl]sulfonyl}carbamat (0,400 g, 1,01mmol) trong N,N-đimetylformamit (20 mL) được bổ sung dung dịch natri hyđrua 95% (0,06 g, 2mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. 5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)nicotinalđehyt (từ Ví dụ 191: 0,505 g, 1,21mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hoà (100 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước muối bão hoà, được làm khô trên magie sulfat khan, và được lọc. Phần dịch lọc được cô, và cặn thu được được tiến hành sắc ký cột trên silicagel ($CHCl_3$-MeOH 95:5). Hợp chất thu được được kết tinh từ CH_2Cl_2-hexan để tạo ra (E)-tert-butyl 2-(5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino) quinazolin-2-yl) pyriđin-3-yl) vinylsulfonylcarbamat (0,450 g, 62 % hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu nâu. Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,90 phút; [M+1] = 595,4.

Bước 3. Ví dụ 206

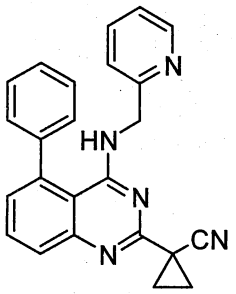


Dung dịch chứa (E)-tert-butyl 2-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino) quinazolin-2-yl)vinylsulfonylcarbamat (0,210 g, 0,410mmol) trong MeOH (10 mL) được bổ sung 10 % paladi trên cacbon (20 mg) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hyđro trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Axit

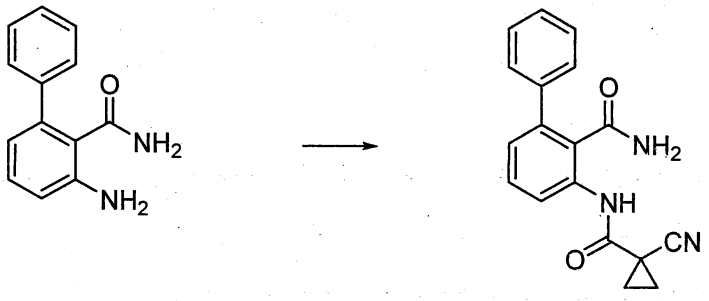
trifloaxetic (15 mL) được bổ sung vào cặn và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, dung dịch natri bicacbonat được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước muối bão hoà, được làm khô trên magie sulfat khan, và được lọc. Phần dịch lọc được cô, và thu được cặn được tiến hành sắc ký cột trên silicagel ($CHCl_3$-MeOH 95:5), tiếp đó là tái kết tinh ($CHCl_3$-hexan) để tạo ra hợp chất của Ví dụ 206 (0,115 g, 65 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,49 (br s, 1H), 8,63 (brm, 2H), 8,27 (m, 1H), 7,91-7,82 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 5H),7,28-7,21 (m,1H), 6,95 (m, 2H), 6,82 (brs, 1H), 4,75 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,42 (t, J=5,6Hz, 2H), 3,21 (t, J= 8Hz, 2H). Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,59 phút; [M+1] = 497,2; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 99,6 %, thời gian lưu = 7,96 phút.

Ví dụ 207

1-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)xyclopropancacbonitril

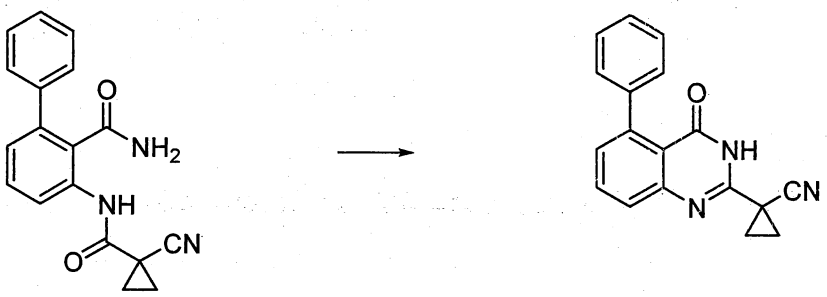


Bước 1. Điều chế 3-(1-xyanoxyclopropancarboxamiđo)biphenyl-2-carboxamit



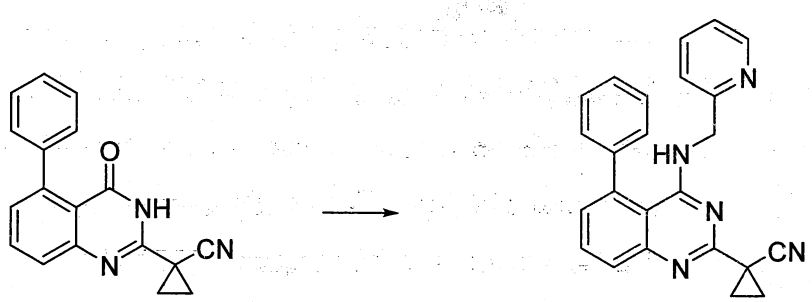
Dung dịch chứa axit 1-xyanoxyclopropan carboxylic (0,75 g, 7mmol) trong DCM (40 mL) được bổ sung HATU (3,5 g, 10mmol) và DIPEA (3,4 mL, 20mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, 3-aminobiphenyl-2-carboxamit (từ Ví dụ 218: 1 g, 5mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng nước và hữu cơ pha được làm khô, được lọc, được cô dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (60 % etyl axetat trong hexan) để tạo ra 3-(1-xyanoxyclopropancarboxamiđo)biphenyl-2-carboxamit (0,75 g, hiệu suất 74 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phương pháp LCMS T: thời gian lưu 1,53 phút; [M+1] = 306,2.

Bước 2. Điều chế 1-(4-oxo-5-phenyl-3,4-đihyđroquinazolin-2-yl)xyclopropancacbonitril



Dung dịch chứa 3-(1-xyanoxyclopropancarboxamiđo)biphenyl-2-carboxamit (0,7 g, 2mmol) trong metanol được bổ sung dung dịch nước Na_2CO_3 bão hoà (23mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và cặn thu được được pha loãng bằng etyl axetat, sau đó được rửa bằng nước. Các phần chiết hữu cơ được làm khô, được cô và tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (4 % MeOH trong DCM) để tạo ra 1-(4-oxo-5-phenyl-3,4-đihyđroquinazolin-2-yl)xyclopropancacbonitril (0,65 g, 99 % hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phương pháp LCMS T: thời gian lưu 1,810 phút; [M+1] = 288,2.

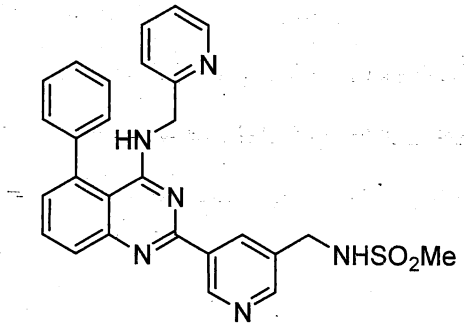
Bước 3. Ví dụ 207



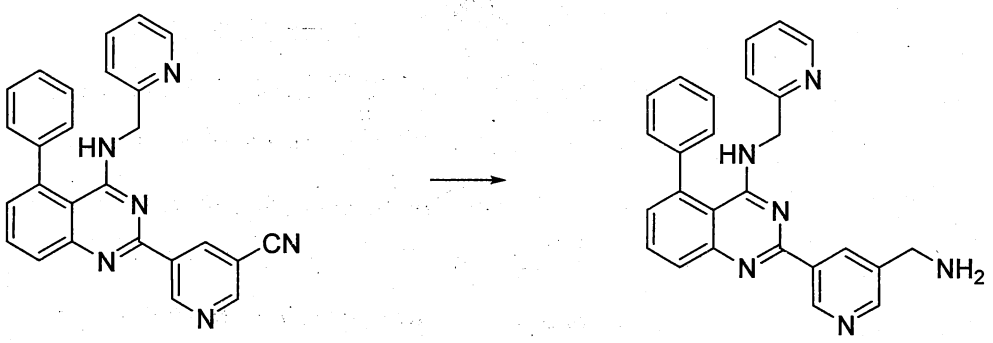
Dung dịch chứa 1-(4-oxo-5-phenyl-3,4-đihyđroquinazolin-2-yl)xyclopropancacbonitril) (0,15 g, 0,52mmol) trong axetonitril (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung DBU (0,25 g, 1,6mmol) và BOP (0,3 g, 0,7mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút. Aminometylpyriđin (0,1 ml, 0,93mmol) được bổ sung vào và thu được hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (2 % MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất của Ví dụ 207 (0,05 g, 25 % hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 8,23 (s, 1H); 7,82-7,62 (m, 3H); 7,60-7,46 (m, 5H); 7,21-7,28 (m, 3H); 6,76 (t, 1H, J = 4Hz); 4,52 (d, 2H, J = 4Hz); 1,78-1,74 (m, 4H). Phương pháp LCMSLC-MS Phương pháp V: thời gian lưu 1,80 phút, [M+1] = 378,2; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 95,2 %, thời gian lưu = 8,75 phút.

Ví dụ 208

N-((5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)metyl)metansulfonamit

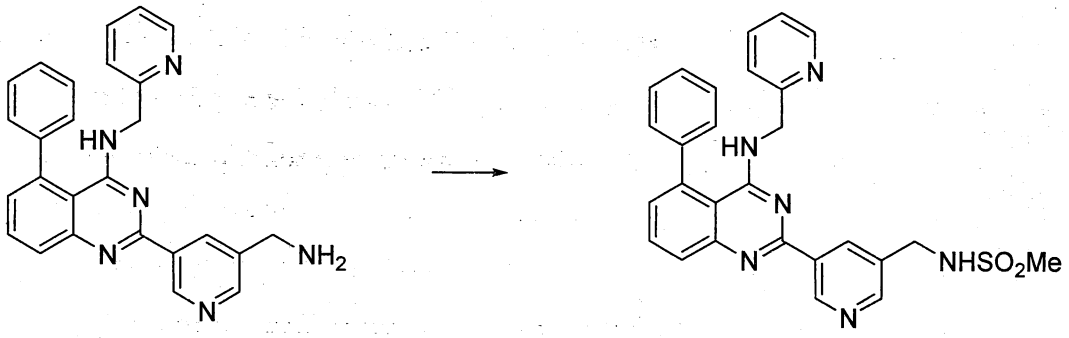


Bước 1. Điều chế 2-(5-(aminometyl)pyriđin-3-yl)-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin



Dung dịch chứa 5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)nicotinonitril (từ Ví dụ 183: 200 mg, 0,48mmol) trong dung dịch 5 % amoniac trong metanol (5 mL) được bổ sung Ra-Ni (xúc tác) và huyền phù đặc thu được được khuấy trong môi trường hyđro trong thời gian 16 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được lọc và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 2-(5-(aminometyl)pyriđin-3-yl)-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (0,1 g, hiệu suất 50 %), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2. Ví dụ 208

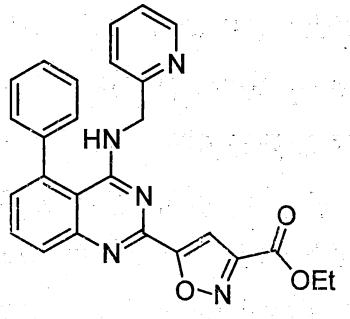


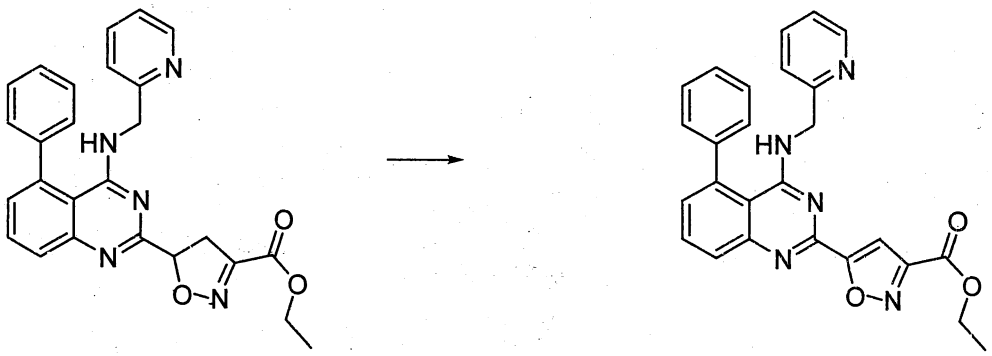
Dung dịch có khuấy chứa 2-(5-(aminometyl)pyriđin-3-yl)-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (0,1 g, 0,2mmol) và TEA (0,063 mL, 0,46mmol) trong DCM (3 mL) được bổ sung metanesulfonyl clorua (0,24 mL, 0,3mmol) từng giọt vào ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ và sau đó được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước (1 mL). Dung dịch thu được được chiết bằng DCM. Các phần hữu cơ kết hợp chiết được rửa lần lượt bằng nước và nước muối và được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được sắc ký trên silicagel (MeOH/DCM, 2:98) để tạo ra hợp chất của Ví dụ 208 (40 mg, 34 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 9,56 (s, 1H); 8,79 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,25 (d, 1H, J = 4Hz); 7,91 (dd, 1H, J = 1,6, 4Hz); 7,84 (t, 1H, J = 8Hz); 7,80-7,70 (m, 2H); 7,61-7,50 (m, 5H); 7,38-7,30 (m, 2H); 7,25 (br s, 1H); 6,85

(s, 1H); 4,76 (d, 2H, J = 4Hz); 4,35 (s, 2H); 2,98 (s, 3H). Phương pháp LCMS T: thời gian lưu 1,52 phút; [M+1] = 497,2; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 98,5 %, thời gian lưu = 6,42 phút.

Ví dụ 209

Etyl 5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)isoxazol-3-cacboxylat

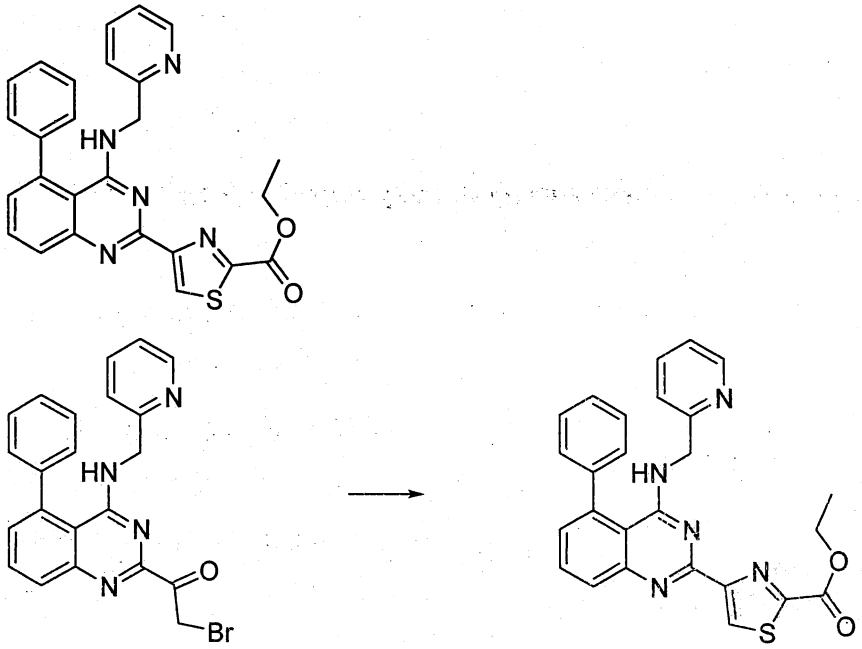




Dung dịch chứa etyl 5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)-4,5-đihyđroisoxazol-3-cacboxylat (từ Ví dụ 215, xem phương pháp được mô tả dưới đây, 0,30 g, 0,66mmol), DDQ (0,06 g, 0,3mmol) trong toluen (15 mL) được đun nóng ở nhiệt độ 75 °C trong thời gian 16 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký ISCO (40 % etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất của Ví dụ 209 (0,075 g, hiệu suất 25 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 8,30 (s, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,99-7,87 (m, 3H); 7,73 (dt, 1H, J = 1,6, 7,6Hz); 7,63-7,48 (m, 6H); 7,40-7,32 (m, 2H); 7,24 (dd, 1H, J = 5,6, 7,2Hz); 7,03 (br s, 1H); 4,71 (d, 2H, J = 4Hz). Phương pháp LCMS T: thời gian lưu 1,81 phút; [M+1] = 423,2; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 99,3 %, thời gian lưu = 7,31 phút.

Ví dụ 210

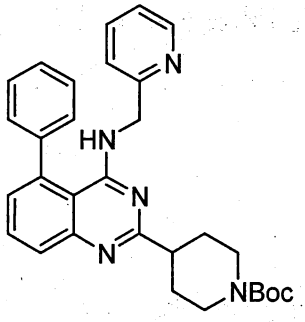
Etyl 4-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)thiazol-2-cacboxylat



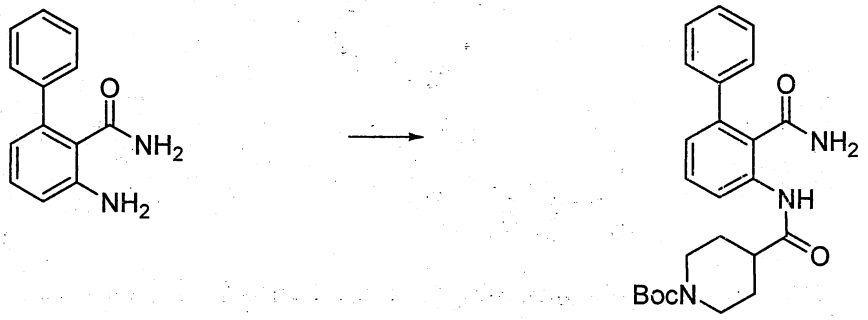
2-brom-1-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)etanon (từ Ví dụ 203: 0,5g, 1mmol) được hoà tan trong etanol (20 mL) và etyl thiooxamat (0,15g, 1,2mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 70 °C trong thời gian 1 giờ. Etanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm và cặn thu được được hoà tan trong DCM (25 mL). Phần hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat 10 % và pha nước được chiết bằng DCM (2 x 20 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký ISCO (30% etyl axetat trong hexan) để tạo ra hợp chất của Ví dụ 210 (0,13 g, hiệu suất 24%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 8,94 (s, 1H); 8,24 (d, 1H, J = 4Hz); 7,96 (d, 1H, J = 8,8Hz); 7,87 (t, 1H, J = 8Hz); 7,74 (t, 1H, J = 8Hz); 7,50-7,60 (m, 5H); 7,30-7,36 (m, 2H); 7,25 (t, 1H, J = 6Hz); 6,95 (br s, 1H); 4,75 (d, 2H, J = 4Hz); 4,47 (q, 2H, J = 7,2Hz); 1,41 (t, 3H, J = 7,2Hz). Phương pháp LCMS W: Thời gian lưu 2,243 phút, [M+1] = 468,2; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 94,4 %, thời gian lưu = 7,522 phút.

Ví dụ 211

Tert-butyl 4-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)piperiđin-1-cacboxylat

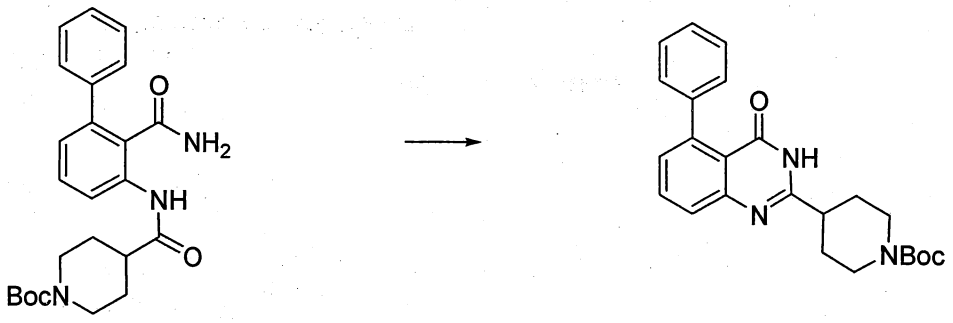


Bước 1. Điều chế tert-butyl 4-(2-carbamoylbiphenyl-3-ylcarbamoyl) piperiđin-1-cacboxylat



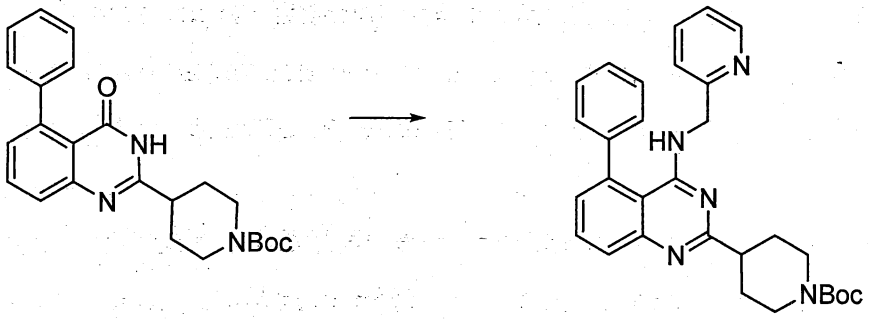
Dung dịch chứa axit 1-(tert-butoxycacbonyl)piperiđin-4-carboxylic (2,4 g, 10mmol) trong DCM (40 mL) được bổ sung HATU (5,3 g, 14mmol) và DIPEA (3,6 mL, 28mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. 3-Aminobiphenyl-2-carboxamit (từ Ví dụ 218) (1,5 g, 7,07mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được khuấy thêm 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng nước, phần hữu cơ được làm khô, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký ISCO (50 % etyl axetat trong hexan) để tạo ra tert-butyl 4-(2-carbamoylbiphenyl-3-ylcarbamoyl) piperiđin-1-cacboxylat (1,0g, 22 % hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phương pháp LCMS T: thời gian lưu 1,71 phút; [M+1] = 423,0.

Bước 2. Điều chế tert-butyl 4-(4-oxo-5-phenyl-3,4-đihyđroquinazolin-2-yl)piperiđin-1-cacboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl 4-(2-carbamoylbiphenyl-3-ylcarbamoyl)piperiđin-1-cacboxylat (1,0 g, 2,4mmol) trong metanol được bổ sung NaOMe (2,6 mL, 25 % trong MeOH, 12,3mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và cặn thu được được pha loãng bằng etyl axetat và sau đó được rửa bằng nước. Phần hữu cơ được làm khô, được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký ISCO (30% EtOAc trong hexan) để tạo ra tert-butyl 4-(4-oxo-5-phenyl-3,4-đihyđroquinazolin-2-yl)piperiđin-1-cacboxylat (0,60 g, 67 % hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phương pháp LCMS W: thời gian lưu 2,07 phút; [M+1] = 422,2.

Bước 3. Ví dụ 211



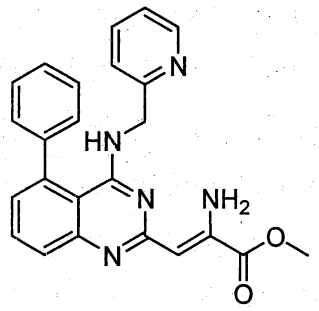
Dung dịch chứa tert-butyl 4-(4-oxo-5-phenyl-3,4-đihyđroquinazolin-2-yl)piperiđin-1-cacboxylat (0,6 g, 1mmol) trong axetonitril (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung DBU (0,45 g, 2,96mmol) và BOP (0,98 g, 2,22mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút và sau đó aminometylpyriđin (0,24 g 2,22mmol) được bổ sung vào. Dung dịch thu được được khuấy thêm 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được cô dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (20 % EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất của Ví dụ 211 (0,32 g, hiệu suất 45 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ (ppm): 8,20 (br s, 1H); 7,86-7,68 (m, 3H); 7,60-7,52 (m, 5H), 7,32-7,17 (m, 3H), 6,64 (br , 1H), 4,60 (br s, 2H), 4,04 (br d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,03-2,79 (br m, 3H), 1,94 (br t, 2H, J = 13,6 Hz), 1,72 (dd, 2H, J = 11,2 Hz, J = 20 Hz), 1,43 (s, 9H).

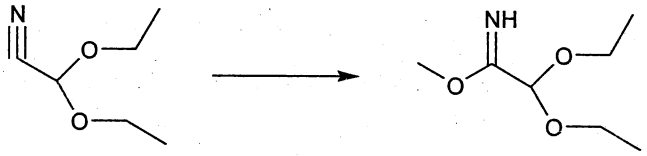
Phương pháp LCMS W: thời gian lưu 1,80 phút, [M+1] = 475,2; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 97,4 %, thời gian lưu = 8,08 phút.

Ví dụ 212

(Z)-metyl 2-amino-3-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)acrylat

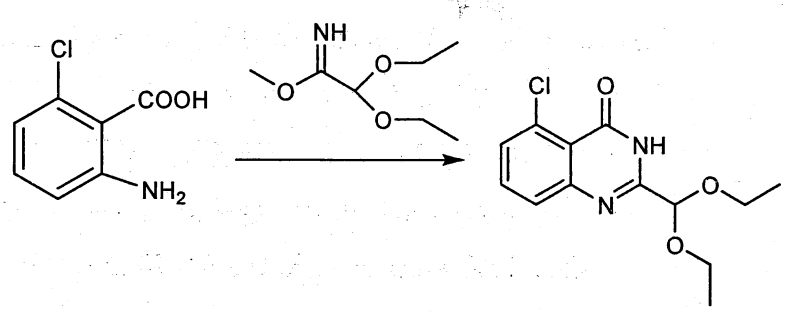


Bước 1. Điều chế metyl 2,2-đietoxyaxetimiđat



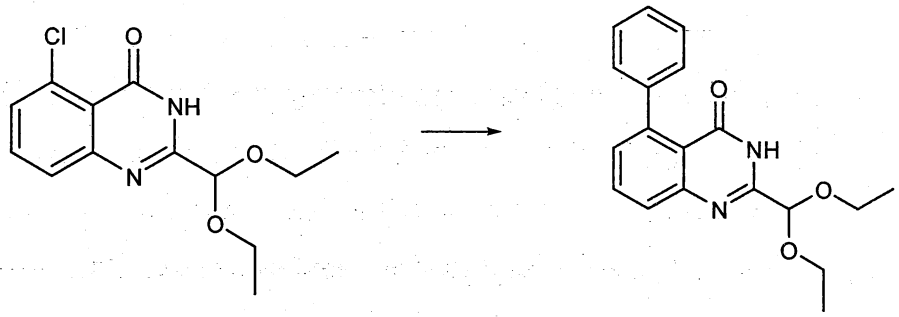
Dung dịch có khuấy chứa đietoxyaxetonitril (5 g, 38,75mmol) trong metanol khan (80 mL) được bổ sung 1 mL dung dịch natri metoxit 20 %. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, được dập tắt phản ứng bằng CO_2 rắn, và sau đó được cô. Cặn thu được được pha loãng bằng nước và được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được làm khô trên Na_2SO_4 để tạo ra metyl 2,2-đietoxyaxetimiđat (6 g, 96 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,95 (s, 1H),) , 4,82 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,49 (q , 4H, J = 7,2Hz); 1,16-1,13 (t, , 3H, J = 7,2Hz).

Bước 2. Điều chế 5-clo-2-(đietoxymetyl)quinazolin-4(3H)-on



Dung dịch có khuấy chứa axit 6-clo antranilic (6 g, 34,97mmol) trong EtOH (60 mL) trong môi trường nitơ được bổ sung 1,5 đương lượng TEA (14 mL, 104,9mmol). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp này được đun nóng đến 50 °C, ở đó nó được khuấy trong thời gian 30 phút. Sau thời gian này, dung dịch metyl 2,2-đietoxyaxetimiđat (6 g, 41,96mmol) trong etanol được bổ sung qua bơm tiêm vào và hỗn hợp thu được được đun hồi lưu, ở đó nó được khuấy trong thời gian 24 giờ. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và các chất dễ bay hơi được làm bay hơi. Cặn thu được được pha loãng bằng nước, được chiết bằng DCM và được rửa bằng dung dịch nước muối. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột (25 % etyl axetat trong hexan) để tạo ra 5-clo-2-(đietoxymetyl)quinazolin-4(3H)-on (7 g, 60 % hiệu suất). Phương pháp LCMS W: thời gian lưu 1,5 phút; [M+1] = 283.

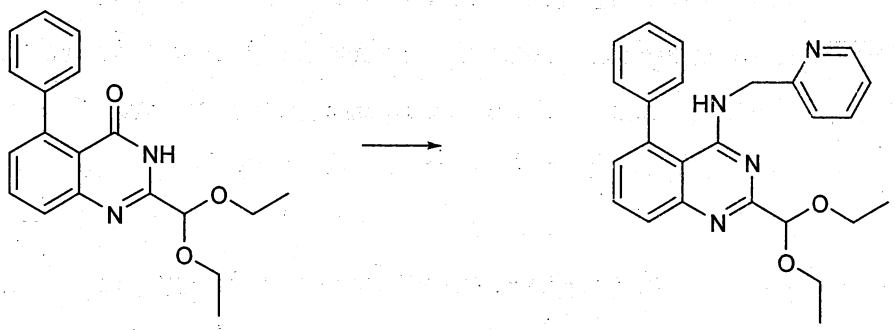
Bước 3. Điều chế 2-(đietoxymetyl)-5-phenylquinozolin-4(3H)one



Dung dịch chứa 5-clo 2-(đietoxymetyl)quinozolin-4(3H)-on (5 g, .17,68mmol) trong hỗn hợp đioxan-nước (45:15 mL) được bổ sung axit phenyl boric (2,8 g, 22,9mmol) và kali cacbonat (7,32 g, 53,05mmol). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong thời gian 30 phút và sau đó tetrakis triphenyl phosphin paladi (2,04 g, 1,76mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được đun hồi lưu, ở đó nó được khuấy trong thời gian 24 giờ. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, được cô và sau đó được

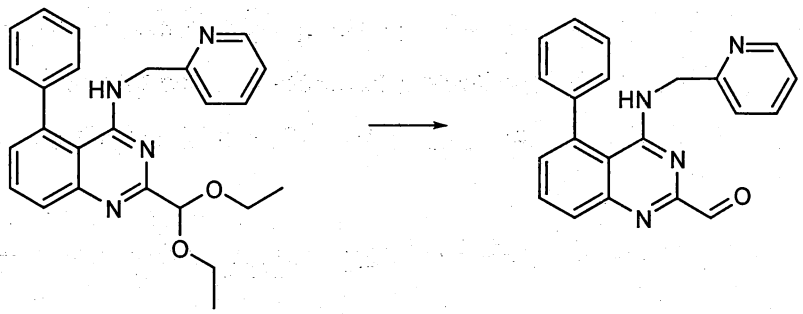
pha loãng bằng nước. Hỗn hợp thu được được lọc qua xelit, được rửa bằng DCM và sau đó được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng nước và nước muối, và sau đó được làm khô trên Na_2SO_4. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (25% etyl axetat trong hexan) để tạo ra 2-(đietoxymetyl)-5-phenylquinozolin-4(3H)on (4,5 g, 78 % hiệu suất). Phương pháp LCMS V: thời gian lưu 1,62 phút; [M+1] = 325,0.

Bước 4. Điều chế 2-(đietoxymetyl)-5-Phenyl-N-(pyriđinyl-2-metyl)quinozolin-4-amin



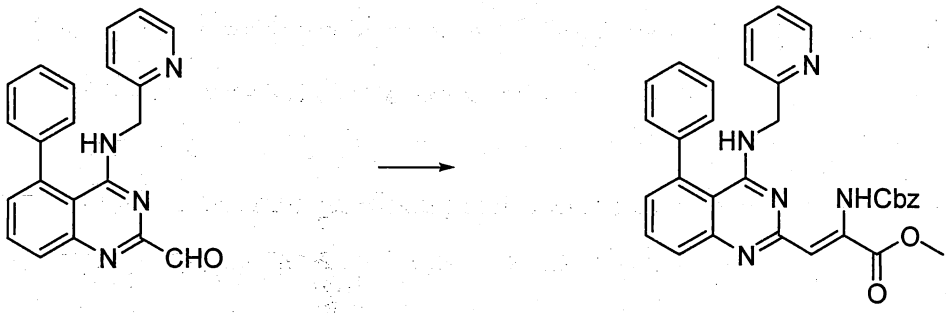
Dung dịch chứa 2-(đietoxymetyl)-5-Phenylquinozolin-4(3H)on (5 g, 15,4mmol) trong axetonitril (50 mL) trong môi trường nitơ được bổ sung chất phản ứng BOP (10,25 g, 23,12mmol), tiếp đó là DBU (6,3 mL,46,2mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó dung dịch chứa 2-aminometyl pyriđin (2,5 mL, 23,12mmol) trong axetonitril được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong thời gian 20 giờ. Sau thời gian này, dung dịch này được cô dưới áp suất giảm và được pha loãng bằng nước. Dung dịch nước này được chiết bằng etyl axetat và sau đó được rửa bằng dung dịch nước muối. Sản phẩm thô này được tinh chế sử dụng sắc ký trên silicagel (23 % etyl axetat trong hexan) để tạo ra 2-(đietoxymetyl)-5-Phenyl-N-(pyriđinyl-2-metyl)quinozolin-4-amin (3,3 g, 52 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,21- (s, 1H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,72-7,19 (m, 1H), 7,55-747 (m, 5H), 7,29-7,21 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,58 (d, 2H, J = 4Hz); 3,77-3,60 (m, 4H), 1,17-1,13 (t, 6H, J = 6,8Hz). Phương pháp LCMS V: thời gian lưu 1,69 phút; [M+1] = 415,0.

Bước 5. Điều chế 5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-carbalđehyt



Dung dịch chứa 2-(đietoxymetyl)-5-phenyl-N-(pyriđinyl-2-metyl)quinozolin-4-amin (3 g, 7,24mmol) trong 1,4 đioxan (30 mL) trong môi trường nitơ được bổ sung HCl (30 mL, 6M). Hỗn hợp thu được được đun nóng ở nhiệt độ 90°C trong 4 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ môi trường và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước, trung hòa bằng Na_2CO_3 rắn và sau đó được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulphat và được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-carbalđehyt (1,5 g, 42 %). Phương pháp LCMS V: thời gian lưu 1,70 phút; [M+1] = 340,0.

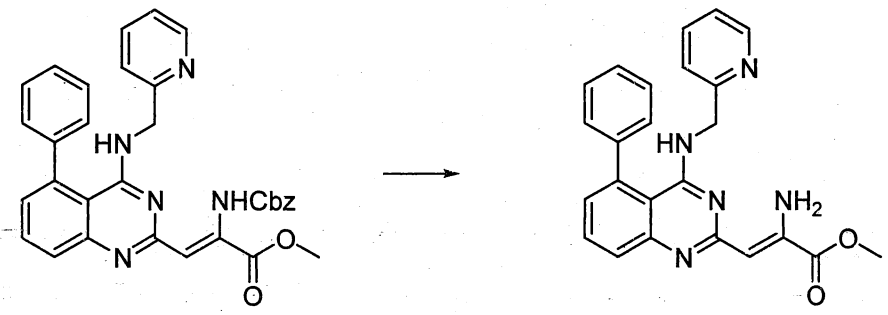
Bước 6. Điều chế (Z)-metyl 2-(benzyloxycacbonylamino)-3-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)acrylat



Dung dịch chứa 5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-carbalđehyt (0,9 g, 3mmol) trong THF (10 mL) được bổ sung metyl 2-benzyloxycacbonylamino-2(đimetoxyphosphinyl)axetat (0,96 g, 2,9mmol), tiếp đó là tetramethyguaniđin (0,66 mL, 5,3mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc sau đó và

được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (30 % etyl axetat trong hexan) để tạo ra (Z)-metyl 2-(benzyloxycacbonylamino)-3-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)acrylat (0,7 g (48 % hiệu suất). Phương pháp LCMS V: thời gian lưu 1,94 phút; [M+1] = 546,0.

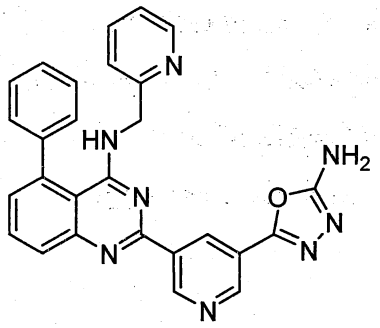
Bước 7. Ví dụ 212



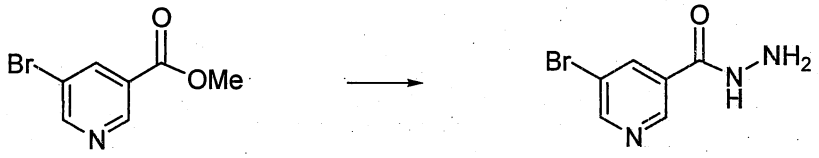
Dung dịch chứa (Z)-metyl 2-(benzyloxycacbonylamino)-3-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)acrylat (0,4 g, 0,7mmol) trong MeOH (7 mL) được bổ sung 10 % paladi trên cacbon (40 mg). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hyđro trong thời gian 20 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và phần dịch lọc được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (23 % etyl axetat trong hexan) để tạo ra hợp chất của Ví dụ 212 (0,3 g, 88 % hiệu suất). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,21 (d, 1H, J = 4,4Hz); 7,72-7,68 (m, 3H), 7,54-7,45 (m, 5H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, J = 6Hz); 5,97(s, 1H), 4,55 (d, 2H, J = 2,8Hz), 3,84 (s,1H). Phương pháp LCMS V: thời gian lưu 1,74 phút; [M+1] = 412,0; HPLC Phương pháp A2: độ tinh khiết 97,7 %, thời gian lưu = 8,90 phút.

Ví dụ 213

5-(5-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)-1,3,4-oxađiazol-2-amin

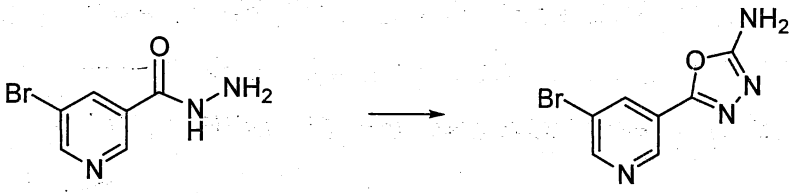


Bước 1. Điều chế 5-bromnicotinohyđrazit



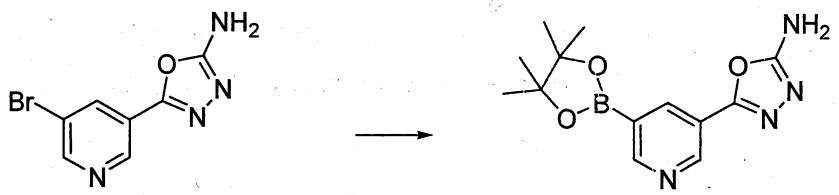
Dung dịch chứa metyl 5-bromnicotinat (5 g, 23mmol) trong etanol (40 mL) được bổ sung hyđrazin hyđrat (6 mL, 115mmol). Hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu ở nhiệt độ 90 °C trong 4 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi tới khô và sau đó được tái hòa tan trong etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô và được làm bay hơi để tạo ra 5-bromnicotinohyđrazit (3,4 g, 72 %). Phương pháp LCMS T: thời gian lưu 0,573 phút; [M+1] = 216,0, 218,0.

Bước 2. Điều chế 5-(5-brompyriđin-3-yl)-1,3,4-oxađiazol-2-amin



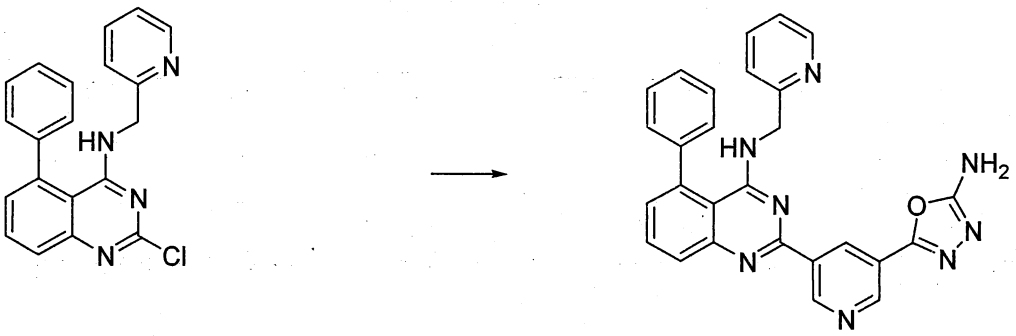
Dung dịch chứa 5-bromnicotinohyđrazit (2 g, 9mmol) trong đioxan (48 mL) được bổ sung natri bicacbonat (0,78 g, 9,2mmol) và 20 mL nước. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 10 phút và sau đó xynogen bromua (1,17g, 10mmol) được bổ sung vào. Dung dịch trong thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Khi kết thúc thời gian này, kết tủa màu hồng nhạt được thu gom bằng cách lọc để thu được 5-(5-brompyriđin-3-yl)-1,3,4-oxađiazol-2-amin (3,4 g, 72 % hiệu suất). Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,43 phút; [M+1] = 239,0, 241,0.

Bước 3. Điều chế 5-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)-1,3,4-oxađiazol-2-amin



Hỗn hợp chứa 5-(5-brompyriđin-3-yl)-1,3,4-oxađiazol-2-amin (0,2 g, 0,8mmol), bis(pinacolato)điboron (0,28 g, 1,0mmol) và kali axetat (0,25 g, 2,5mmol) trong 1,4-đioxan (8 mL) được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. Sau thời gian này, phức chất (1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua điclometan (0,055 g 0,06mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng lại được loại khí trong 10 phút bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được đun nóng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 45 phút. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô 5-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)-1,3,4-oxađiazol-2-amin (0,3 g), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4. Ví dụ 213

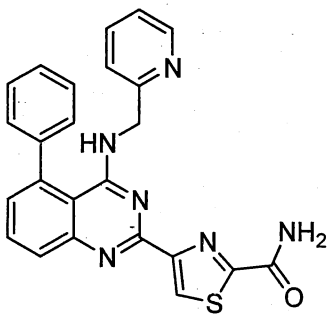


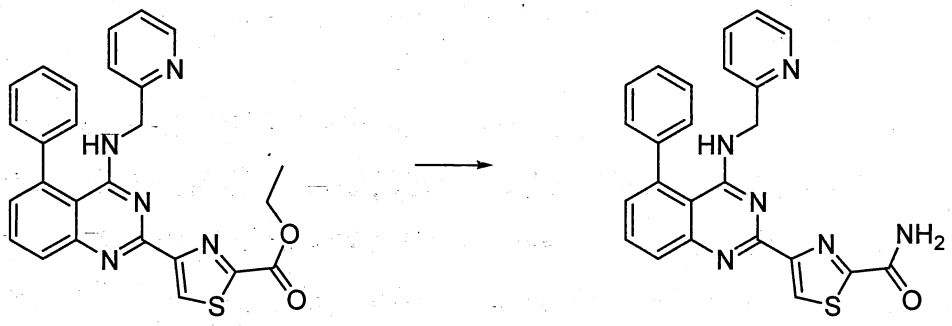
Dung dịch chứa 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (từ Ví dụ 1, bước 4, 0,2 g, 0,5mmol) trong 1,4-đioxan (5 mL) và H_2O (0,55 mL) trong môi trường khí nitơ được bổ sung 5-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)-1,3,4-oxađiazol-2-amin (0,2 g, 0,7mmol) và kali cacbonat (0,24 g, 1,7mmol). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. Sau thời gian này, phức chất (1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua điclometan (0,047 g, 0,050mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng lại được loại khí trong 10 phút bằng nitơ. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 90 °C trong thời gian 16 giờ, và sau đó để nguội đến nhiệt

độ trong phòng. Khi ở nhiệt độ này, hỗn hợp phản ứng này được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được chuyển tới phễu chiết và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch NaCl bão hoà, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (5 % metanol trong điclometan) để tạo ra hợp chất của Ví dụ 213 (0,067 g, hiệu suất 10 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,71 (s, 1H); 9,11 (s, 2H); 8,25-8,23 (m, 1H0; 7,92 (d, 1H< J = 8Hz); 7,86 (t, 1H, J = 8Hz); 7. 73 (t, 1H, J = 8Hz); 7,60-7,50 (m, 5H), 7,46 (br s, 2H); 7,37-7,31 (m, 2H); 7,22 (t, 1H, J = 4Hz); 6,93 (br s, 1H); 4,76 (d, 2H, J = 4Hz). Phương pháp LCMS W: thời gian lưu 1,80 phút; [M+1] = 473,2; HPLC Phương pháp A4: độ tinh khiết 95,9 %, thời gian lưu = 6,11 phút.

Ví dụ 214

4-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)thiazol-2-carboxamit



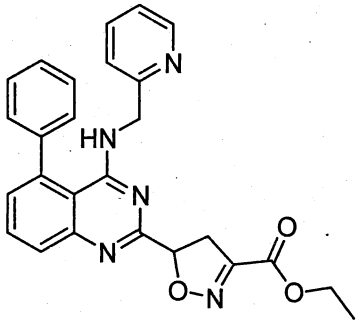


Dung dịch chứa etyl 4-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)thiazol-2-cacboxylat (từ Ví dụ 210, 90 mg, 0,19mmol) trong NH_3 (2,0 M trong MeOH, 5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong bình hàn kín trong thời gian 30 phút. Chất rắn được tạo thành được lọc và được rửa bằng metanol được làm lạnh

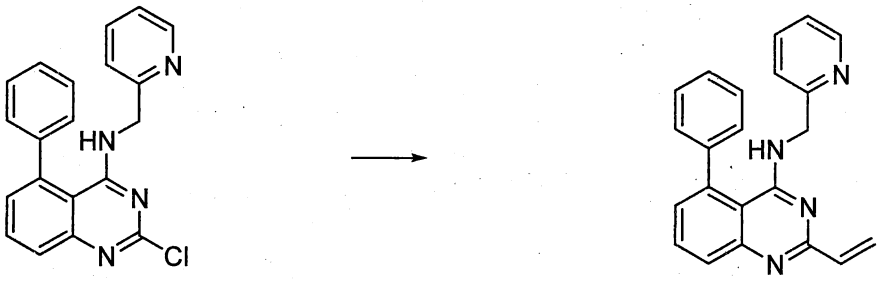
bằng nước đá. Chất rắn này còn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp S) để tạo ra hợp chất của Ví dụ 214 (35 mg, hiệu suất 42%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,79 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,97 (br s, 1H); 7,90-7,81 (m, 2H); 7,73 (dt, 1H, J = 2, 7,6Hz); 7,61-7,49 (m, 5H); 7,32-7,30 (m, 2H); 7,26-7,20 (m, 1H); 6,77 (t, 1H, J = 4,8Hz); 4,73 (d, 2H, J = 4,8Hz). Phương pháp LCMS W: thời gian lưu 1,85 phút; [M+1] = 439,2; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 95,2 %, thời gian lưu = 6,26 phút. HPLC điều chế Phương pháp: S.

Ví dụ 215

1-(5-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)-4,5-đihyđroisoxazol-3-yl)butan-1-on



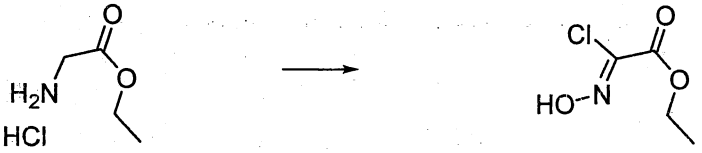
Bước 1. Điều chế 5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)-2-vinylquinazolin-4-amin



Dung dịch chứa 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin(0,5 g, 1,44mmol) trong 1,4-đioxan (10 mL) được bổ sung $Pd(TPP)_2Cl_2$ (0,101 g, 0,144mmol) và tributylvinyltin (2,285 g, 7,20mmol) dưới dòng nitơ. Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 16 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (20% etyl axetat, hexan) để tạo ra 5-phenyl-N-(pyriđin-2-

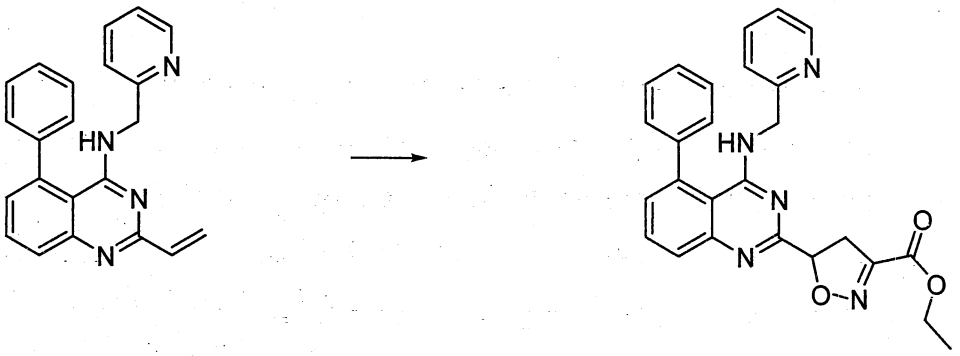
ylmetyl)-2-vinylquinazolin-4-amin (0,38 g, hiệu suất 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,22 (dd, 1H, J = 4,8Hz), 7,76 (d, 1H, J = 1,6Hz), 7,75 (s, 1H), 7,70 (dt, 1H, J = 2 Hz, 8Hz), 7,45-7,56 (m, 5H), 7,20-7,28 (m, 3H), 6,72 (dd, 1H, J = 10,4 Hz, 17,2Hz), 6,64 (t, 1H, J = 3,6Hz), 6,56 (dd, 1H, J = 1,6 Hz, 17,2 Hz), 5,67 (d, 1H, J = 10,4 Hz), 4,62 (d, 2H, J = 4,0 Hz). Phương pháp LCMS T: thời gian lưu 1,500 phút; [M+1] = 339,2; HPLC Phương pháp A2: độ tinh khiết 98,1 %, thời gian lưu = 8,74 phút.

Bước 2. Điều chế (Z)-etyl 2-clo-2-(hyđroxyimino)axetat



Dung dịch chứa glyxin este hyđroclorua (2 g, 14mmol) trong 3 mL nước được bổ sung dung dịch HCl đậm đặc (1,2 mL). Khi hoàn tất việc bổ sung, dung dịch thu được được làm lạnh đến -5 °C và sau đó dung dịch chứa natri nitrit (1 g, 14mmol) trong nước (1,4 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 0 °C trong 10 phút và sau đó dung dịch natri nitrit (1 g, 14mmol) trong nước (1,4 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 45 phút. Khi kết thúc thời gian này, dung dịch nước muối được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng ete, được làm khô và được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (Z)-etyl 2-clo-2-(hyđroxyimino)axetat (1,6 g, 76 %), được sử dụng luôn ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3. Ví dụ 215

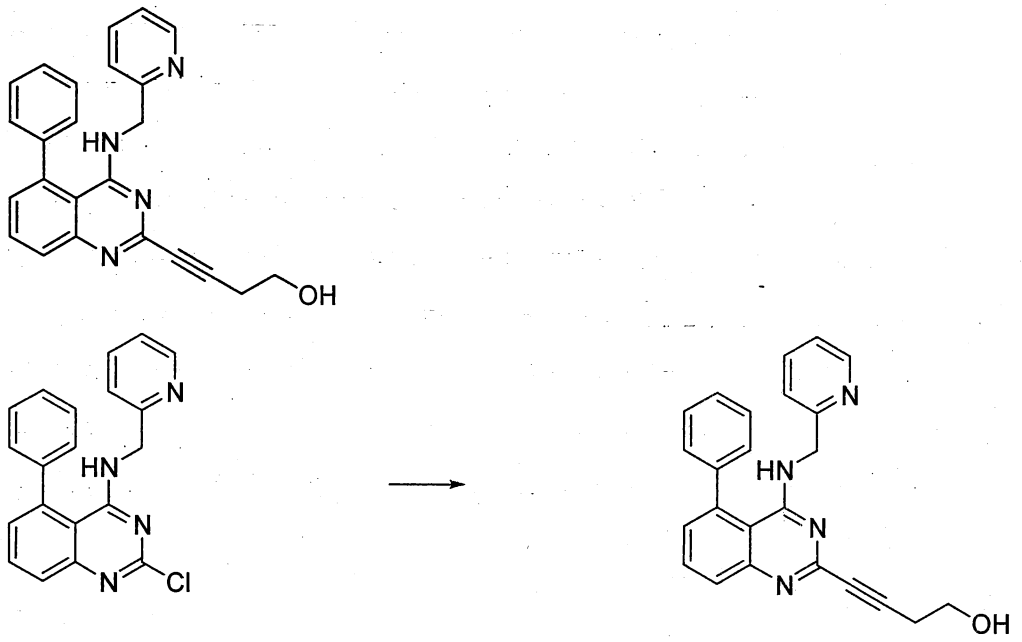


Dung dịch chứa 5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)-2-vinylquinazolin-4-amin (0,4 g, 1mmol), (Z)-etyl 2-clo-2-(hyđroxyimino)axetat (0,534 g, 3,54mmol) và trietylamin

(0,358 g, 3,54mmol) trong DCM (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký ISCO (30 % etyl axetat trong hexan) để tạo ra hợp chất của Ví dụ 215 (0,2 g, hiệu suất 38 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,21 (d, 1H, J = 4Hz), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,68 (dd, 1H, J = 1,6Hz, 8,0Hz), 7,60-7,47 (m, 5H), 7,32 (dd, 1H, J = 2,4, 6,0Hz), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,78 (br s, 1H), 5,74 (dd, 1H, J = 8, 12 Hz), 4,54 (dd, 2H, J = 4, 6,8Hz), 4,31 (q, 2H, J = 8,0 Hz), 3,73 (dd, 1H, J = 8, 17,6Hz), 3,60 (dd, 1H, J = 5,6, 17,2Hz), 1,30 (t, 3H, J = 7,2Hz). Phương pháp LCMS W: thời gian lưu 2,033 phút; [M+1] = 454,4; HPLC Phương pháp A2: độ tinh khiết 95,1 %, thời gian lưu = 8,65 phút.

Ví dụ 216

4-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)nhưng-3-yn-1-ol

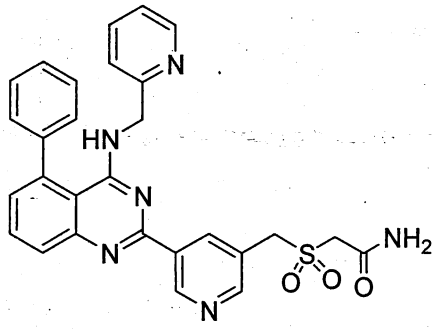


Dung dịch chứa 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (từ Ví dụ 1, bước 4, 0,3 g, 0,9mmol) và rượu homopropargylic (0,07 mL, 1mmol) trong axetonitril (10 mL) được loại khí bằng cách sục nitơ vào và sau đó $Pd(TPP)_2Cl_2$ (0,060 g, 0,085mmol), trietylamin (0,4 mL, 4mmol) và CuI (0,016 g, 0,080mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng thu được được đun nóng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 16 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit. Phần dịch lọc thu được được pha loãng bằng etyl axetat và sau đó được rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô, được lọc và cô dưới áp suất

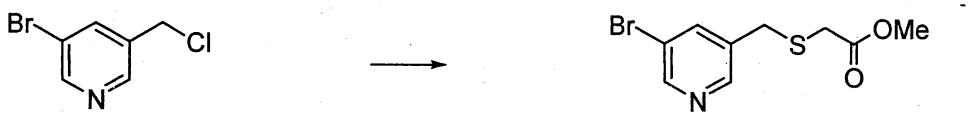
giảm để tạo ra cặn. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (2 % metanol trong hexan) để tạo ra hợp chất của Ví dụ 216 (0,15 g, hiệu suất 46%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,18 (br s, 1H); 7,88 (t, 1H, J = 8Hz); 7,77-7,72 (m, 2H); 7,60-7,48 (m, 5H); 7,38-7,30 (m, 3H); 7,26-7,22 (m 1H); 4,62 (d, 2H, J = 4Hz); 3,66 (t, 2H, 6,8 Hz); 2,67 (t, 2H, J = 6,8Hz). Phương pháp LCMS W: thời gian lưu 1,72 phút; [M+1] = 381,2; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 98,5 %, thời gian lưu = 6,03 phút.

Ví dụ 217

2-((5-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)pyriđin-3-yl)metylsulfonyl)axetamit

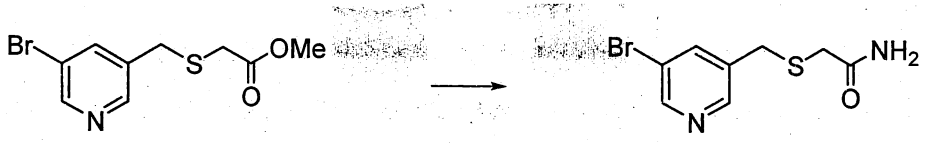


Bước 1. Điều chế metyl 2-((5-brompyriđin-3-yl)metylthio)axetat



Dung dịch chứa 3-brom-5-(clometyl)pyriđin (từ Ví dụ 199, (1,2 g, 5,8mmol) trong axetonitril (15 mL) được bổ sung K_2CO_3 (0,97 g, 7,0mmol), tiếp đó là metyl 2-mercaptoaxetat (0,57 mL, 6,4mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được lọc và phần dịch lọc được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng nước. Phần hữu cơ được làm khô, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (30% etyl axetat trong hexan) để tạo ra metyl 2-((5-brompyriđin-3-yl)metylthio)axetat (1,2 g, hiệu suất 80%). Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,66 phút; [M+1] = 276,0.

Bước 2. Điều chế 2-((5-brompyriđin-3-yl)metylthio)axetamit

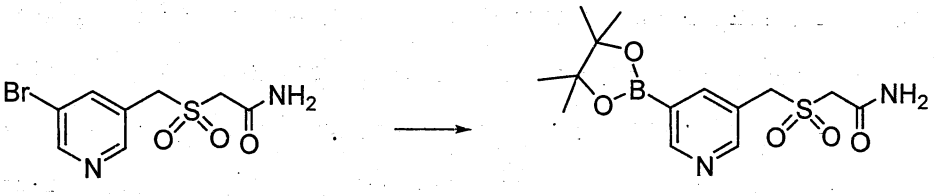


Dung dịch chứa metyl 2-((5-brompyriđin-3-yl)metylthio)axetat (1,2 g, 4,5mmol) trong NH_3 (2,0 M trong MeOH, 40 mL) được đun nóng ở nhiệt độ 80°C trong bình hàn kín trong 2 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Cặn thu được được kết tinh lại từ EtOAc/hexan để tạo ra 2-((5-brompyriđin-3-yl)metylthio)axetamit (0,8 g, hiệu suất 72%). Phương pháp LCMS W: thời gian lưu 1,08 phút; [M+1] = 263,0.

Bước 3. Điều chế 2-(5-brompyriđin-3-yl)metylsulfonyl)axetamit

Dung dịch chứa 2-((5-brompyriđin-3-yl)metylthio)axetamit (0,8 g, 3,0mmol) trong MeOH:H_2O (30:10 mL) được bổ sung oxone® (2,5 g, 3,9mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau thời gian này, dung môi được làm bay hơi và cặn thu được được hoà tan trong EtOAc và được rửa bằng nước. Phần hữu cơ được cô để tạo ra 2-(5-brompyriđin-3-yl)metylsulfonyl)axetamit (0,6 g, 67 %). Phương pháp LCMS T: thời gian lưu 0,68 phút; [M+1] = 293.

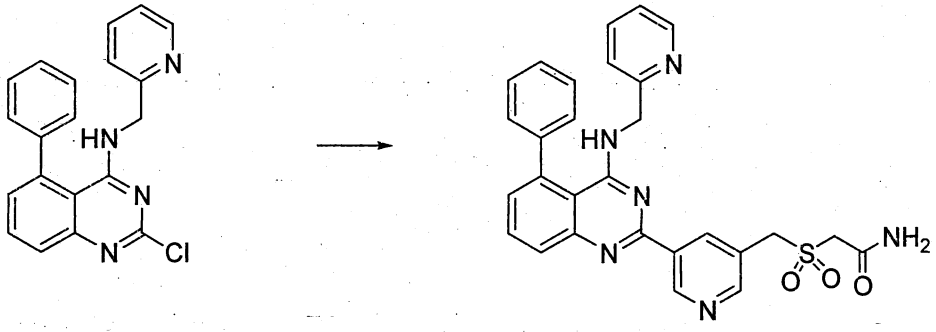
Bước 4. Điều chế 2-((5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)metylsulfonyl)axetamit



Hỗn hợp chứa 2-(5-brompyriđin-3-yl)metylsulfonyl)axetamit (10,3 g, 1,00mmol), bis(pinacolato)điboron (0,337 g, 1,30mmol) và kali axetat (0,3 g, 3,0mmol) trong 1,4-đioxan (10 mL) được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút. Sau thời gian này, phức chất (1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II)

clorua điclometan (0,066 mg, 0,08mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng lại được loại khí trong 10 phút bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 45 phút. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 2-((5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)metylsulfonyl)axetamit (440 mg) dưới dạng chất rắn màu nâu, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 5. Ví dụ 217

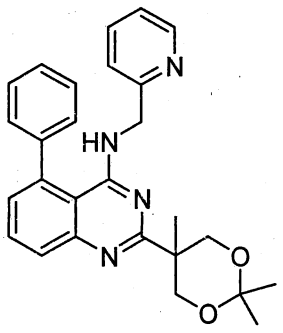


Dung dịch chứa 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (từ Ví dụ 1, bước 4, 0,3 g, 0,9mmol) trong 1,4-đioxan (10 mL) và H_2O (2 mL) trong môi trường khí nitơ được bổ sung 2-((5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)metylsulfonyl)axetamit (0,3 g, 0,9mmol), và kali cacbonat (0,36 g, 2,6mmol). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng cách sục nitơ vào trong 15 phút và sau đó phức chất (1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen)paladi (II) clorua điclometan (0,07 g, 0,08mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này lại được loại khí trong 10 phút bằng nitơ và sau đó được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 16 giờ. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp phản ứng này được chuyển tới phễu chiết và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch NaCl bão hoà, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cô đặc thu được được tinh chế bằng TLC điều chế (5 % metanol trong điclometan) để tạo ra hợp chất của Ví dụ 217 (100 mg, 22 % hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,62 (s, 1H); 9,84 (s, 1H); 8,84 (s, 1H); 8,23 (br s, 1H); 7,92-7,88 (m, 1H); 7,85 (t, 2H, J = 4Hz); 7,72 (t, 1H, J = 8Hz); 7,60-7,50 (m,

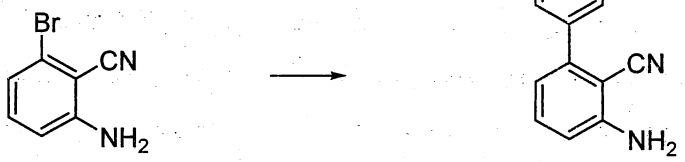
6H); 7,40-7,28 (m, 2H); 7,22 (t, 1H, J = 8Hz); 6,85 (br s, 1H); 4,85 (s, 2H); 4,73 (d, 2H, J = 4HZ); 4,06 (s, 2H). Phương pháp LCMS W: thời gian lưu 1,70 phút; [M+1] = 525,2; HPLC Phương pháp A2: độ tinh khiết 99,5 %, thời gian lưu = 5,91 phút.

Ví dụ 218

5-Phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)-2-(2,2,5-trimetyl-1,3-đioxan-5-yl)quinazolin-4-amin

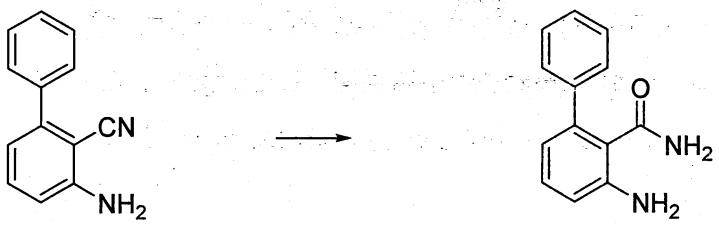


Bước 1. Điều chế 3-aminobiphenyl-2-cacbonitril



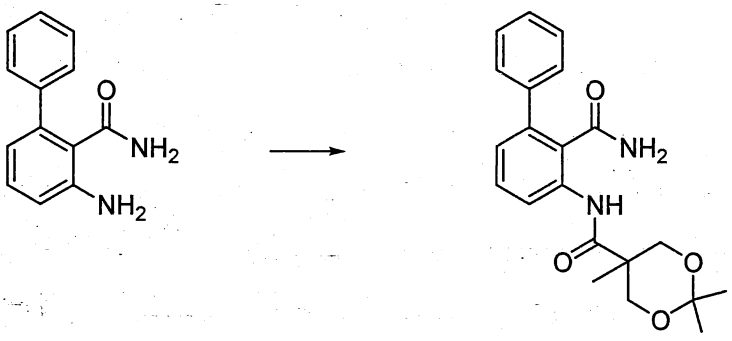
Dung dịch chứa 2-amino-6-brombenzonitril (5 g, 0,025mmol) trong toluen (70 mL) được bổ sung KOAc (5g, 0,05mmol), axit phenylboric (4,27 g, 0,035mmol) và cat. $Pd(TPP)_2Cl_2$. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 115 °C trong thời gian 16 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được lọc và các chất dễ bay hơi được làm bay hơi để tạo ra cặn. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột (1% EtOAc trong hexan) để tạo ra 3-aminobiphenyl-2-cacbonitril (3,2 g, 65 % hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu vàng sáng. Phương pháp LCMS Z: thời gian lưu 3,65 phút; [M+] = 195,2.

Bước 2. Điều chế 3-aminobiphenyl-2-carboxamit



Dung dịch chứa 3-aminobiphenyl-2-cacbonitril (4 g, 20mmol) trong etanol (20 mL) và dung dịch nước NaOH (8 g, 200mmol) được đun nóng ở nhiệt độ 100 °C trong thiết bị phản ứng vi sóng trong thời gian 1 giờ 30 phút. Sau thời gian này, etanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm và cặn thu được được chiết bằng etyl axetat. Các phần chiết hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (50 % EtOAc trong hexan) để tạo ra 3-aminobiphenyl-2-carboxamit (3,1 g, hiệu suất 72 %) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,40-7,30 (m, 5H), 7,15 (br s, 1H), 7,11 (t, 1H, J = 8Hz), 6,72 (dd, 1H, J = 0,8, 8 Hz), 6,52 (dd, 1H, J =0,8, 8 Hz), 5,13 (s, 1H). Phương pháp LCMS W: thời gian lưu 1,28 phút; [M+1] = 213,0.

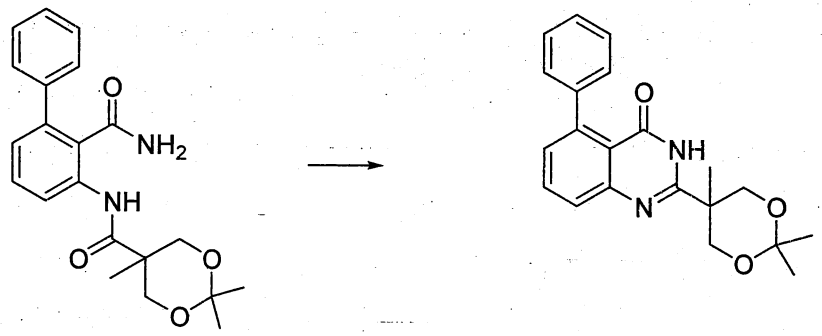
Bước 3. Điều chế N-(2-carbamoylbiphenyl-3-yl)-2,2,5-trimetyl-1,3-đioxan-5-carboxamit



Dung dịch chứa axit 2,2,5-trimetyl-1,3-đioxan-5-carboxylic có bán trên thị trường (0,6 g, 4mmol) trong DCM (30 mL) được bổ sung HATU (1,8 g, 4,7mmol) và DIPEA (1,6 mL, 23,5mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau thời gian này, 3-aminobiphenyl-2-carboxamit (0,6 g, 2,35mmol) được bổ sung vào và dung dịch thu được được khuấy trong thời gian 16 giờ. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng nước, được làm khô, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (25% etyl axetat trong hexan) để tạo ra N-(2-carbamoylbiphenyl-3-yl)-

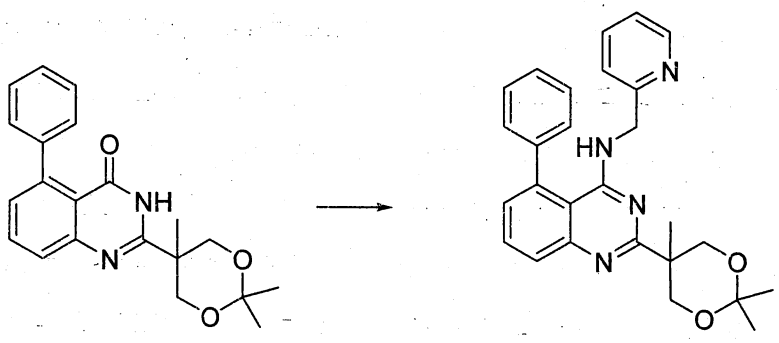
2,2,5-trimetyl-1,3-đioxan-5-carboxamit (0,25 g, hiệu suất 24%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phương pháp LCMS Y: thời gian lưu 1,69 phút; [M+1] = 367,2.

Bước 4. Điều chế 5-phenyl-2-(2,2,5-trimetyl-1,3-đioxan-5-yl)quinazolin-4(3H)-on



Dung dịch N-(2-carbamoylbiphenyl-3-yl)-2,2,5-trimetyl-1,3-đioxan-5-carboxamit (0,23 g, 0,62mmol) trong metanol được bổ sung NaOMe (0,25 mL, 25 % trong MeOH, 1,2mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50 °C trong thời gian 1 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn thu được được pha loãng bằng etyl axetat Sau đó được rửa bằng nước. Phần hữu cơ được làm khô và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (30 % etyl axetat trong hexan) để tạo ra 5-phenyl-2-(2,2,5-trimetyl-1,3-đioxan-5-yl)quinazolin-4(3H)-on tinh khiết (0,2 g, hiệu suất 91 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,49 (br s, 1H), 7,77 (t, 1H, J = 8Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8Hz), 7,36-7,28 (m, 5H), 7,21 (d, 1H, J = 8Hz), 4,27 (d, 2H, J = 12Hz), 3,91 (d, 2H, J = 12Hz), 1,40 (s, 3H), 1,35 (d, 6H, 10,2Hz). Phương pháp LCMS W: thời gian lưu 2,01 phút; [M+1] = 351.

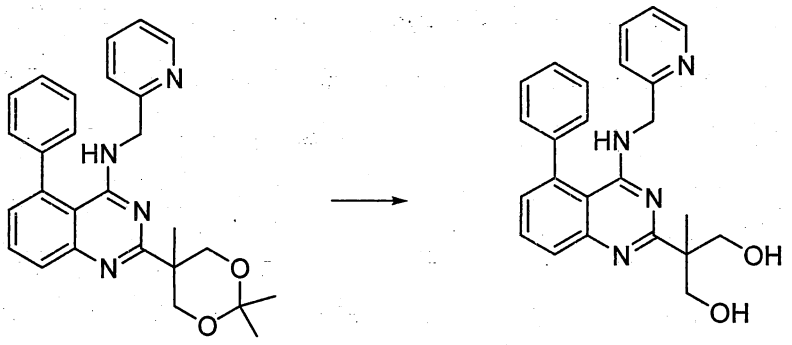
Bước 5. Ví dụ 218



Dung dịch chứa 5-phenyl-2-(2,2,5-trimetyl-1,3-đioxan-5-yl)quinazolin-4(3H)-on (0,22 g, 0,62mmol) trong axetonitril (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung DBU (0,24 g, 1,57mmol) và BOP chất phản ứng (0,36 g, 0,81mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút và sau đó aminometylpyriđin (0,11 mL, 1,1mmol) được bổ sung vào. Dung dịch thu được được khuấy trong thời gian 16 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (30 % EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất của Ví dụ 219 (0,18 g, hiệu suất 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 8,26 (br s, 1H); 7,80-7,69 (m, 3H); 7,59-7,45 (m, 5H); 7,27-7,20 (m, 3H); 6,53 (br s, 1H); 4,55 (d, 2H, J = 4Hz); 4,31 (d, 2H, J = 7,6Hz); 3,79 (d, 2H, J = 7,6Hz); 1,38 (d, 6H, J = 4,8Hz); 1,33 (s, 3H). Phương pháp LCMS W: thời gian lưu 2,37 phút, [M+1] = 441; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 96,7 %, thời gian lưu = 6,87 phút.

Ví dụ 219

2-metyl-2-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)propan-1,3-điol.

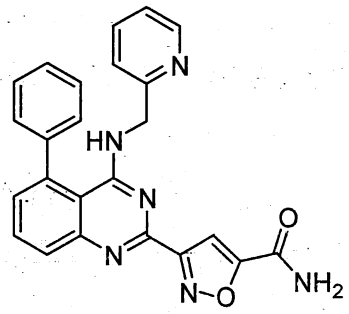


5-Phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)-2-(2,2,5-trimetyl-1,3-đioxan-5-yl)quinazolin-4-amin (từ Ví dụ 218, 0,1 g, 0,23mmol) được hoà tan trong ete (2 mL). Khi hoàn tan, HCl trong ete (5 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau thời gian này, dung dịch thu được được trung hòa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Ete được làm bay hơi và lớp nước còn lại được chiết trong etyl axetat. Các phần chiết hữu cơ được làm khô và được làm bay hơi. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (2% metanol trong điclometan) để tạo ra hợp chất của Ví dụ 219 (56 mg, 62 % hiệu suất). ^{1}H NMR

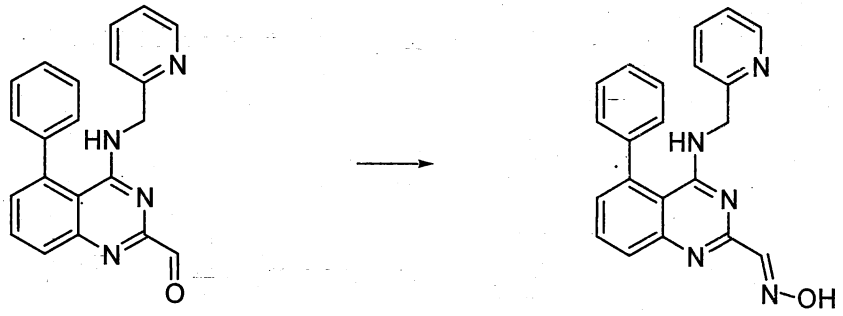
(400 MHz, DMSO-d6, δ): 8,24 (br s, 1H); 7,80-7,63 (m, 3H); 7,54-7,44 (m, 5H); 7,24-7,20 (m, 3H); 6,56 (br s, 1H); 4,57 (s, 2H), 4,56 (d, 2H, J = 6 Hz); 3,77 (d, 4H, J = 6 Hz); 1,23 (s, 3H). Phương pháp LCMS W: thời gian lưu 1,77 phút, [M+1] = 401; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 95,14 %, thời gian lưu = 9,78 phút.

Ví dụ 220

3-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)isoxazol-5-carboxamit

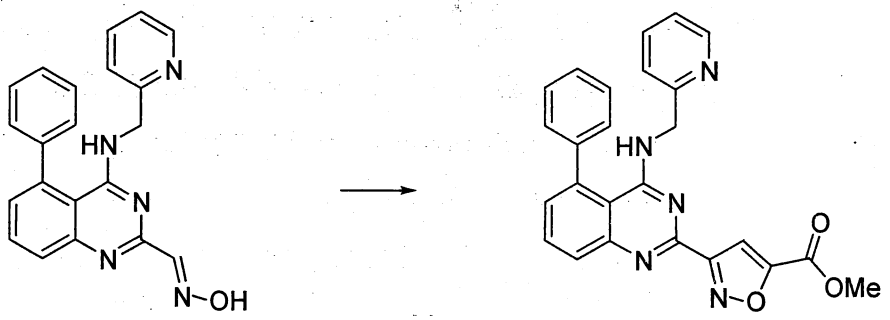


Bước 1. Điều chế (E)-5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-carbalđehyt



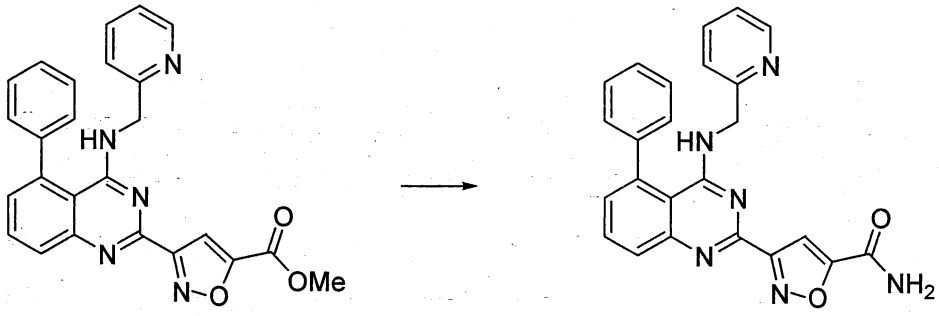
Dung dịch chứa 5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-carbalđehyt (từ Ví dụ 212, 0,62 g, 1,8mmol), hyđroxylamin hyđroclorua (0,19 g, 2,8mmol) và natri axetat (0,30 g, 3,7mmol) trong nước (10 mL) được đun nóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 30 phút. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được chiết bằng DCM (2 x 50 mL). Các phần hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (0,8 % MeOH trong DCM) để tạo ra (E)-5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-carbalđehyt (0,4 g, hiệu suất 60%) dưới dạng chất rắn màu vàng. Phương pháp LCMS W: thời gian lưu 1,703 phút, [M+1] = 356,2.

Bước 2. Điều chế metyl 3-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)isoxazol-5-cacboxylat



Dung dịch chứa (E)-5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-carbalđehyt oxim (0,32 g, 0,90mmol) và metylpropriolate (0,227 g, 2,70mmol) trong axetonitril được bổ sung CrO_2 (magtrieve) (0,75 g, 9,0mmol). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Khi ở nhiệt độ này, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được lọc qua xelit. Phần dịch lọc được làm bay hơi dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (1,5 % MeOH trong DCM) để tạo ra metyl 3-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)isoxazol-5-cacboxylat (120 mg, hiệu suất 30%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. Phương pháp LCMS W: thời gian lưu 2,185 phút, [M+1] = 438,2.

Bước 3. Ví dụ 220

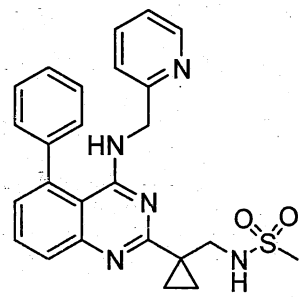


Dung dịch chứa 3-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)isoxazol-5-cacboxylat (90 mg, 0,199mmol) trong NH_3 (2,0 M trong MeOH, 5 mL) được đun nóng ở nhiệt độ 60 °C trong bình hàn kín trong thời gian 8 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp S) để tạo ra hợp chất của Ví dụ 220 (35 mg, hiệu suất 42 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 8,45 (s, 1H); 8,21 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,92-

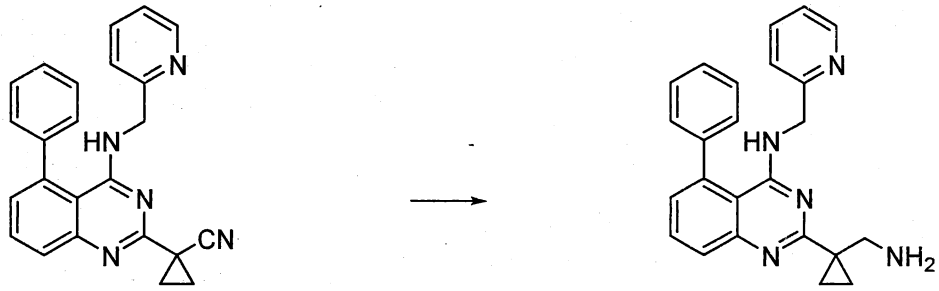
7,85 (m, 2H); 7,73 (dt, 1H, J = 1,2, 7,6Hz); 7,67 (s, 1H); 7,60-7,49 (m, 5H); 7,40-7,30 (m, 3H); 7,24 (t, 1H, J = 5,6Hz); 7,00 (t, 1H, J = 4Hz); 4,69 (d, 2H, J = 4Hz). Phương pháp LCMS W: Thời gian lưu 1,74min, [M+1] = 423,2; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 99,3 %, thời gian lưu = 6,78 phút.

Ví dụ 221

N-((1-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)xyclopropyl)metyl)metansulfonamit

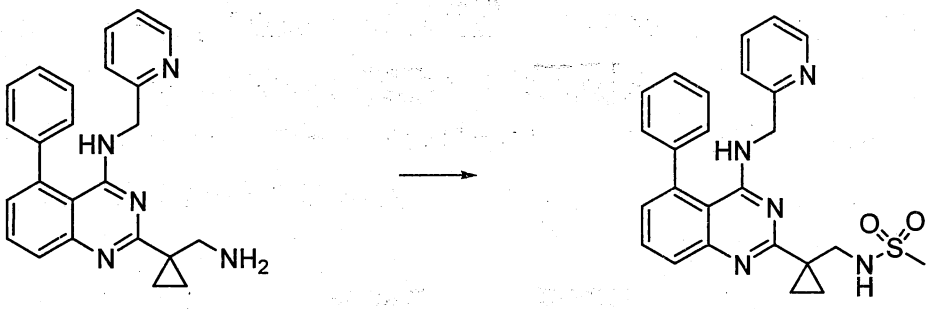


Bước 1. Điều chế 2-(1-(aminometyl)xyclopropyl)-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin



Dung dịch chứa 1-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)xyclopropancacbonitril (Ví dụ 207, 0,6 g, 2mmol) trong 7 M amoniac metanol (10 mL) được bổ sung Ra-Ni (200 mg). Huyền phù đặc thu được được khuấy trong môi trường hyđro trong thời gian 16 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được lọc và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 2-(1-(aminometyl)xyclopropyl)-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (380 mg, hiệu suất 63%), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

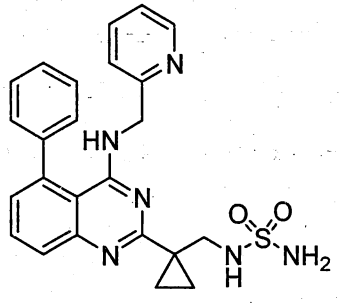
Bước 2. Ví dụ 221

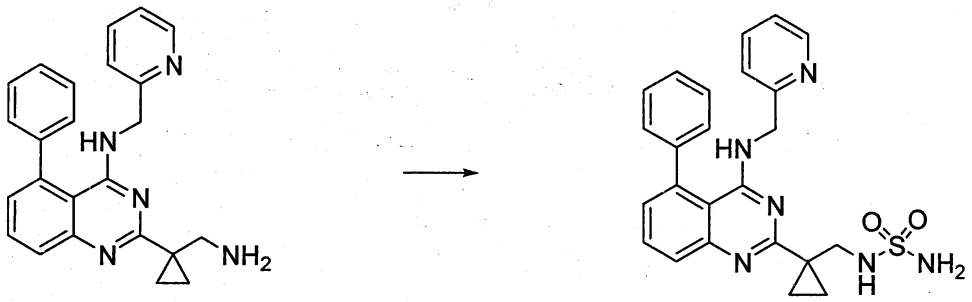


Dung dịch có khuấy chứa 2-(1-(aminometyl)xyclopropyl)-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (60 mg, 0,16mmol) và TEA (0,05 ml, 0,43mmol) trong DCM (5 mL) được bổ sung metanesulfonyl clorua (0,015 mL, 0,18mmol) từng giọt vào ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được để cho đạt tới nhiệt độ trong phòng, ở đó nó được khuấy trong 2 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được dập tắt phản ứng bằng nước và sau đó được chiết bằng EtOAc. Các phần hữu cơ kết hợp chiết được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, được làm khô, và được lọc. Phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (15% EtOAc, hexan) để tạo ra hợp chất của Ví dụ 221 (25 mg, hiệu suất 36%) dưới dạng chất rắn. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 8,25 (d, 1H, J = 4,4Hz); 7,80-7,68 (m, 3H); 7,60-7,43 (m, 5H); 7,27-7,15 (m, 3H); 6,95 (t, 1H, J = 6Hz), 6,53 (s, 1H), 4,54 (d, 2H, J = 4Hz), 3,54 (d, 2H, J = 6,4Hz), 2,99 (s, 3H), 1,30 (d, 2H, J = 2,4Hz, 1,01 (d, 2H, J = 2,4Hz). Phương pháp LCMS V: thời gian lưu 1,77 phút, [M+1] = 460,0; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 99,1 %, thời gian lưu = 6,29 phút.

Ví dụ 222

N-((1-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)xyclopropyl)metyl)sulfamit

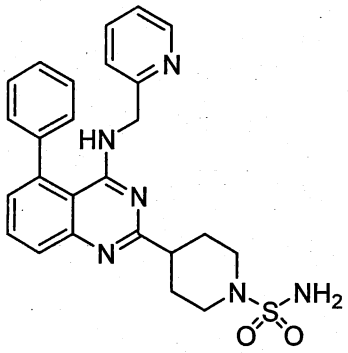




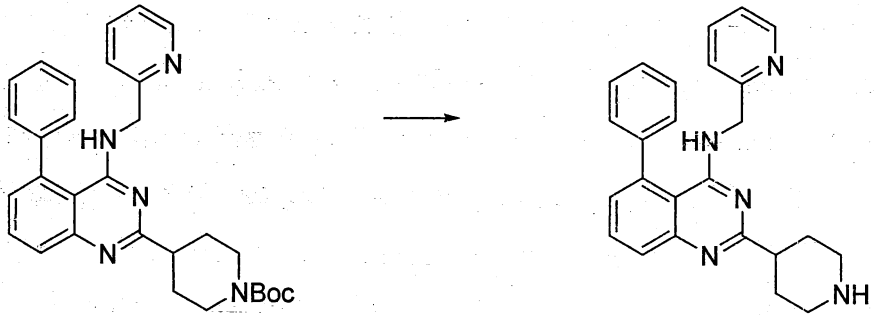
Dung dịch closulfonylisoxyanat (0,03 mL, 0,2mmol) trong DCM (1 mL) được bổ sung t-BuOH (0,16 mL, 0,21mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 10 phút. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được bổ sung vào hỗn hợp chứa 2-(1-(aminometyl)xyclopropyl)-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl) quinazolin-4-amin (từ Ví dụ 221, 80 mg, 0,21mmol) và TEA (0,043 ml, 0,42mmol) trong DCM ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy thêm 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi kết thúc thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được dập tắt phản ứng bằng nước (15 mL) và sau đó được chiết bằng DCM. Các phần hữu cơ kết hợp chiết được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. TFA (2 mL) được bổ sung vào cặn và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong 2 giờ và sau đó được cô trong chân không. Cặn thu được được pha loãng bằng EtOAc (20 mL) và được rửa lần lượt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 được lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (5 % MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất của Ví dụ 222 (25 mg, hiệu suất 27 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 8,24 (dd, 1H, J = 1,2Hz, 7,2Hz); 7,67-7,80 (m, 3H); 7,58-7,43 (m, 5H); 7,28-7,16 (m, 3H); 6,63 (s, 2H), 6,53 (br s, 1H), 6,48-6,43 (m, 1H), 4,52(d, 2H, J = 4Hz), 3,45 (d, 2H, J = 7,6Hz), 1,28 (d, 2H, J = 4Hz), 1,02 (d, 2H, J = 4Hz). Phương pháp LCMS W: thời gian lưu 1,93 phút, [M+1] = 461,2; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 96,5 %, thời gian lưu = 5,91 phút.

Ví dụ 223

4-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)piperiđin-1-sulfonamit

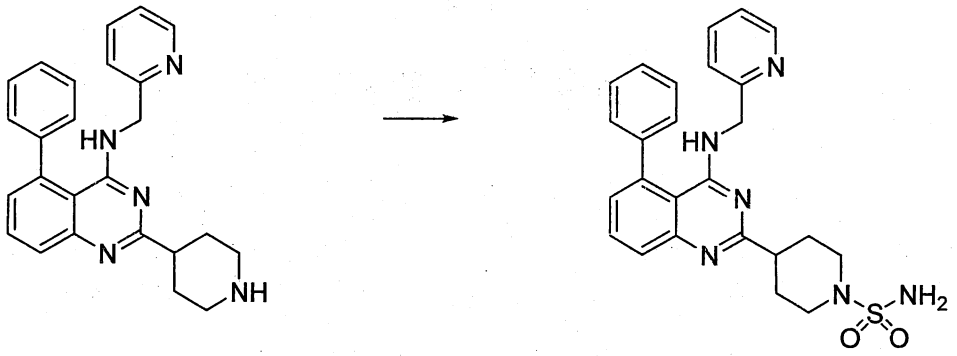


Bước 1. Điều chế 5-phenyl-2-(piperiđin-4-yl)-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin



Tert-butyl 4-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)piperiđin-1-cacboxylat (Ví dụ 211, 0,2 g 0,4mmol) được hoà tan trong 10 mL HCl (2 M in ete). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau thời gian này, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn thu được được trung hòa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và pha nước được chiết trong DCM. Các phần hữu cơ kết hợp chiết được cô dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách tái kết tinh với EtOAc để tạo ra 5-phenyl-2-(piperiđin-4-yl)-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (0,13 g, hiệu suất 76 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,21 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,77-7,66 (m, 3H), 7,58-7,40 (m, 5H), 7,30-7,15 (m, 3H), 6,57 (br s, 1H), 4,56 (d, 2H, J = 4,0 Hz), 3,05 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,60 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 2H). Phương pháp LCMS W: thời gian lưu 1,43 phút, [M+1] = 396,2; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 96,4 %, thời gian lưu = 9,00 phút.

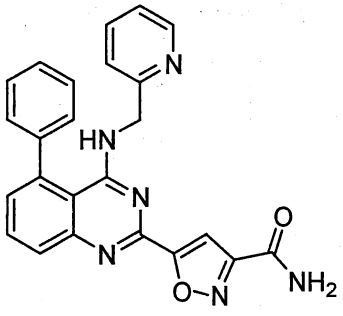
Bước 2. Ví dụ 223

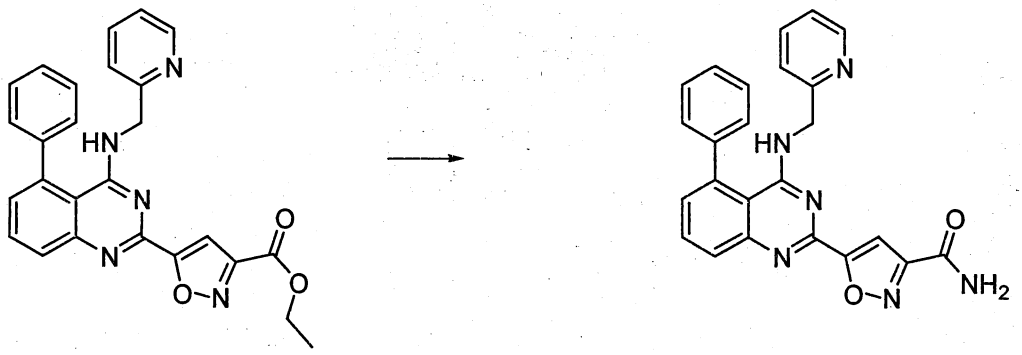


Dung dịch closulfonylisoxyanat (0,035 g, 0,25mmol) trong DCM (5 mL) được bổ sung t-BuOH (0,019 g, 0,25mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 10 phút và sau đó TEA (0,038 g, 0,37mmol) được bổ sung vào, tiếp đó là 5-phenyl-2-(piperiđin-4-yl)-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin (0,1 g, 0,3mmol) trong DCM. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy thêm 3 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và sau đó được chiết trong EtOAc. Các phần hữu cơ kết hợp chiết được làm khô và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn này được xử lý bằng HCl ete (4 ml, dung dịch 2 M). Dung dịch thu được được cô dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách tái kết tinh bằng cách sử dụng EtOAc để tạo ra hợp chất của Ví dụ 223 (0,038 g, 32 % hiệu suất). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,20 (s, 1H), 7,80-7,66 (m, 3H), 7,58-7,43 (m, 5H), 7,27 (d, 1H, J = 8,0Hz), 7,24-7,18 (m, 2H), 6,73 (br s, 2H),6,65 (t, 1H, J = 4,0 Hz), 4,58 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 3,55 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 2,81-2,64 (m, 3H), 2,10-2,04 (m, 2H), 2,00-1,86 (m, 2H). Phương pháp LCMS V: thời gian lưu 1,62 phút, [M+1] = 475; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 98,7 %, thời gian lưu = 6,26 phút.

Ví dụ 224

5-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)isoxazol-3-carboxamit



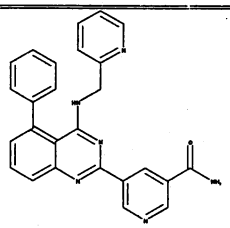
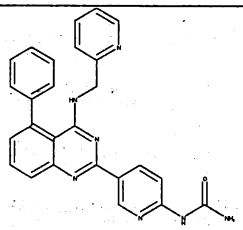
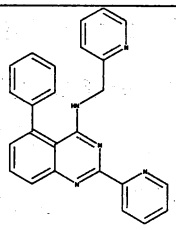
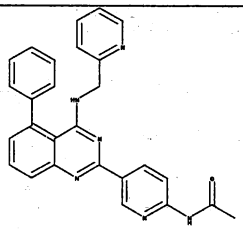
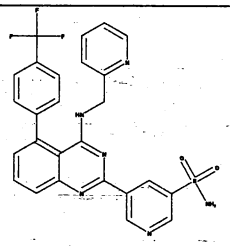
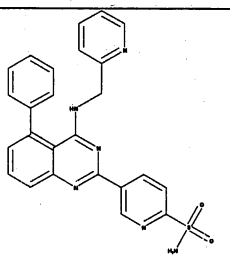


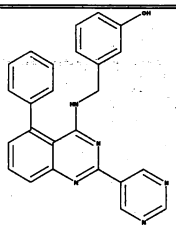
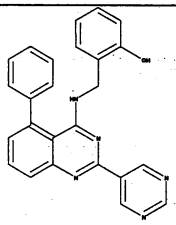
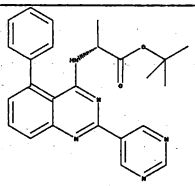
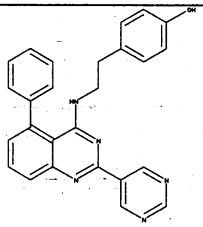
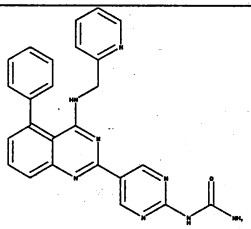
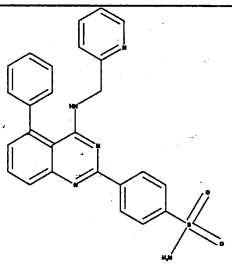
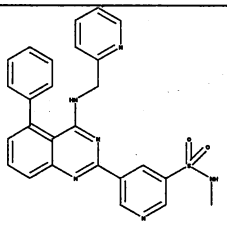
Dung dịch chứa etyl 5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)isoxazol-3-cacboxylat (từ Ví dụ 209, 0,075 g, 0,17mmol) trong NH_3 (2,0 M trong MeOH, 5 mL) được đun nóng ở nhiệt độ 60^0C trong bình hàn kín trong thời gian 16 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Khi ở nhiệt độ này, chất rắn tạo thành được lọc và được rửa bằng metanol được làm lạnh bằng nước đá để tạo ra hợp chất của Ví dụ 224 (31 mg, hiệu suất 44 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,29 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 2Hz), 7,87-7,95 (m, 3H), 7,73 (dt, 1H, J = 1,6, 8Hz), 7,45-7,64 (m, 5H), 7,37 (dt, 2H, J = 1,6, 6,8Hz, 2H), 7,25 (dd, 1H, J = 6,0, 7,2Hz), 4,70 (d, 2H, J = 4Hz). Phương pháp LCMS W: thời gian lưu 1,817 phút; [M+1] = 423,2; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 99,3 %, thời gian lưu = 7,31 phút.

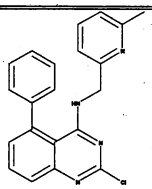
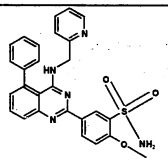
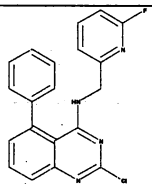
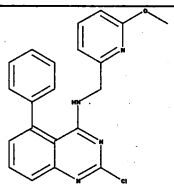
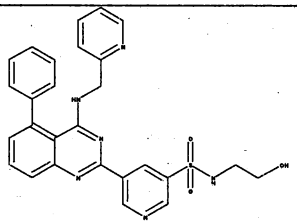
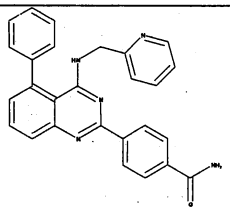
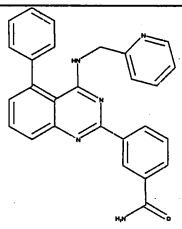
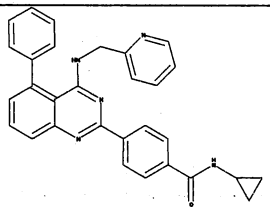
Các ví dụ 225-322

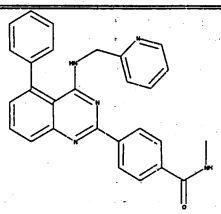
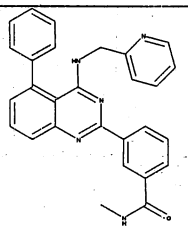
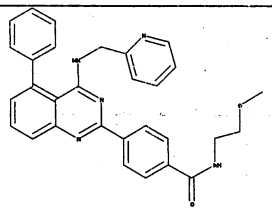
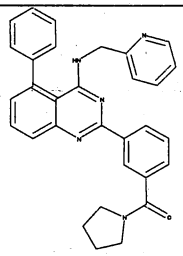
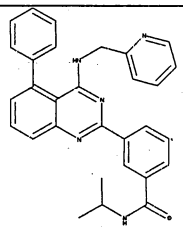
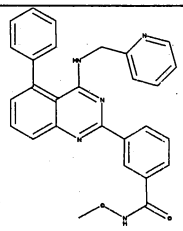
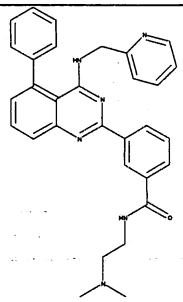
Các hợp chất của Ví dụ 225-322 được tổng hợp bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp đã được mô tả trên đây. Dữ liệu HPLC/MS đối với mỗi hợp chất được thu thập bằng cách sử dụng các phương pháp E-Z1 và trọng lượng phân tử được xác định bằng MS (ES) theo công thức m/z. Cả thời gian lưu và dữ liệu MS đối với các Ví dụ 225-322 được thể hiện trong bảng 1c, trong đó MW = trọng lượng phân tử.

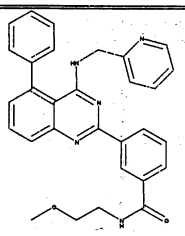
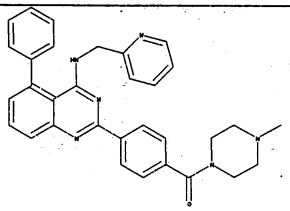
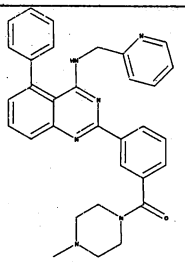
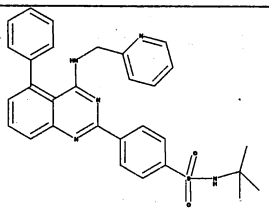
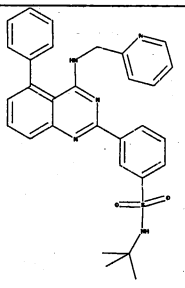
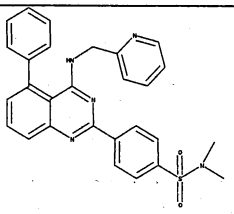
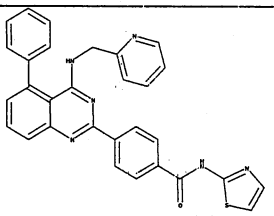
Bảng 1c

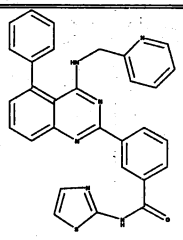
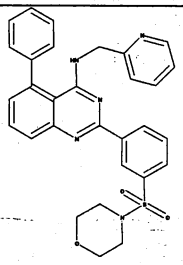
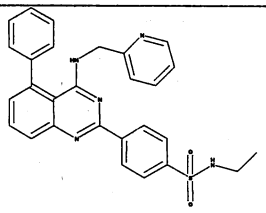
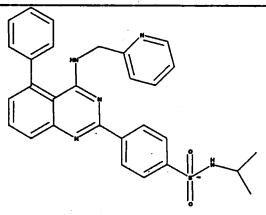
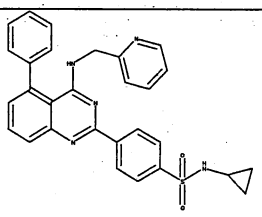
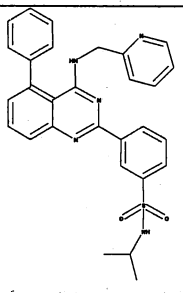
Ví dụ	Cấu trúc	MW	Dữ liệu LCMS	Phương pháp LCMS
225		432,477	[M+1] 433,0 Rt1,86 phút	E
226		447,491	[M+1] 448,0 Rt1,50 phút	O
227		389,452	[M+1] 390,0 Rt1,58 phút	O
228		446,503	[M+1] 447,0 Rt1,49 phút	O
229		536,528	[M+1] 537,0 Rt1,73 phút	O
230		468,53	[M+1] 469,0 Rt1,41 phút	O

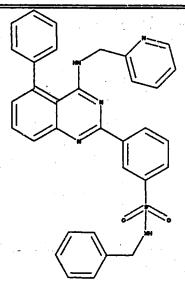
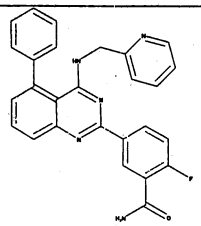
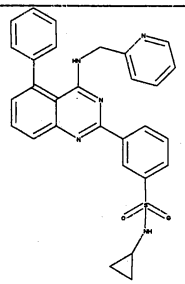
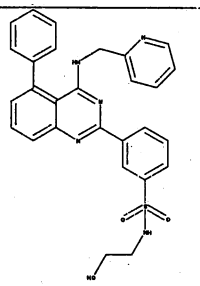
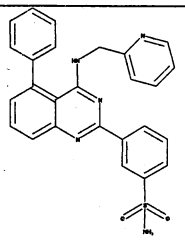
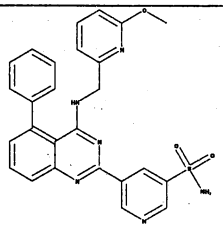
Ví dụ	Cấu trúc	MW	Dữ liệu LCMS	Phương pháp LCMS
231		405,451	[M+1] 406,2 Rt2,50 phút	Z1
232		405,451	[M+1] 406,2 Rt2,58 phút	Z1
233		427,498	[M+1] 428,2 Rt3,12 phút	Z1
234		419,478	[M+1] 420,2 Rt2,56 phút	Z1
235		448,479	[M+1] 449,2 Rt1,89 phút	Y
236		467,542	[M+1] 468,2 Rt1,98 phút	Y
237		482,557	[M+1] 483,2 Rt1,99 phút	Y

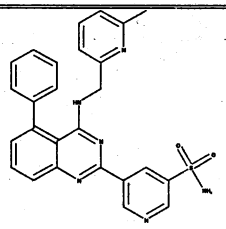
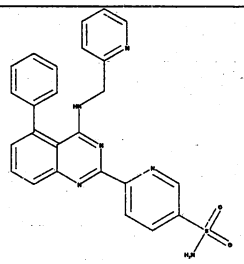
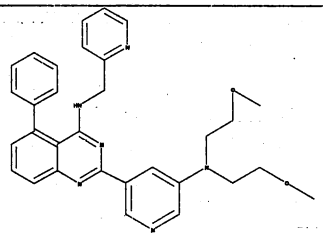
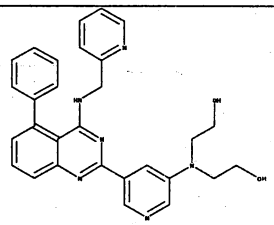
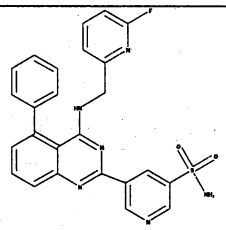
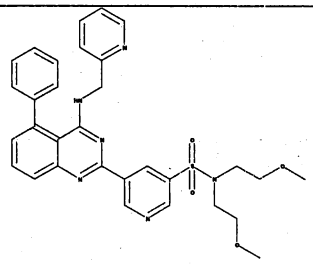
Ví dụ	Cấu trúc	MW	Dữ liệu LCMS	Phương pháp LCMS
238		360,839	[M+1] 361,20 Rt1,55 phút	T
239		497,568	[M+1] 498,2 Rt1,48 phút	T
240		364,803	[M+1] 365,2 Rt2,05 phút	T
241		376,839	[M+1] 377,2 Rt2,14 phút	T
242		512,583	[M+1] 513,2 Rt1,80 phút	Y
243		431,489	[M+1] 432,2 Rt2,40 phút	Z1
244		431,489	[M+1] 432,2 Rt2,40 phút	Z1
245		471,552	[M+1] 472,2 Rt2,68 phút	Z1

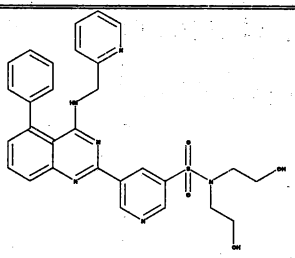
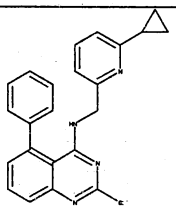
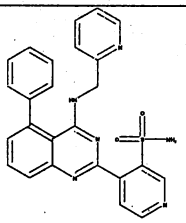
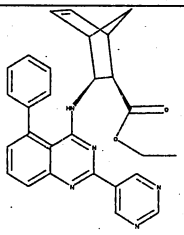
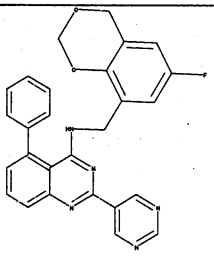
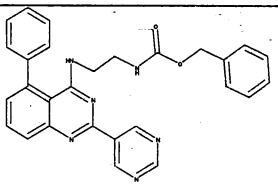
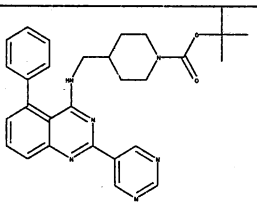
Ví dụ	Cấu trúc	MW	Dữ liệu LCMS	Phương pháp LCMS
246		445,515	[M+1] 446,2 Rt2,50 phút	Z1
247		445,515	[M+1] 446,2 Rt2,53 phút	Z1
248		489,568	[M+1] 490,2 Rt2,59 phút	Z1
249		485,579	[M+1] 486,2 Rt2,84 phút	Z1
250		473,568	[M+1] 474,2 Rt2,87 phút	Z1
251		461,515	[M+1] 462,2 Rt2,52 phút	Z1
252		502,609	[M+1] 503,2 Rt2,57 phút	Z1

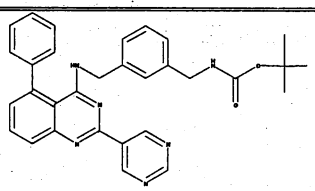
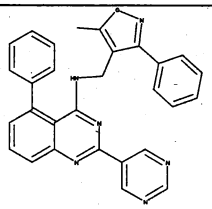
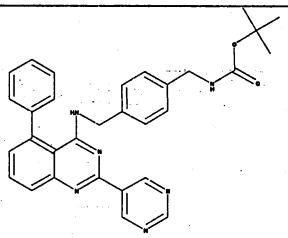
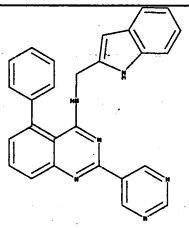
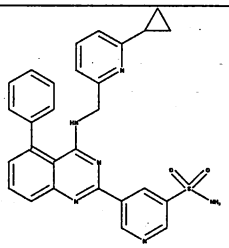
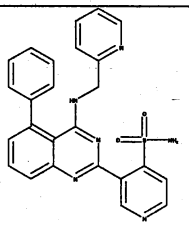
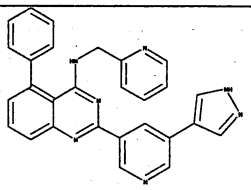
Ví dụ	Cấu trúc	MW	Dữ liệu LCMS	Phương pháp LCMS
253		489,568	[M+1] 490,2 Rt2,63 phút	Z1
254		514,62	[M+1] 515,2 Rt2,58 phút	Z1
255		514,62	[M+1] 515,2 Rt2,58 phút	Z1
256		523,649	[M+1] 524,2 Rt3,24 phút	Z1
257		523,649	[M+1] 524,2 Rt3,23 phút	Z1
258		495,595	[M+1] 496,2 Rt3,13 phút	Z1
259		514,6	[M+1] 515,2 Rt2,99 phút	Z1

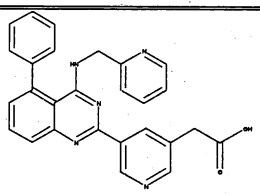
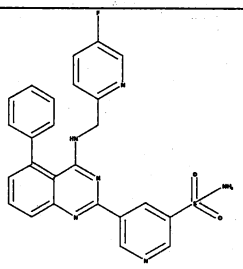
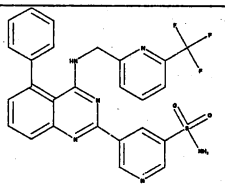
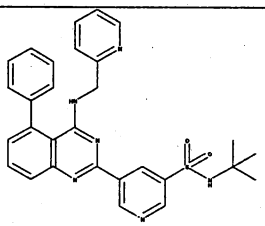
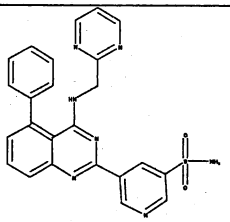
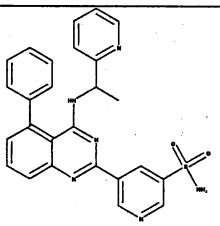
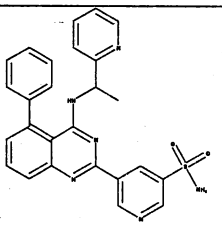
Ví dụ	Cấu trúc	MW	Dữ liệu LCMS	Phương pháp LCMS
260		514,6	[M+1] 515,2 Rt3,04 phút	Z1
261		537,632	[M+1] 538,2 Rt3,05 phút	Z1
262		495,595	[M+1] 496,2 Rt2,96 phút	Z1
263		509,622	[M+1] 510,2 Rt3,10 phút	Z1
264		507,606	[M+1] 508,2 Rt3,01 phút	Z1
265		509,622	[M+1] 510,2 Rt3,09 phút	Z1

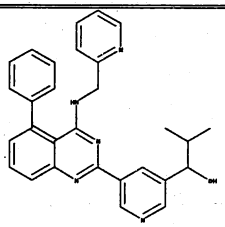
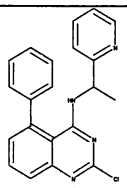
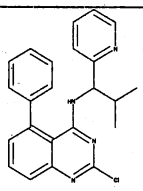
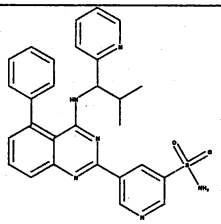
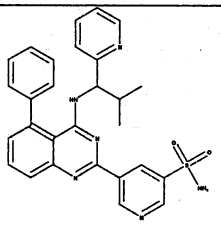
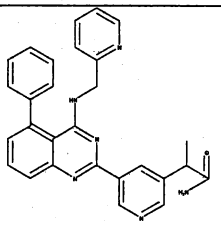
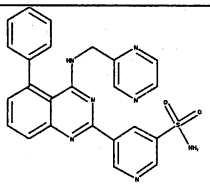
Ví dụ	Cấu trúc	MW	Dữ liệu LCMS	Phương pháp LCMS
266		557,665	[M+1] 558,2 Rt3,23 phút	Z1
267		449,479	[M+1] 450,2 Rt2,54 phút	Z1
268		507,606	[M+1] 508,2 Rt2,99 phút	Z1
269		511,595	[M+1] 512,2 Rt2,50 phút	Z1
270		467,542	[M+1] 468,2 Rt2,53 phút	Z1
271		498,556	[M+1] 499,2 Rt2,03 phút	W

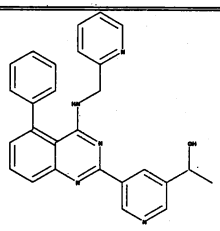
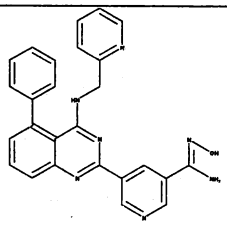
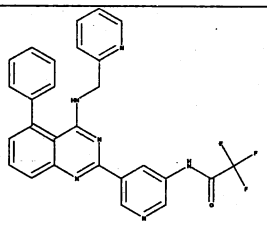
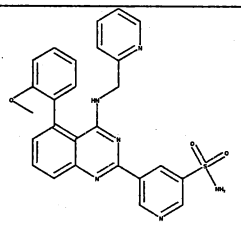
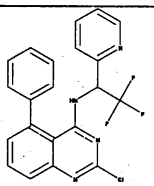
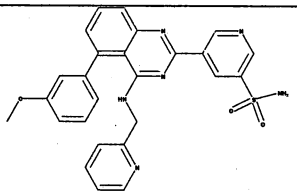
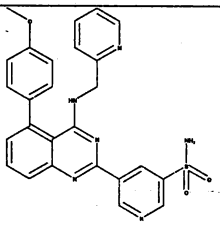
Ví dụ	Cấu trúc	MW	Dữ liệu LCMS	Phương pháp LCMS
272		482,557	[M+1] 483,2 Rt1,91 phút	W
273		468,53	[M+1] 469,2 Rt1,52 phút	T
274		520,625	[M+1] 521,2 Rt1,76 phút	T
275		492,572	[M+1] 493,4 Rt1,73 phút	Y
276		486,521	[M+1] 487,2 Rt1,95 phút	W
277		584,689	[M+1] 585,2 Rt1,83 phút	T

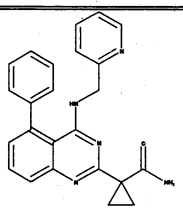
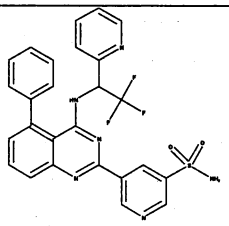
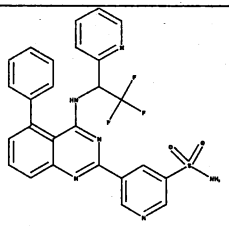
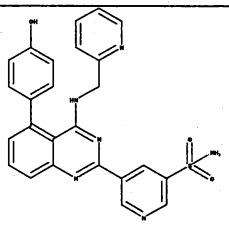
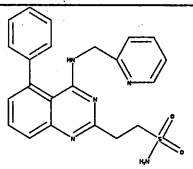
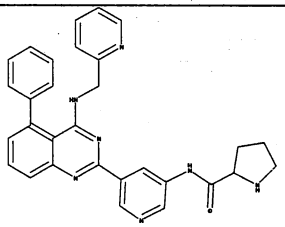
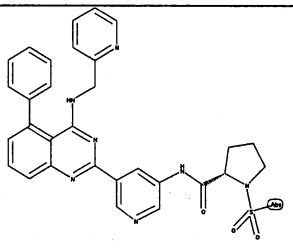
Ví dụ	Cấu trúc	MW	Dữ liệu LCMS	Phương pháp LCMS
278		556,635	[M+1] 557,2 Rt1,56 phút	T
279		386,877	[M+1] 387,2 Rt2,17 phút	Y
280		468,53	[M+1] 469,2 Rt1,84 phút	Y
281		463,53	[M+1] 464,2 Rt3,16 phút	Z1
282		465,478	[M+1] 466,2 Rt3,00 phút	Z1
283		476,529	[M+1] 477,2 Rt2,74 phút	Z1
284		496,603	[M+1] 497,2 Rt3,34 phút	Z1

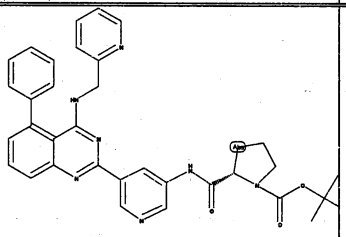
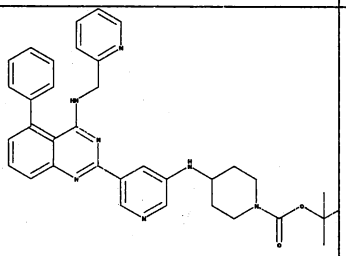
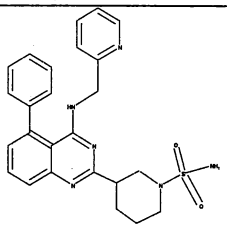
Ví dụ	Cấu trúc	MW	Dữ liệu LCMS	Phương pháp LCMS
285		518,609	[M+1] 519,2 Rt3,17 phút	Z1
286		470,525	[M+1] 471,2 Rt2,97 phút	Z1
287		518,609	[M+1] 519,2 Rt3,16 phút	Z1
288		428,488	[M+1] 429,2 Rt3,01 phút	Z1
289		508,594	[M+1] 509,2 Rt1,58 phút	T
290		468,53	[M+1] 469,2 Rt1,42 phút	T
291		455,513	[M+1] 456,2 Rt1,86 phút	Y

Ví dụ	Cấu trúc	MW	Dữ liệu LCMS	Phương pháp LCMS
292		447,488	[M+1] 448,2 Rt1,36 phút	W
293		486,521	[M-1] 485,0 Rt1,93 phút	Y
294		536,528	[M+1] 537,0 Rt1,96 phút	T
295		524,637	[M-1] 523,2 Rt2,10 phút	Y
296		469,518	[M+1] 470,2 Rt1,64 phút	T
297		482,557	[M+1] 483,2 Rt1,66 phút	T
298		482,557	[M+1] 483,2 Rt1,65 phút	T

Ví dụ	Cấu trúc	MW	Dữ liệu LCMS	Phương pháp LCMS
299		461,558	[M+1] 462,2 Rt1,78 phút	T
300		360,839	[M+1] 361,0 Rt1,87 phút	T
301		388,893	[M+1] 389,2 Rt1,98 phút	T
302		510,61	[M+1] 511,2 Rt1,79 phút	T
303		510,61	[M+1] 511,2 Rt1,79 phút	T
304		460,53	[M+1] 461,0 Rt1,78 phút	Y
305		469,518	[M+1] 470,0 Rt1,72 phút	W

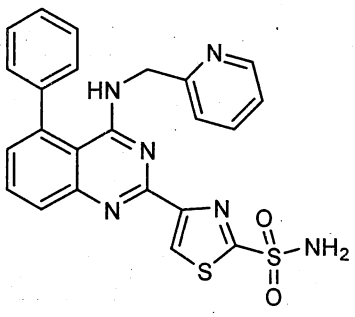
Ví dụ	Cấu trúc	MW	Dữ liệu LCMS	Phương pháp LCMS
306		433,504	[M+1] 434,2 Rt1,60 phút	V
307		447,491	[M+1] 447,9 Rt1,79 phút	Y
308		500,475	[M-1] 499,0 Rt1,75 phút	V
309		498,556	[M+1] 499,2 Rt1,83 phút	W
310		414,811	[M+1] 415,0 Rt2,16 phút	T
311		498,556	[M+1] 499,2 Rt1,87 phút	W
312		498,556	[M+1] 499,2 Rt1,64 phút	V

Ví dụ	Cấu trúc	MW	Dữ liệu LCMS	Phương pháp LCMS
313		395,456	[M+1] 396,2 Rt1,43 phút	T
314		536,528	[M+1] 537,2 Rt2,05 phút	T
315		536,528	[M+1] 537,2 Rt2,05 phút	T
316		484,53	[M+1] 485,2 Rt1,69 phút	Y
317		419,499	[M-1] 418,0 Rt1,73 phút	Y
318		501,582	[M+1] 502,2 Rt1,58 phút	V
319		579,672	[M+1] 580,2 Rt1,87 phút	W

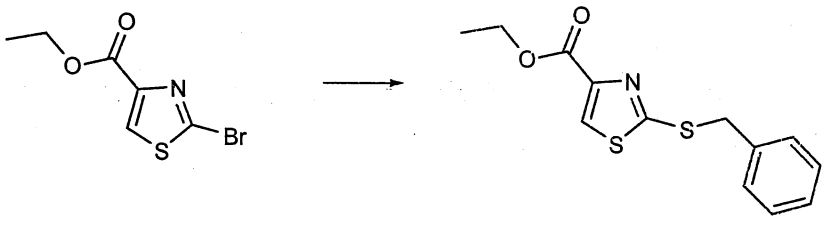
Ví dụ	Cấu trúc	MW	Dữ liệu LCMS	Phương pháp LCMS
320		601,697	[M-1] 600,2 Rt2,16 phút	W
321		587,714	[M+1] 588,2 Rt1,865 phút	V
322		474,578	[M+1] 475,2 Rt1,84 phút	W

Ví dụ 323

4-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)thiazol-2-sulfonamit

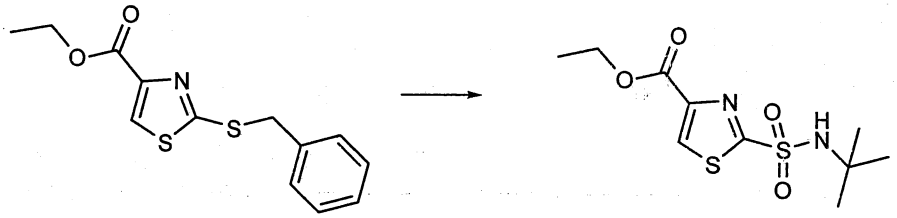


Bước 1. Điều chế etyl 2-(benzylthio)thiazol-4-cacboxylat



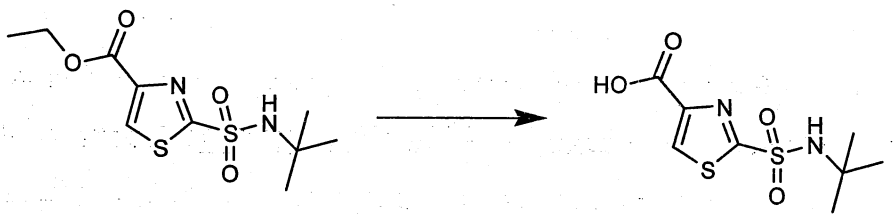
Dung dịch chứa etyl 2-bromthiazol-4-cacboxylat (2,0g, 8,40mmol) trong DMF (15 mL) được bổ sung K_2CO_3 (1,16 g, 8,40mmol), tiếp đó là benzyl mercaptan (1,07 g, 8,40mmol) trong DMF (5 mL) trong thêi gian 20 phút. Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết trong EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cô đặc thu được được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (10 % EtOAc trong hexan) để tạo ra etyl 2-(benzylthio)thiazol-4-cacboxylat (2,0 g, 87 % hiệu suất). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,42 (s, 1H); 7,47-45 (m, 2H); 7,36-7,28 (m, 3H); 4,52 (s, 2H); 4,31(q, 2H, J = 7,2Hz); 1,31 (t, 3H, J = 7,2Hz).

Bước 2. Điều chế etyl 2-(N-tert-butylsulfamoyl)thiazol-4-cacboxylat



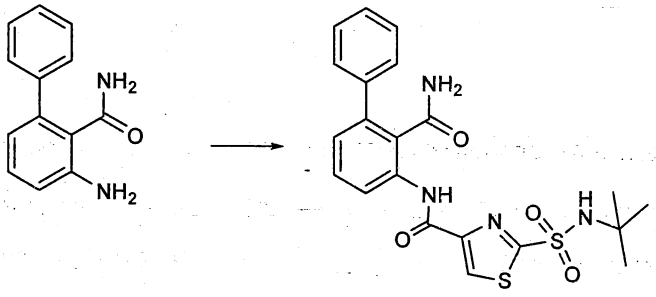
Dung dịch chứa etyl 2-(benzylthio)thiazol-4-cacboxylat (2,0 g, 7,10mmol) trong hỗn hợp CCl_4/H_2O (100/10 mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0-5^{0}C. Khí clo được sục vào dung dịch này trong thời gian 30 phút. Sau thời gian này, khí clo dư được làm bay hơi bằng cách sục dòng nitơ vào. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được pha loãng bằng điclometan và được rửa bằng nước muối. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô để tạo ra sulfonyl clorua thô. Sulfonyl clorua thô này được hoà tan trong THF (50mL), sau đó là bổ sung tert-butyl amin (10 mL) trong ống hàn kín. Các chất trong ống được đun nóng đến 60^{0}C trong thời gian 16 giờ. Khi kết thúc thời gian này, các chất dễ bay hơi được làm bay hơi. Cặn thu được được rửa bằng nước và được chiết trong EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô để tạo ra etyl 2-(N-tert-butylsulfamoyl)thiazol-4-cacboxylat (1,8g, 90% hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,78 (s, 1H); 8,0 (br s, 1H); 4,34 (q, 2H, J = 7,2Hz); 1,31 (t, 3H, J = 7,2Hz); 1,18 (s, 9H).

Bước 3. Điều chế etyl 2-(N-tert-butylsulfamoyl)thiazol-4-cacboxylat



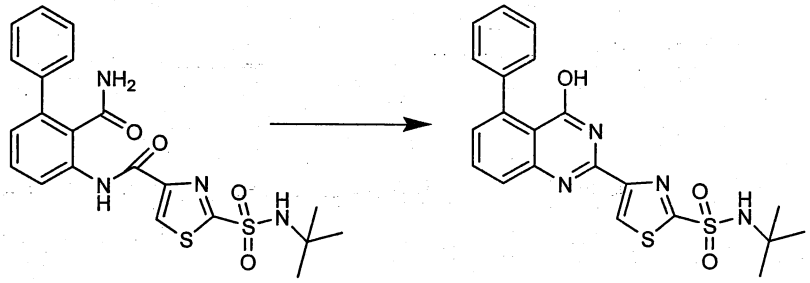
Dung dịch chứa etyl 2-(N-tert-butylsulfamoyl)thiazol-4-cacboxylat (1,8g, 6,1mmol) trong 50mL THF-EtOH (1:1) được bổ sung LiOH (.07g, 18,3mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 4 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được trung hòa bằng dung dịch HCl (1,0 M, trong nước), được pha loãng bằng nước và sau đó được chiết trong EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô để tạo ra etyl 2-(N-tert-butylsulfamoyl)thiazol-4-cacboxylat (1,6g, hiệu suất 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phương pháp LCMS V: thời gian lưu 0,93 phút; [M+1] = 263,0.

Bước 4. Điều chế 2-(N-tert-butylsulfamoyl)-N-(2-carbamoylbiphenyl-3-yl)thiazol-4-carboxamit



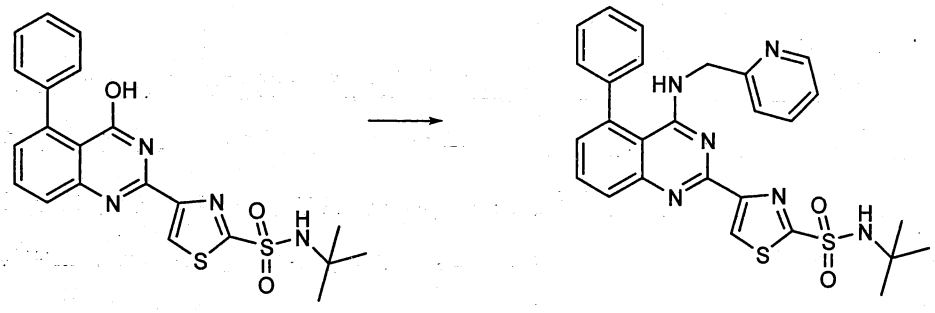
Dung dịch chứa axit 2-(N-tert-butylsulfamoyl)thiazol-4-carboxylic (0,56 g, 2,1mmol) trong DCM (50 mL) được bổ sung HATU (1,41 g, 2,8mmol) và DIPEA (1,04 ml, 5,6mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó 3-aminobiphenyl-2-carboxamit (từ Ví dụ 218, 0,3 g, 1,4mmol) được bổ sung vào. Dung dịch thu được được khuấy thêm 16 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng nước, được làm khô, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (30% EtOAc trong hexan) để tạo ra 2-(N-tert-butylsulfamoyl)-N-(2-carbamoylbiphenyl-3-yl)thiazol-4-carboxamit (0,11g, hiệu suất 17%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phương pháp LCMS V: thời gian lưu 1,85 phút; [M+1] = 459,2.

Bước 5. Điều chế (N-tert-butyl-4-(4-hyđroxy-5-phenylquinazolin-2-yl)thiazol-2-sulfonamit



Dung dịch chứa 2-(N-tert-butylsulfamoyl)-N-(2-carbamoylbiphenyl-3-yl)thiazol-4-carboxamit (0,11 g, 0,24mmol) trong metanol (10 mL) được bổ sung NaOMe (0,25 ml, 25 % trong MeOH, 1,2mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được cô, được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (40 % EtOAc trong hexan) để tạo ra (N-tert-butyl-4-(4-hyđroxy-5-phenylquinazolin-2-yl)thiazol-2-sulfonamit (0,10 g, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phương pháp LCMS V: thời gian lưu 2,01 phút; [M+1] = 441,2.

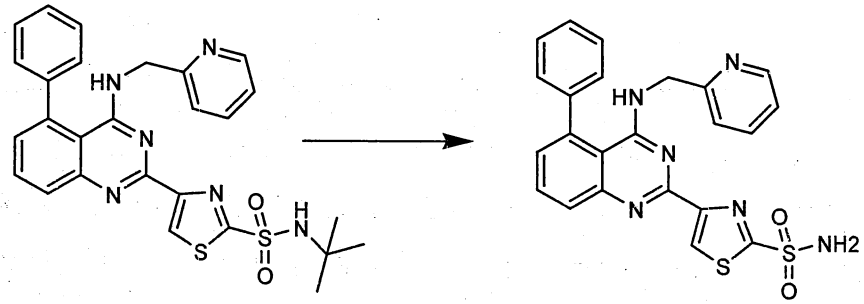
Bước 6. Điều chế 5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)-2-(2,2,5-trimetyl-1,3-đioxan-5-yl)quinazolin-4-amin



Dung dịch chứa 5-phenyl-2-(2,2,5-trimetyl-1,3-đioxan-5-yl)quinazolin-4(3H)-on (0,22 g, 0,62mmol) trong MeCN (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung DBU (0,24 g, 1,57mmol) và BOP chất phản ứng (0,36 g, 0,81mmol). Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút. Aminometylpyriđin (0,11 ml, 1,13mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được

được khuấy thêm 16 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được cô và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (2 % MeOH trong DCM) để tạo ra 5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)-2-(2,2,5-trimetyl-1,3-đioxan-5-yl)quinazolin-4-amin (0,18 g, hiệu suất 68 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phương pháp LCMS V: thời gian lưu 2,21 phút, [M+1] = 531,2.

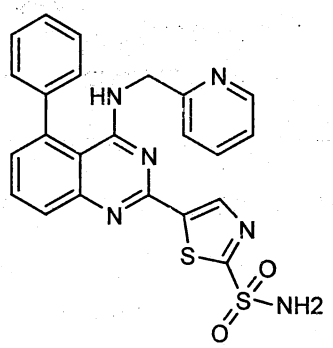
Bước 7. Ví dụ 323



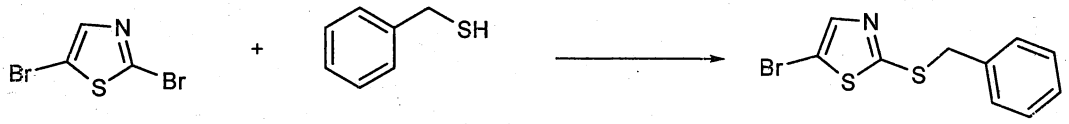
Dung dịch chứa N-tert-butyl-4-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)thiazol-2-sulfonamit (0,05 g 0,10mmol) trong TFA (10 mL) được đun nóng ở nhiệt độ 50 °C trong thời gian 8 giờ. Sau thời gian này, TFA được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn này được bazơ hóa bằng cách bổ sung dung dịch natri bicacbonat 10% và sau đó được chiết trong DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng cách tái kết tinh sử dụng hỗn hợp DCM/hexan để tạo ra hợp chất của Ví dụ 323 (30 mg, hiệu suất 78 %) dưới dạng chất rắn màu vàng pha nâu nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 8,80 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,19 (br s, 1H); 7,90-7,80 (m, 2h); 7,65 (dt, 1H, J = 1,6, 6,8Hz); 7,60-7,48 (m, 5H); 7,32-7,20 (m, 3H); 6,78 (t, 1H, J = 4Hz); 4,71 (d, 2H, J = 4Hz). Phương pháp LCMS R: thời gian lưu 1,65 phút, [M+1] = 472,8; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 95,8 %, thời gian lưu = 12,5 phút.

Ví dụ 324

5-(5-Phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)thiazol-2-sulfonamit

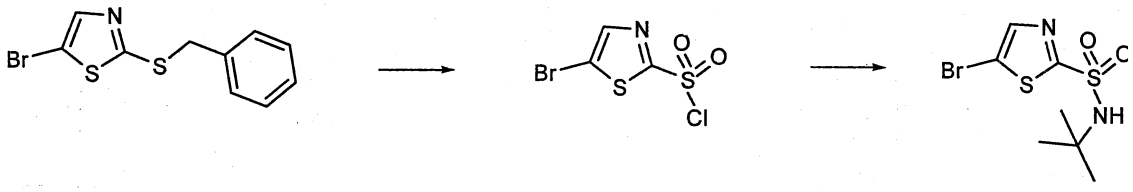


Bước 1. Điều chế 2-(benzylthio)-5-bromthiazol



Dung dịch chứa 2,5-đibromthiazol (2,0 g, 8,23mmol) trong DMF (15 mL) được bổ sung K_2CO_3 (1,16 g, 8,40mmol), tiếp đó là benzyl mercaptan (1,07 g, 8,40mmol) trong DMF (10 mL) trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong qua đêm. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết trong EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Thu được sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (0,2 % EtOAc trong hexan) để tạo ra 2-(benzylthio)-5-bromthiazol (2,3 g, hiệu suất 97,5%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 7,56 (s, 1H); 7,25-7,36 (m, 5H); 4,39 (s, 2H). ^{1}H Phương pháp LCMS V: Thời gian lưu 2,319 phút, [M+1] = 286.

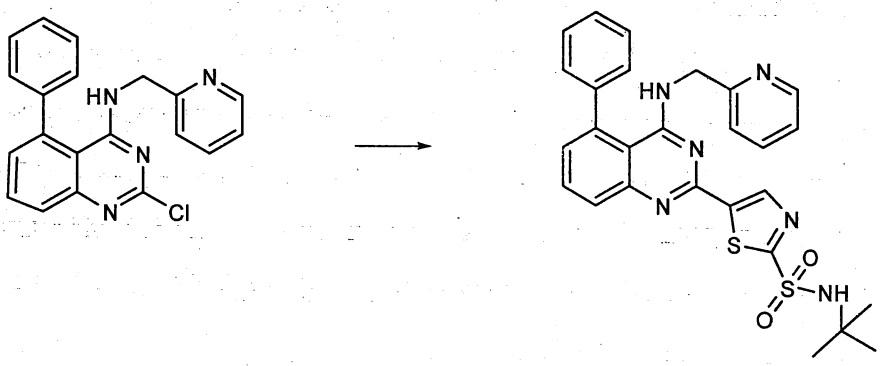
Bước 2. Điều chế 5-brom-N-tert-butylthiazol-2-sulfonamit



Dung dịch chứa 2-(benzylthio)-5-bromthiazol (2,3g 8,00mmol) được hoà tan trong hỗn hợp CCl_4/H_2O (100/10 mL) và sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ 0-5°C. Khí clo được sục qua hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 30 phút. Sau thời gian

này, khí clo dư được làm bay hơi bằng cách sục dòng nitơ vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng điclometan và được rửa bằng nước muối. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô để tạo ra hợp chất sulfonyl clorua thô. Hợp chất sulfonyl clorua thô này được hoà tan trong THF (50mL) và sau đó tert-butyl amin (10 mL) được bổ sung trong ống hàn kín. Các chất trong ống được đun nóng đến 60 °C trong thời gian 16 giờ. Sau thời gian này, các chất dễ bay hơi được làm bay hơi và được rửa bằng nước và được chiết trong EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (10% EtOAc/hexan) để tạo ra 5-brom-N-tert-butylthiazol-2-sulfonamit (1,0 g, 41,5 %sản lượng) dưới dạng chất rắn màu trắng. NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 8,41 (s, 1H); 8,17 (s, 1H); 1,25 (s, 9H). Phương pháp LCMS V: Thời gian lưu 1,861min, [M-1] = 297.

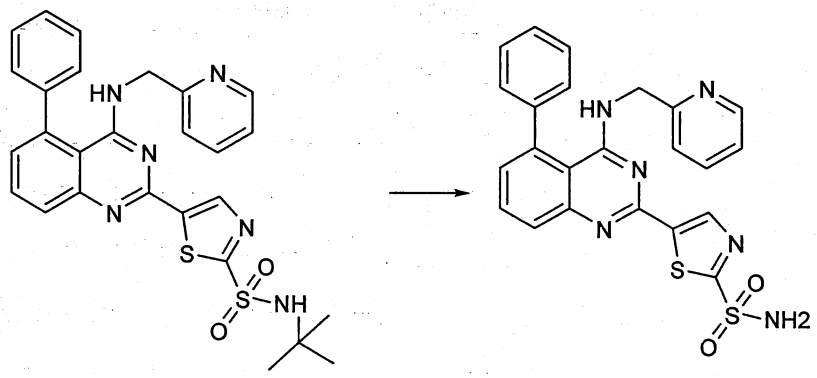
Bước 3. Điều chế N-tert-butyl-5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)thiazol-2-sulfonamit



Huyền phù có khuấy chứa 5-brom-N-tert-butylthiazol-2-sulfonamit (0,50 g, 1,67mmol) trong 1,4-đioxan (10 mL) được bổ sung lithi clorua (0,210 g, 5,03mmol), tiếp đó là hexametylđitin (0,820 g, 2,50mmol). Sau khi loại khí bằng nitơ, $Pd(TPP)_4$ (0,19 g, 0,16mmol) được bổ sung vào. Huyền phù thu được được khuấy trong thời gian qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. 2-clo-5-phenyl-N-(pyriđin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin(0,46 g, 1,33mmol) được hoà tan trong 1,4-đioxan(3 mL) và sau đó được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ 90 °C trong thời gian 24 giờ. Sau thời gian này, dung môi được làm bay hơi, nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng cách tái kết tinh với etyl axetat và còn được tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp H) để tạo ra N-tert-butyl-5-(5-phenyl-4-

(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)thiazol-2-sulfonamit (32 mg, 4,2 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. Phương pháp LCMS V: Rt 2,47 phút; [M+1] = 531,2; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 97,3%, thời gian lưu = 10,89min.

Bước 4. Ví dụ 324



Dung dịch chứa N-tert-butyl-5-(5-phenyl-4-(pyriđin-2-ylmetylamino)quinazolin-2-yl)thiazol-2-sulfonamit (0,03 g 0,05mmol) trong TFA (5 ml) được đun nóng ở nhiệt độ 80 °C trong thời gian 8 giờ. Sau thời gian này, TFA được làm bay hơi. Hỗn hợp phản ứng này được bazơ hóa bằng dung dịch natri bicacbonat 10 % và sau đó được chiết trong DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô để tạo ra cặn. Cặn này được tinh chế bằng cách tái kết tinh với DCM/hexan để tạo ra hợp chất của Ví dụ 324 (23 mg, hiệu suất 86%) dưới dạng chất rắn màu vàng pha nâu nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 8,68 (s, 1H); 8,21 (s, 1H); 8,19 (br s, 1H); 7,83-7,80 (m, 2h); 7,62 (dt, 1H, J = 1,6, 6,8Hz); 7,61-7,49 (m, 5H); 7,32-7,28 (m, 2H); 7,23-7,20 (m, 1H); 6,94 (t, 1H, J = 4Hz); 4,68 (d, 2H, J = 4Hz). Phương pháp LCMS T: Rt 1,63 phút; [M+1] = 475,0; HPLC Phương pháp A1: độ tinh khiết 99,0 %, thời gian lưu = 8,05 phút.

Cần lưu ý rằng các ví dụ trên, trong khi minh họa sáng chế, là không theo trình tự tuần tự và có thể bỏ qua một số số ví dụ.

Tính hữu ích

Nói chung, các hợp chất theo sáng chế, như các hợp chất cụ thể đã bộc lộ trong các ví dụ trên, có tác dụng ức chế phân họ K_v1 của các kênh K^+ đóng mở theo điện áp (ví dụ, bằng cách biểu hiện theo % các trị số ức chế ≥ 29%, tốt hơn là ≥ 30%, tốt

hơn nữa là ≥ 40%, thậm chí tốt hơn nữa là ≥ 50%, ở nồng độ 0,3 micromol trong thử nghiệm như các trị số được nêu dưới đây). Vì có hoạt tính làm chất ức chế phân họ K_v1 của kênh K^+ đóng mở theo điện áp các, nên các hợp chất theo sáng chế được kỳ vọng là có thể được sử dụng để điều trị người bệnh liên quan đến phân họ K_v1 của các kênh K^+ đóng mở theo điện áp.

Thử nghiệm để xác định độ hoạt tính của hợp chất làm chất ức chế I_{Kur} là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và đã được mô tả trong các tài liệu như J. Gen. Physiol., 101(4):513-543 (Apr. 1993), và Br. J. Pharmacol., 115(2):267-274 (May 1995).

Thử nghiệm để xác định độ hoạt tính của hợp chất làm chất ức chế của các thành phần khác của phân họ K_v1 cũng đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, mức độ ức chế $K_v1.1$, Kv1.2 và $K_v1.3$ có thể được đo bằng cách sử dụng các phương pháp đã được mô tả trong Grissmer, S. et al., Mol. Pharmacol., 45(6):1227-1234 (Jun. 1994); mức độ ức chế Kv1.4 có thể được đo bằng cách sử dụng các phương pháp đã được mô tả trong Petersen, K.R. et al., Pflugers Arch., 437(3):381-392 (Feb. 1999); mức độ ức chế Kv1.6 có thể được đo bằng cách sử dụng các phương pháp đã được mô tả trong Bowlby, M.R. et al., J. Neurophysiol. 73(6):2221-2229 (Jun. 1995); và mức độ ức chế Kv1.7 có thể được đo bằng cách sử dụng các phương pháp đã được mô tả trong Kalman, K. et al., J. Biol. Chem., 273(10):5851-5857 (Mar. 6, 1998).

Các hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm trong một trong số các thử nghiệm được mô tả ngay trên đây và thu được các kết quả được thể hiện trong Bảng 2 dưới đây.

Bảng 2

Ví dụ	Kv 1.5 (Mức độ ức chế (%) ở 0,3 uM)
7	95,7
22	60,4
29	65,3
31	98,2
32	53,1
38	61,3
40	59,8

Ví dụ	Kv 1.5 (Mức độ ức chế (%) ở 0,3 uM)
42	96,4
46	98,7
50	96,1
97	98,7
105	98,7
107	50,3
108	98,1
110	51,8
111	61,5
130	96,2
134	98,4
137	55,6

Bảng 3 dưới đây thể hiện dữ liệu đối với các hợp chất đã biết (Xem Sáng chế Mỹ số 7,713,983). Đã cho rằng dữ liệu này chứng minh rằng các hợp chất theo sáng chế có khả năng ngoài mong đợi trong việc làm tăng đáng kể mức độ ức chế phân họ K_v1 của các kênh K^+ đóng mở theo điện áp.

Bảng 3

Hợp chất	Kv 1.5 (Mức độ ức chế (%) ở 0,3 uM)	Các bản sao
Ví dụ 578 U.S. 7,713,983	20,5 ± 2,3	2
Ví dụ 580 U.S. 7,713,983	5,3 ± 5,1	2
Ví dụ 68 U.S. 7,713,983	8,5 ± 6,9	2
Ví dụ 82 U.S. 7,713,983	5,6 ± 3,8	2

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế, như các hợp chất cụ thể đã được mô tả trong các ví dụ trên, được đánh giá về hiệu lực của chúng làm chất ức chế hoạt tính thụ thể kinaza. Các hợp chất được thử nghiệm trong thử nghiệm được nêu dưới đây để ức chế hoạt tính kinaza và các kết quả được thể hiện trong Bảng 4. Dựa vào các kết quả này, đã cho rằng các hợp chất theo sáng chế, như các hợp chất cụ thể đã được mô tả trong các ví dụ trên, là không có tác dụng trong việc ức chế hoạt tính thụ thể kinaza và do đó không có tác dụng làm chất ức chế hoặc chất điều biến hoạt tính thụ thể kinaza.

Thử nghiệm kinaza Caliper

Các phân tích được thực hiện trong đĩa có 384 lỗ đáy hình chữ U. Thể tích thử nghiệm cuối là 30 µl được điều chế bằng các phần bổ sung 15 µl của enzym và cơ chất (peptit phát huỳnh quang và ATP) và các hợp chất thử nghiệm trong dung dịch đệm thử nghiệm (20 mM HEPES pH 7,4, 10 mM $MgCl_2$, 0,015% Brij35 và 4 mM DTT). Phản ứng được bắt đầu bằng cách kết hợp protein kinaza đã được tinh chế với các cơ chất và các hợp chất thử nghiệm. Hỗn hợp phản ứng được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 60 phút và được kết thúc bằng cách bổ sung 30 µl EDTA 35 mM vào mỗi mẫu. Hỗn hợp phản ứng này được phân tích trên thiết bị Caliper LABCHIP® 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) bằng cách phân tách điện di đối với cơ chất phát huỳnh quang và sản phẩm phosphoryl hoá. Dữ liệu ức chế được tính toán bằng cách so sánh với các phản ứng đối chứng không có enzym đối với mức độ ức chế 100% và các phản ứng chỉ có chất dẫn thuốc đối với mức độ ức chế 0%. ATP được sử dụng với nồng độ cuối tương đương với Km và nồng độ cơ chất peptit là 1,5 µM. Các đường cong đáp ứng liều lượng được tạo ra để xác định nồng độ cần thiết để ức chế 50% hoạt tính kinaza (IC_{50}). Các hợp chất được hoà tan ở nồng độ 10 mM trong đimetylsulfoxit (DMSO) và được đánh giá ở 11 nồng độ. Các trị số IC_{50} thu được bằng cách phân tích thoái biến không tuyến tính.

Bảng 4

Ví dụ	LLE Flt3 (IC50, uM)	LLE GSK3B (IC50, uM)	LLE IGF1R (IC50, uM)	LLE IKKE (IC50, uM)	LLE IRAK-4 (IC50, uM)	LLE IRAK1 (IC50, uM)	LLE mAurA (IC50, uM)	LLE PIM1 (IC50, uM)	LLE_ABL1 (%INH, 50uM)	LLE_AURORA-B (IC50, uM)
1	—	50,00	—	50,00	50,00	50,00	—	—	—	50,00
7	—	50,00	—	—	50,00	—	—	—	—	—
19	10,11	5,15	17,58	50,00	18,69	—	39,84	33,81	32,37	—

Ví dụ	LLE_BMX (IC50, uM)	LLE_BTK (IC50, uM)	LLE_CDK2E (IC50, uM)	LLE_CDK5 (IC50, uM)	LLE_CDK5/p25 (IC50, uM)	LLE_CK1A1 (IC50, uM)	LLE_CK2A1(IC50, uM)	LLE_CK2A2 (IC50, uM)	LLE_IGF1R (IC50, uM)	LLE_IRAK1 (IC50, uM)
1	50,00	50,00	50,00	—	—	—	—	—	—	50,00
7	50,00	50,00	50,00	—	—	—	—	50,00	—	—
19	—	19,17	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	25,52	17,58	—

Ví dụ	LLE_ITK (IC50, uM)	LLE_JAK1 (IC50, uM)	LLE_JAK2 (IC50, uM)	LLE_JAK3 (IC50, uM)	LLE_Lck (IC50, uM)	LLE_LYNA (IC50, uM)	LLE_mAurA (IC50, uM)	LLE_PIM1 (IC50, uM)	LLE_PLK1 (IC50, uM)	LLE_SRC (IC50, nM)
1	50,00	—	23,87	50,00	50,00	50,00	—	—	—	—
7	50,00	—	50,00	50,00	50,00	50,00	—	—	—	—
19	—	50,00	17,79	23,84	—	—	39,84	33,81	50,00	50,00

Ví dụ	LLE_TAK1 (IC50, uM)	LLE_TBK1 (IC50, uM)	LLE_TEC (IC50, uM)	LLE_TPL2 CAL (IC50, uM)	LLE_TXK (IC50, uM)	LLE_TYK2_887 (IC50, uM)
1	50,00	50,00	50,00	—	50,00	50,00
7	—	—	50,00	—	—	50,00
19	—	—	—	11,90	—	50,00

Từ những điều nên trên, đã cho rằng các hợp chất theo sáng chế có các ưu điểm ngoài mong đợi so với các hợp chất đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Đã cho rằng các hợp chất theo sáng chế thể hiện sự kết hợp của hoạt tính ức chế phân họ K_v1 và ít có khả năng chống lại kinaza hoặc kênh ion Na+. Ngoài ra, đã cho rằng Ví dụ 7 đã chứng minh được sự kết hợp mong muốn của hoạt tính ức chế phân họ K_v1 và các đặc tính dược lý bao gồm mức độ thấp đáng ngạc nghiên của các gốc thâm nhập vào não sự kết hợp với các bằng chứng của hiệu quả cao và các tiêu chuẩn an toàn cải thiện, ví dụ, độ chọn lọc kênh ion cải thiện như được xác định bằng các nghiên cứu kênh ion hERG và Na+.

Các hợp chất theo sáng chế ức chế phân họ K_v1 của các kênh K^+ đóng mở theo điện áp, và có tác dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn khác nhau: chứng loạn nhịp tim, bao gồm chứng loạn nhịp tim tâm thất, chứng loạn nhịp tim tâm nhĩ, chứng cuồng nhĩ, chứng rung nhĩ, các biến chứng của bệnh thiếu máu cục bộ tim, và được sử dụng làm các chất kiểm soát nhịp tim; chứng đau thắt ngực bao gồm làm giảm nhẹ các triệu chứng Prinzmetal, các triệu chứng co thắt mạch và các triệu chứng khác; các rối loạn dạ dày-ruột bao gồm viêm thực quản trào ngược, chứng loạn tiêu hóa chức năng, các rối loạn liên quan đến nhu động (bao gồm chứng táo bón và tiêu chảy), và hội chứng kích ứng ruột; các rối loạn cơ trơn mạch và nội tạng bao gồm bệnh hen, bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính, hội chứng suy hô hấp ở người lớn, bệnh mạch ngoại vi (bao gồm chứng khập khễnh cách hồi), bệnh thiểu năng mạch, bệnh liệt dương, bệnh co thắt mạch não và mạch vành và bệnh Raynaud; bệnh viêm và bệnh miễn dịch bao gồm bệnh viêm ruột, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, thải loại mảnh ghép, bệnh hen, bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính, bệnh xơ nang và vữa xơ động mạch; các rối loạn tăng sinh tế bào bao gồm bệnh tái phát hẹp và bệnh ung thư (bao gồm bệnh bạch cầu); các rối loạn hệ thính giác; các rối loạn hệ thị giác bao gồm chứng thoái hoá điểm vàng và bệnh đục thủy tinh thể; bệnh đái tháo đường bao gồm bệnh võng mạc liên quan tới bệnh đái tháo đường, bệnh thận liên quan tới bệnh đái tháo đường và bệnh thần kinh liên quan tới bệnh đái tháo đường; bệnh liên quan đến cơ bao gồm bệnh tăng trương lực cơ và teo cơ; bệnh thần kinh ngoại biên; các rối loạn nhận thức; chứng đau nửa đầu; bệnh mất trí nhớ bao gồm bệnh Alzheimer và bệnh sa sút trí tuệ; các rối loạn chức năng vận

động do CNS bao gồm bệnh Parkinson, và chứng mất điều hòa vận động; bệnh động kinh; và các rối loạn qua trung gian kênh ion khác.

Các hợp chất theo sáng chế là chất ức chế của phân họ K_v1 của các kênh K^+ đóng mở theo điện áp là hữu ích trong điều trị nhiều rối loạn kể cả kháng lại khi cấy ghép các cơ quan hoặc mô, các bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ khi ghép tủy xương, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh luput ban đỏ hệ thống, bệnh viêm tuyến giáp hashimoto, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh nhược cơ năng, bệnh đái tháo đường typ I, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh đái tháo đường khởi phát ở người còn trẻ hoặc mới khởi phát, bệnh viêm màng bồ đào sau, viêm não tủy dị ứng, bệnh viêm thận tiểu cầu, các bệnh nhiễu khuẩn do vi sinh vật, bệnh viêm và bệnh tăng sinh ở da, bệnh vảy nến, bệnh viêm da dị ứng, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh viêm da nấm eczema, bệnh viêm da do tăng tiết bã nhờn, bệnh liken phẳng, bệnh pemphigut, bệnh pemphigut bọng nước, bệnh bong biểu bì bọng nước, bệnh mày đay, bệnh phù mạch, bệnh viêm mạch, ban đỏ, tăng tế bào ưa eosin ở da, bệnh luput ban đỏ, bệnh trứng cá, chứng rụng tóc từng vùng, bệnh viêm giác kết mạc, bệnh viêm kết mạc mùa đông, bệnh viêm màng bồ đào liên quan đến bệnh Behcet, bệnh viêm giác mạc, viêm giác mạc do ecpet, bệnh giác mạc hình nón, loạn dưỡng biểu mô giác mạc, sẹo giác mạc, bệnh pemphigut ở mắt, bệnh viêm loét củng mạc Mooren, bệnh mắt Graves, hội chứng Vogt-Koyanagi-Harada, bệnh sacoit, chứng dị ứng phấn hoa, bệnh tắc nghẽn đường hô hấp chữa được, bệnh hen khí quản, bệnh hen dị ứng, bệnh hen cơ địa, bệnh hen do tác động bên ngoài, bệnh hen do bụi, bệnh hen mãn tính hoặc lâu năm, bệnh hen muộn và chứng tăng đáp ứng đường hô hấp, viêm phế quản, chứng loét dạ dày, tổn thương mạch do bệnh thiếu máu cục bộ và chứng huyết khối, bệnh thiếu máu cục bộ ở ruột, bệnh viêm ruột, viêm ruột non-kết hoại tử, tổn thương ruột liên quan đến bỏng nhiệt và các bệnh qua trung gian leukotrien B4, bệnh Coeliaz, bệnh viêm ruột thẳng, viêm dạ dày ruột ưa eosin, u dưỡng bào, bệnh Crohn, viêm loét ruột kết mạn, chứng đau nửa đầu, viêm mũi, bệnh nấm eczema, bệnh viêm thận kẽ, hội chứng Good-pasture, hội chứng thẩm tích máu ure huyết, bệnh thận liên quan đến bệnh đái tháo đường, viêm đa cơ, hội chứng Guillain-Barre, bệnh Meniere, viêm đa thần kinh, viêm đa dây thần kinh, viêm đơn dây thần kinh, bệnh rễ thần kinh, bệnh cường giáp, bệnh Basedow, chứng bất sản hồng cầu đơn thuần, bệnh thiếu máu bất sản, bệnh thiếu máu giảm sản, chứng ban

xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, bệnh thiếu máu tan máu tự miễn, bệnh mất bạch cầu hạt, bệnh bệnh thiếu máu nguy hại, bệnh thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, chứng không tạo hồng cầu, chứng loãng xương, bệnh sacoit, xơ phổi, viêm phổi kẽ tự phát, bệnh viêm da cơ, bệnh bạch biến thông thường, bệnh vẩy cá thông thường, chứng nhạy cảm dị ứng với ánh sáng, u bạch huyết tế bào T ở da, bệnh xơ cứng động mạch, vữa xơ động mạch, hội chứng viêm động mạch chủ, viêm đa động mạch sần, chứng thoái hóa cơ, bệnh cứng da, u hạt Wegener, hội chứng Sjogren, chứng phát phì, viêm mạc ưa eosin, tổn thương lợi, bệnh mô nha chu, bệnh xương ở ổ răng, viêm chất xương răng, viêm thận tiểu cầu, chứng rụng tóc gây hói ở nam giới hoặc chứng rụng tóc sớm do nhổ tóc hoặc gây mọc tóc và/hoặc kích thích mọc tóc, chứng loạn dưỡng cơ; hội chứng Pyoderma và Sezary, bệnh Addison, tổn thương cơ quan do thiếu máu cục bộ-tiêm truyền lặp lại xuất hiện khi mắc bệnh dự phòng, bệnh cấy ghép hoặc thiếu máu cục bộ, chứng sốc do nội độc tố, viêm ruột kết giả mạc, viêm ruột kết do thuốc hoặc bức xạ, bệnh thiểu năng thận cấp do thiếu máu cục bộ, bệnh thiểu năng thận mãn tính, nhiễm độc do oxy ở phổi hoặc thuốc, bệnh ung thư phổi, phù phổi, bệnh đục thể thủy tinh, chứng nhiễm sắt, viêm võng mạc, rối loạn sắc tố võng mạc, chứng thoái hoá điểm vàng do tuổi già, sẹo thủy tinh thể, bỏng giác mạc do kiềm, bệnh viêm da ban đỏ đa dạng, bệnh viêm da bọng IgA, và bệnh viêm da do xi măng, viêm lợi, viêm quanh răng, bệnh nhiễm khuẩn, viêm tụy, các bệnh do ô nhiễm môi trường, chứng l•o hóa, bệnh ung thư, bệnh ung thư di căn và bệnh giảm khí áp, bệnh do giải phóng histamin hoặc leukotrien-C4, bệnh Behcet, bệnh viêm gan tự miễn, viêm đường mật do xơ gan mật nguyên phát, cắt một phần gan, hoại tử gan cấp, hoại tử do độc tố, viêm gan do virut, chứng sốc, hoặc chứng thiếu oxy máu, viêm gan B do virut, viêm gan không phải A/B, xơ gan, xơ gan do rượu, suy gan, suy gan bạo phát, suy gan phát muộn, suy gan cấp-mãn tính, tăng hiệu quả điều trị bằng hóa trị liệu, nhiễm virut cự bào, nhiễm HCMV, AIDS, bệnh ung thư, bệnh sa sút trí tuệ do tuổi già, chấn thương, và bệnh nhiễm khuẩn mãn tính.

Các hợp chất theo sáng chế là các chất chống loạn nhịp hữu ích để phòng ngừa và điều trị (bao gồm giảm nhẹ một phần hoặc chữa khỏi) chứng loạn nhịp. Các hợp chất là chất ức chế $K_v1.5$ theo sáng chế đặc biệt hữu ích để phòng ngừa và điều trị chọn lọc chứng loạn nhịp tim tâm thất như rung nhĩ, và chứng cuồng nhĩ.

Thuật ngữ "phòng ngừa và điều trị chọn lọc chứng loạn nhịp tim tâm thất" được dùng để chỉ việc phòng ngừa hoặc điều trị chứng loạn nhịp tim tâm thất, trong đó tỷ lệ giữa thời gian kéo dài pha trơ hữu hiệu ở tâm nhĩ trên thời gian kéo dài pha trơ hữu hiệu ở tâm thất là lớn hơn 1:1. Tốt hơn nếu tỷ lệ này lớn hơn 4:1, tốt hơn nữa nếu lớn hơn 10:1, và tốt nhất là kéo dài thời gian pha trơ hữu hiệu ở tâm nhĩ mà không làm kéo dài đáng kể thời gian pha trơ hữu hiệu có thể phát hiện được ở tâm thất.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế phong bế I_{Kur}, và do đó có thể là hữu ích để phòng ngừa và điều trị các tình trạng bệnh lý liên quan đến I_{Kur}. Thuật ngữ "tình trạng bệnh lý liên quan đến I_{Kur}" được dùng để chỉ rối loạn có thể phòng ngừa, giảm nhẹ được một phần hoặc chữa khỏi bằng cách sử dụng chất phong bế I_{Kur}. Gen $K_v1.5$ đã được biết là được biểu hiện ở mô dạ dày, mô ruột non/ruột kết, động mạch phổi, và các tế bào tuyến tụy beta. Do đó, việc sử dụng chất phong bế I_{Kur} có thể là hữu ích trong điều trị các rối loạn như viêm thực quản trào ngược, chứng loạn tiêu hóa chức năng, chứng táo bón, bệnh hen và bệnh đái tháo đường. Hơn nữa, đã biết rằng $K_v1.5$ được biểu hiện ở thùy trước tuyến yên. Do đó, sử dụng chất phong bế I_{Kur} có thể kích thích quá trình bài tiết hormon tăng trưởng. Các chất ức chế I_{Kur} là cũng hữu ích trong các rối loạn tăng sinh tế bào như bệnh bạch cầu, và các bệnh tự miễn như bệnh viêm đa khớp dạng thấp và bệnh thải loại mảnh ghép.

Do đó, sáng chế mô tả phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị một hoặc nhiều rối loạn nêu trên, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng lượng hữu hiệu ít nhất một hợp chất có công thức I, Ia, Ib, và/hoặc Ic, tốt hơn là các hợp chất được lấy làm ví dụ trong các ví dụ thực hiện sáng chế, tốt hơn nữa là, các hợp chất của các ví dụ 7, 22, 29, 31, 32, 38, 40, 42, 46, 50, 97, 105, 107, 108, 110, 111, 130, 134 và 137, thậm chí còn tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7, 32, và 101, thậm chí còn tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7 và 101. Các chất điều trị khác như các chất nêu dưới đây có thể được sử dụng làm các hợp chất theo sáng chế bằng các phương pháp theo sáng chế. Trong các phương pháp theo sáng chế, các chất điều trị khác này có thể được sử dụng trước, đồng thời hoặc sau khi sử dụng hợp chất theo sáng chế.

Liều lượng và chế phẩm

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất có công thức I, Ia, Ib, và/hoặc Ic, tốt hơn là các hợp chất được lấy làm ví dụ trong các ví dụ thực hiện sáng chế, tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7, 22, 29, 31, 32, 38, 40, 42, 46, 50, 97, 105, 107, 108, 110, 111, 130, 134 và 137, tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7, 32, và 101, thậm chí còn tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7 và 101 hoặc các muối của nó với lượng hữu hiệu có tác dụng phòng ngừa hoặc điều trị một hoặc nhiều rối loạn như đã nêu trên, và chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng. Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa các chất điều trị khác như được nêu dưới đây, và có thể được bào chế, ví dụ, bằng cách sử dụng chất mang hoặc chất pha loãng ở dạng rắn hoặc dạng lỏng, cũng như các chất phụ gia dược dụng loại thích hợp cho đường dùng mong muốn (ví dụ, tá dược, chất kết dính, chất bảo quản, chất làm ổn định, chất điều vị, v.v.) theo kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực bào chế dược phẩm.

Các hợp chất có công thức I, Ia, Ib, và/hoặc Ic, tốt hơn là các hợp chất được lấy làm ví dụ trong các ví dụ thực hiện sáng chế, tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7, 22, 29, 31, 32, 38, 40, 42, 46, 50, 97, 105, 107, 108, 110, 111, 130, 134 và 137, tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7, 32, và 101, thậm chí còn tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7 và 101, có thể có thể được dùng theo đường dùng bất kỳ, ví dụ, dùng qua đường miệng như ở dạng viên nén, viên nang, dạng cốm hoặc bột; dùng dưới lưỡi; ngậm trong má; dùng ngoài đường tiêu hoá như tiêm dưới da, trong tĩnh mạch, tiêm trong cơ, hoặc tiêm trong xương ức hoặc dùng các kỹ thuật truyền (ví dụ như ở dạng dung dịch nước hoặc dung dịch không phải nước hoặc dạng hỗn dịch vô trùng có thể tiêm được); dùng qua đường mũi như bằng cách xông; dùng tại chỗ như ở dạng kem hoặc thuốc mỡ; hoặc dùng qua đường trực tràng như ở dạng thuốc đạn; dược phẩm dạng liều đơn vị chứa tá dược hoặc chất pha loãng dược dụng không độc. Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng thích hợp để giải phóng tức thì hoặc giải phóng kéo dài chẳng hạn. Đặc tính giải phóng tức thì hoặc giải phóng kéo dài thu được bằng cách sử dụng các dược phẩm phù hợp chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc, cụ thể là trong trường hợp giải phóng kéo dài, bằng cách sử dụng các dụng cụ như các mô cấy dưới da hoặc bơm thẩm thấu. Trong trường hợp, trong đó các hợp chất có công thức I, Ia, Ib, và/hoặc Ic, tốt

hơn là các hợp chất được lấy làm ví dụ trong các ví dụ thực hiện sáng chế, tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7, 22, 29, 31, 32, 38, 40, 42, 46, 50, 97, 105, 107, 108, 110, 111, 130, 134 và 137, tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7, 32, và 101, thậm chí còn tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7 và 101 được dùng để phòng ngừa hoặc điều trị chứng loạn nhịp tim, thì hợp chất này có thể được dùng nhằm biến đổi hóa học để nhịp xoang trở lại trạng thái bình thường, hoặc được sử dụng tùy ý kết hợp với thiết bị điều chỉnh nhịp tim bằng điện.

Các dược phẩm làm ví dụ để dùng qua đường miệng bao gồm dạng hỗn dịch có thể chứa xenluloza vi tinh thể để tạo khối, axit alginic hoặc natri alginat dùng làm chất tạo hỗn dịch, metylxenluloza dùng làm chất tăng cường độ nhớt, và chất tạo ngọt hoặc chất điều vị như các chất đã biết trong lĩnh vực chẳng hạn; và viên nén giải phóng tức thì có thể chứa xenluloza vi tinh thể, đicanxi phosphat, tinh bột, magie stearat và/hoặc lactoza và/hoặc tá dược khác, chất kết dính, chất độn, chất phân rã, chất pha loãng và chất làm trơn như các chất đã biết trong lĩnh vực chẳng hạn. Các hợp chất có công thức I, Ia, Ib, và/hoặc Ic, tốt hơn là các hợp chất được lấy làm ví dụ trong các ví dụ thực hiện sáng chế, tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7, 22, 29, 31, 32, 38, 40, 42, 46, 50, 97, 105, 107, 108, 110, 111, 130, 134 và 137, tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7, 32, và 101, thậm chí còn tốt hơn nữa là các hợp chất của các ví dụ 7 và 101, cũng có thể được dùng trong khoang miệng bằng cách ngậm dưới lưỡi và/hoặc dùng trong má. Các dạng dược phẩm làm ví dụ có thể được sử dụng là viên nén dạng khuôn, viên nén được nén hoặc viên nén được làm đông khô. Các dược phẩm làm ví dụ bao gồm các dược phẩm được tạo thành từ các hợp chất theo sáng chế với chất pha loãng tan nhanh như manitol, lactoza, sucroza và/hoặc xyclođextrin. Các dược phẩm này cũng có thể chứa tá dược với khối lượng phân tử lớn như xenluloza (avicel) hoặc polyetylen glycol (PEG). Các dược phẩm này cũng có thể bao gồm tá dược, để hỗ trợ cho việc bám dính vào niêm mạc như hyđroxy propyl xenluloza (HPC), hyđroxy propyl metyl xenluloza (HPMC), natri carboxy metyl xenluloza (SCMC), copolyme anhyđrit của axit maleic (ví dụ như Gantrez), và các chất để kiểm soát khả năng giải phóng như copolyme polyacrylic (ví dụ như Carbopol 934). Chất làm trơn, chất điều hòa độ chảy, chất điều vị, chất tạo màu và chất làm ổn định cũng có thể được bổ sung vào để bào chế và sử dụng một cách dễ dàng.

Các dược phẩm làm ví dụ để dùng ở dạng xông hoặc sol khí qua đường mũi bao gồm các dung dịch muối có thể chứa rượu benzylic hoặc các chất bảo quản phù hợp khác, chất tăng cường hấp thu nhằm làm tăng sinh khả dụng, và/hoặc các chất hoà tan hoặc chất phân tán khác như các chất đã biết trong lĩnh vực chẳng hạn.

Các dược phẩm làm ví dụ để dùng ngoài đường tiêu hoá bao gồm dung dịch hoặc hỗn dịch tiêm có thể chứa chất pha loãng hoặc dung môi phù hợp không độc, có thể dùng ngoài đường tiêu hoá như manitol, 1,3-butanđiol, nước, dung dịch Ringer, dung dịch natri clorua đẳng trương, hoặc các chất phân tán hoặc chất gây thấm và chất tạo hỗn dịch thích hợp khác bao gồm mono- hoặc điglyxerit tổng hợp, và các axit béo bao gồm axit oleic.

Các dược phẩm làm ví dụ để dùng qua đường trực tràng bao gồm thuốc đạn có thể chứa tá dược không gây kích ứng phù hợp, như bơ cacao, este glyxerit hoặc polyetylen glycol tổng hợp, các tá dược này ở dạng rắn ở nhiệt độ thường, nhưng hoá lỏng và/hoặc hòa tan trong khoang trực tràng để giải phóng thuốc.

Các dược phẩm làm ví dụ để dùng tại chỗ bao gồm chất mang tại chỗ như Plastibase (dầu khoáng được tạo gel với polyetylen).

Lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, và bao gồm liều dùng cho người lớn ví dụ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100mg/kg hoạt chất mỗi ngày, có thể được dùng ở dạng đơn liều hoặc ở dạng liều chia nhỏ, như từ một đến bốn lần mỗi ngày. Cần phải hiểu rằng mức liều lượng cụ thể và số lần dùng đối với mỗi đối tượng cụ thể có thể thay đổi và tuỳ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được dùng, độ ổn định chuyển hoá và thời gian tác dụng của hợp chất này, loài, độ tuổi, thể trọng, sức khoẻ nói chung, giới tính và chế độ ăn của đối tượng, đường dùng thuốc và thời gian dùng thuốc, tốc độ bài tiết, việc kết hợp thuốc, và mức độ nghiêm trọng của bệnh cụ thể. Đối tượng bị bệnh được ưu tiên điều trị bao gồm động vật, tốt nhất là các loài có vú như người, và động vật nuôi trong nhà như chó, mèo và các loài tương tự, đối tượng bị mắc các rối loạn như đã nêu trên.

Các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với chất khác và/hoặc các chất điều trị thích hợp khác là hữu ích để điều trị các rối loạn nêu trên hoặc các rối loạn khác, bao gồm: các chất chống loạn nhịp khác như các chất thuộc lớp I (ví dụ, propafenon), các chất thuộc lớp II (ví dụ, carvađiol và

propranolol), các chất thuộc lớp III (ví dụ, sotalol, đofetilit, amiođaron, azimilit và ibutilit), các chất thuộc lớp IV (ví dụ, điltiazem và verapamil), chất đối kháng 5HT (ví dụ, sulamserod, senalin và tropsetron), và đroneđaron; chất phong bế kênh canxi (cả typ L và typ T) như điltiazem, verapamil, nifeđipin, amlođipin và mybefrađil; chất ức chế xyclooxygenaza (có nghĩa là chất ức chế COX-1 và/hoặc COX-2) như aspirin, inđomethaxin, ibuprofen, piroxicam, naproxen, CELEBREX®, VIOXX® và NSAIDS; các chất chống kết tụ tiểu cầu như các chất phong bế GPIIb/IIIA (ví dụ, abciximab, eptifibatit và tirofiban), chất đối kháng P2Y12 (ví dụ, clopiđogrel, ticlopiđin và CS-747), chất đối kháng P2Y1, chất đối kháng thụ thể thromboxan (ví dụ, ifetroban), aspirin, và chất ức chế PDE-III (ví dụ, đipyriđamol) kết hợp hoặc không kết hợp với aspirin; chất lợi tiểu như clothiazit, hyđroclothiazit, flumethiazit, hyđroflumethiazit, bendroflumethiazit, metylclothiazit, triclomethiazit, polythiazit, benzthiazit, axit ethacrynic tricrynafen, clothaliđon, furosemit, musolimin, bumetanit, triamtrenen, amilorit, và spironolacton; chất chống cao huyết áp như chất ức chế tiết ađrenalin alpha, chất ức chế tiết ađrenalin beta, chất chẹn kênh canxi, chất lợi niệu, chất ức chế renin, chất ức chế ACE, (ví dụ, captropril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, xilazopril, đelapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), chất đối kháng A II (ví dụ, losartan, irbesartan, valsartan), chất đối kháng ET (ví dụ sitaxsentan, atrsentan và các hợp chất đã được bộc lộ trong Sáng chế Mỹ số 5.612.359 và 6.043.265), chất đối kháng kép ET/A II (ví dụ, các hợp chất được bộc lộ trong WO00/01389), chất ức chế enđopeptiđaza trung tính (NEP), chất ức chế vasopepsiđaza (chất ức chế kép NEP-ACE) (ví dụ, omapatrilat và gemopatrilat), nitrat, và dạng kết hợp gồm các chất chống cao huyết áp này; chất chống huyết khối/gây tan cục huyết khối như chất hoạt hóa plasminogen ở mô (tissue plasminogen activator - tPA), tPA tái tổ hợp, tenecteplaza (TNK), lanoteplaza (nPA), chất ức chế yếu tố VIIa, chất ức chế yếu tố Xa, chất ức chế thromin (ví dụ, hiruđin và argatroban), chất ức chế PAI-1 (các chất làm khử hoạt của các chất ức chế hoạt hóa plasminogen ở mô), chất ức chế α2-antiplasmin, streptokinaza, urokinaza, prourokinaza, phức hợp chất hoạt hóa streptokinaza plasminogen được anisoyl hóa, và chất hoạt hóa plasminogen ở động vật hoặc tuyến nước bọc; chất chống đông máu như warfarin và heparin (bao gồm các heparin chưa tách hoặc có trọng lượng phân tử thấp như enoxaparin và đalteparin); chất ức

chế HMG-COA ređuctaza như pravastatin lovastatin, atorvastatin, simvastatin, NK-104 (a.k.a. itavastatin, hoặc nisvastatin hoặc nisbastatin) và ZD-4522 (a. k. a. rosuvastatin, hoặc atavastatin hoặc visastatin); các chất hạ cholesterol/lipit khác như chất ức chế squalen synthetaza, fibrat, và chất tạo chelat hóa của axit mật (ví dụ, QUESTRAN®); chất chống tăng sinh như xyclosporin A, TAXOL®, FK 506, và ađriamyxin; chất chống khối u như TAXOL®, ađriamyxin, epothilon, xisplatin và carboplatin; chất điều trị bệnh đái tháo đường như điguanua (ví dụ, metformin), chất ức chế glucosiđaza (ví dụ, acarboza), insulin, meglitinit (ví dụ, repaglinit), sulfonylure (ví dụ, glimepirit, glyburit và glipizit), hỗn hợp điguanua/glyburit (GLUCOVANCE®), thiozoliđinđion (ví dụ, troglitazon, rosiglitazon và pioglitazon), các chất chủ vận PPAR-gamma, chất ức chế aP2 và chất ức chế DP4; chất đẳng hiệu hormon tuyến giáp (bao gồm chất đối kháng thụ thể tuyến giáp) (ví dụ, thyrotropin, polythyroid, KB-130015, và đroneđaron); chất đối kháng corticoit khoáng như spironolacton và eplerinon; chất lợi tiết hormon tăng trưởng; chất chống loãng xương (ví dụ, alenđronat và raloxifen); chất điều trị thay thế hormon như estrogen (bao gồm estrogen tiếp hợp trong premarin), và estrađiol; chất chống trầm cảm như nefazođon và sertralin; chất an thần như điazepam, lorazepam, buspiron và hyđroxyzin pamoat; thuốc tránh thai dùng qua đường miệng; chất chống loét và chữa bệnh trào ngược thực quản như famotiđin, ranitiđin, và omeprazol; chất chống béo phì như orlistat; các glycosit trợ tim bao gồm đigitalis và ouabain; chất ức chế phosphođiesteraza bao gồm chất ức chế PDE III (ví dụ, xilostazol), và chất ức chế PDE V (ví dụ, silđenafil); chất ức chế protein tyrosin kinaza; chất chống viêm steroit như pređnison, và đexamethason; và chất chống viêm khác như ENBREL®. Các hỗn hợp có thể được bào chế đồng thời hoặc dưới dạng kit đóng hộp để tạo ra các liều lượng thích hợp để cung cấp đồng thời.

Các chất điều trị khác nêu trên, khi dùng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế, có thể được sử dụng, ví dụ, với lượng được chỉ định theo ấn phẩm: Physicians' Desk Reference (PDR) hoặc các ấn phẩm khác được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

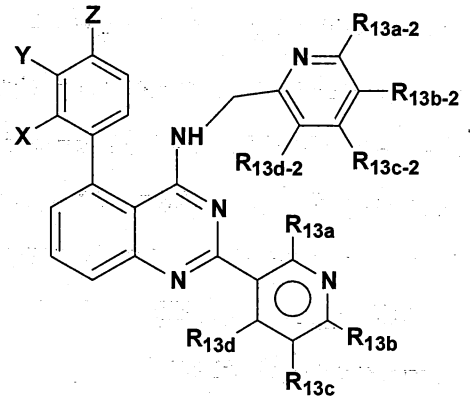
Nội dung của các công bố và các tài liệu viện dẫn, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các sáng chế và đơn yêu cầu cấp sáng chế, được trích dẫn trong bản mô tả này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn như thể mỗi công bố hoặc tài liệu viện

dẫn được nêu một cách cụ thể và riêng biệt để được đưa vào đây bằng cách viện dẫn như được trình bày một cách đầy đủ. Mọi đơn yêu cầu cấp sáng chế mà đơn này xin hưởng quyền ưu tiên cũng đều được đưa vào đây bằng cách viện dẫn theo cách đã được mô tả trên đây đối với các công bố và các tài liệu viện dẫn.

Mặc dù sáng chế được mô tả dựa vào các phương án cụ thể, nhưng cần phải hiểu rằng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, các thay đổi đối với các hợp chất và các phương pháp cụ thể có thể được sử dụng và dự định rằng sáng chế có thể được thực hiện khác với những gì đã được mô tả một cách cụ thể trong bản mô tả này. Do đó, sáng chế bao gồm tất cả các phương án cải biến thuộc phạm vi của sáng chế như được xác định trong các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo đây.

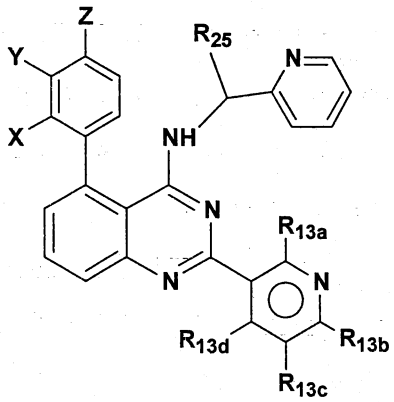
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (Ib) hoặc (Ic):



Ib

hoặc



Ic

hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, hoặc muối của chúng,trong đó:

X là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, $-CO_2R_{11}$ hoặc $-NR_{11}R_{12}$;

Y là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, $-CO_2R_{11}$ hoặc $-NR_{11}R_{12}$;

Z là H, Cl, Br, I, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, có từ 4 đến 12 cạnh hẹteroxyclyl hoặc $-NR_{11}R_{12}$;

R_{11} và R_{12}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ H, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh và heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a} độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}COR_{14}$, $-SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và

heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-2} độc lập là H, -OH, F, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b} độc lập là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$ hoặc -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-2} độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c} độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, hyđroxyC_{1-10} alkyl, xyanoC_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$(CH_2)_n$-$OCONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -CO_2R_{26}, -$NR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$ hoặc -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, trong đó xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-2} độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d} độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-2} độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh,

heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ được thế bằng 0-3 R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, F, Cl, Br, I, -CN, -CO_2H, -CO_2R_{26}, -$OCONR_{24}R_{24}$, -$CO_2NR_{24}R_{24}$, -OCF_3, -OR_{25}, -$CONR_{24}R_{24}$, -SO_2R_{24}, -$NR_{24}R_{24}$ hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; hoặc

hai R_{24} cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành nhân vòng, trong đó nhân vòng này có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và tuỳ ý chứa 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -CO_2R_{25}, -OCF_3, -OR_{25}, -$CONR_{25}R_{25}$, -$NR_{25}R_{25}$ hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các

nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{25}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; và

R_{26}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

m bằng từ 0 đến 4; và

n bằng từ 0 đến 4;

với điều kiện X, Y, Z, R_{13a}, R_{13b}, R_{13d}, R_{13a-2}, R_{13b-2}, R_{13c-2} và R_{13d-2} không cùng là H khi R_{13c} là $–C(=O)N(C_2H_4OCH_3)_2$, $–SO_2N(C_2H_4OH)_2$.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, hoặc muối của chúng, trong đó:

X là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, $-CO_2R_{11}$ hoặc $-NR_{11}R_{12}$;

Y là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, $-CO_2R_{11}$ hoặc $-NR_{11}R_{12}$;

Z là H, Cl, Br, I, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl hoặc $-NR_{11}R_{12}$;

R_{11} và R_{12}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ H, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh và heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{13} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a} độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -

$NR_{14}COR_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-2} độc lập là H, -OH, F, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b} độc lập là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, hoặc $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-2} độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c} độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, hyđroxyC_{1-10} alkyl, xyanoC_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$SO_2NR_{14}COR_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -CO_2R_{26}, -$NR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$ hoặc -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, trong đó xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-2} độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -CO_2R_{14} hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d} độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -CO_2R_{14} hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-2} độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -

$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -CO_2R_{14} hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ được thế bằng 0-3 R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, F, Cl, Br, I, -CN, -CO_2R_{26}, -$CO_2NR_{24}R_{24}$, -OCF_3, -OR_{25}, -$CONR_{24}R_{24}$, -SO_2R_{24}, -$NR_{24}R_{24}$ hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -CO_2R_{25}, -OCF_3, -OR_{25}, -$CONR_{25}R_{25}$, -$NR_{25}R_{25}$ hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{25}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến

12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; và

R_{26}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O.

3. Hợp chất theo điểm 1, hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, hoặc muối của chúng, trong đó:

X là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkoxy hoặc haloC_{1-10} alkyl;

Y là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkoxy hoặc haloC_{1-10} alkyl;

Z là H, Cl, Br, I, C_{1-10} alkoxy hoặc haloC_{1-10} alkyl;

R_{13a} độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -CO_2R_{14} hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13a-2} độc lập là H, -OH, F, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -CO_2R_{14} hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b} độc lập là H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có

từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -CO_2R_{14}, -$NR_{14}R_{14}$, hoặc -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13b-2} độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -CO_2R_{14} hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c} độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, hyđroxyC_{1-10} alkyl, xyanoC_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$ hoặc -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, trong đó xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13c-2} độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -CO_2R_{14} hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d} độc lập là H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -CO_2R_{14} hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{13d-2} độc lập là H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, haloC_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl-C_{1-10} alkyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -CO_2R_{14} hoặc -$NR_{14}R_{14}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14} độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ được thế bằng 0-3 R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14a} độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, F, Cl, Br, I, -CN, -CO_2R_{26}, -$CO_2NR_{24}R_{24}$, -OCF_3, -OR_{25}, -SO_2R_{24}, -$NR_{24}R_{24}$ hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24} độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24a} độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-CO_2R_{25}$, $-OCF_3$, $-OR_{25}$, $-CONR_{25}R_{25}$, $-NR_{25}R_{25}$ hoặc C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{25}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; và

R_{26} độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O.

4. Hợp chất theo điểm 1, hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, hoặc muối của chúng, trong đó:

X, Y, Z, R_{13a}, R_{13a-2}, R_{13b-2}, R_{13c-2}, R_{13d} và R_{13d-2} là H;

R_{13b}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, C_{1-10} alkoxy, hoặc $-NR_{14}R_{14}$;

R_{13c}, mỗi khi xuất hiện, độc lập là H, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$ hoặc $-NR_{14}R_{14}$, trong đó xycloalkyl, và heteroaryl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{14a} và heteroaryl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ được thế bằng 0-3 R_{14a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{14a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, haloC_{1-10}alkyl, C_{6-10}aryl, C_{3-10}xycloalkyl, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, F, Cl, Br, I, -CN, $-CO_2R_{26}$, $-CO_2NR_{24}R_{24}$, $-OCF_3$, $-OR_{25}$, $-SO_2R_{24}$, -

$NR_{24}R_{24}$ hoặc $C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl$, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

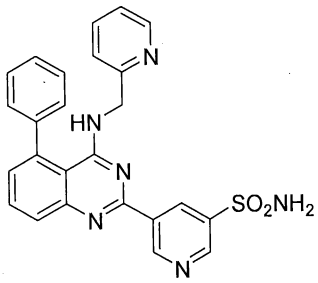
R_{24}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, $C_{1-10}alkyl$, $C_{3-10}xycloalkyl$, $C_{6-10}aryl$, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{24a} và heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{24a}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkyl, $haloC_{1-10}alkyl$, $C_{6-10}aryl$, $C_{3-10}xycloalkyl$, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, -CN, $-CO_2R_{25}$, $-OCF_3$, $-OR_{25}$, $-CONR_{25}R_{25}$, $-NR_{25}R_{25}$ hoặc $C_{6-10}arylC_{1-10}alkyl$, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O;

R_{25}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ hyđro, $C_{1-10}alkyl$, $C_{3-10}xycloalkyl$, $C_{6-10}aryl$, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O; và

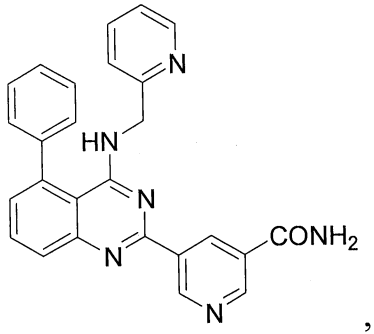
R_{26}, mỗi khi xuất hiện, độc lập được chọn từ $C_{1-10}alkyl$, $haloC_{1-10}alkyl$, $C_{3-10}xycloalkyl$, $C_{6-10}aryl$, heteroaryl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl và heteroxyclyl này được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, hoặc O.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

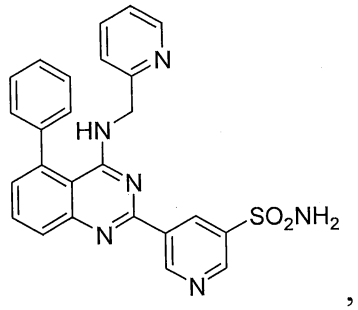


hoặc muối của nó.

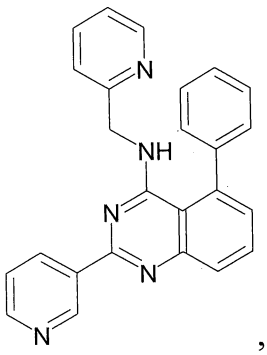
6. Hợp chất theo điểm 1 hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc muối của nó, được chọn từ các hợp chất sau:



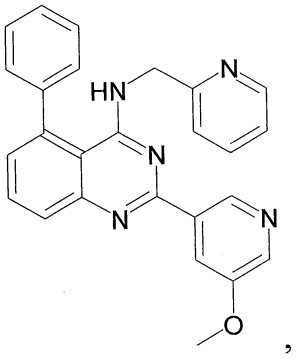
,



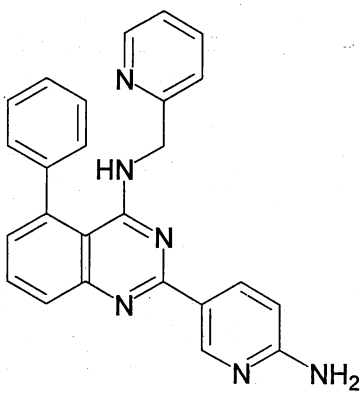
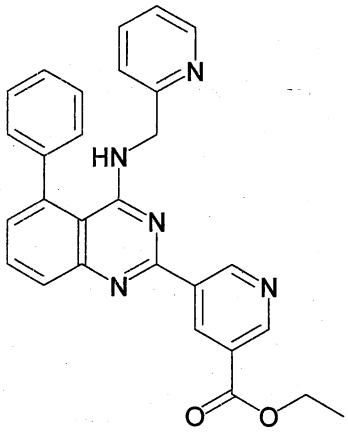
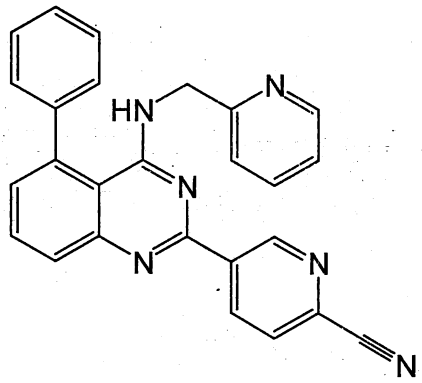
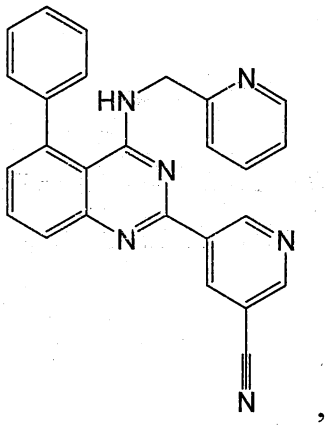
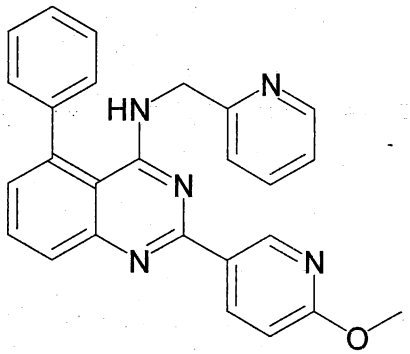
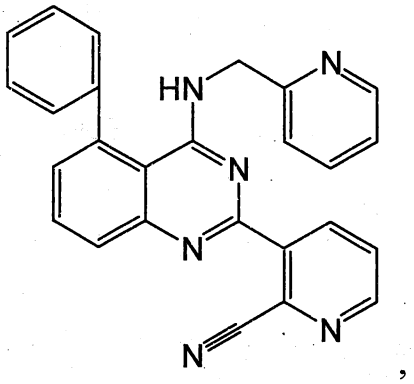
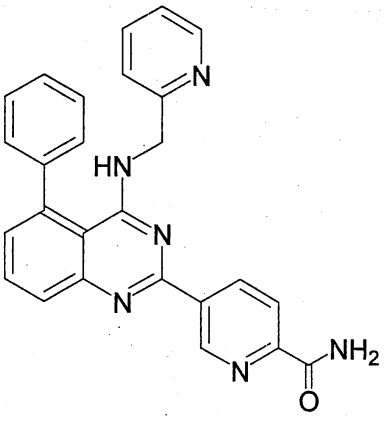
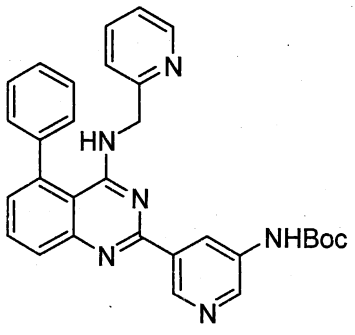
,

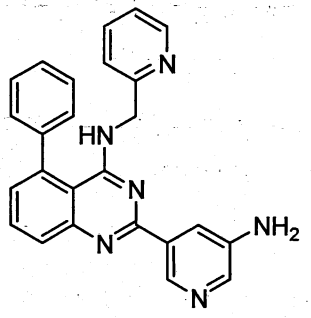
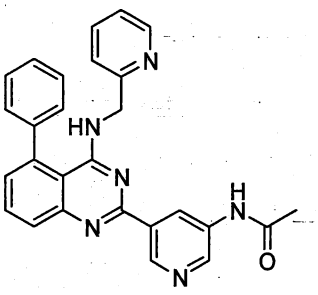
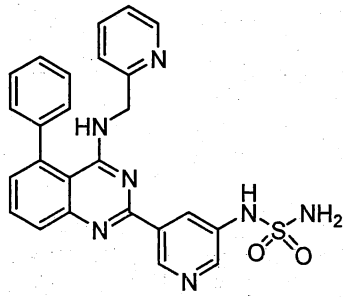
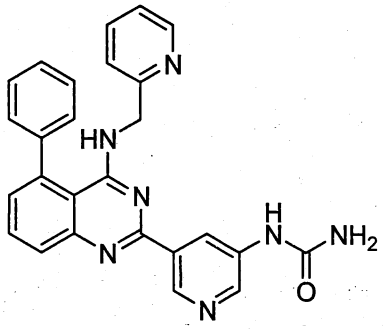
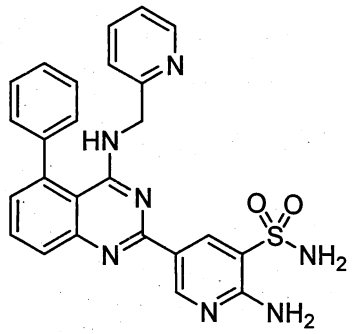
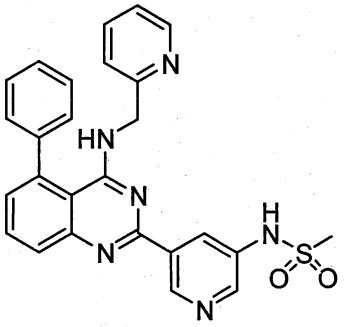
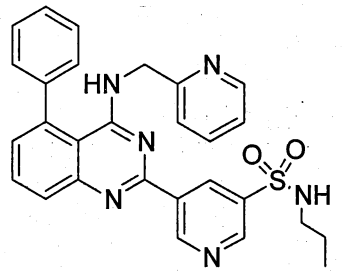
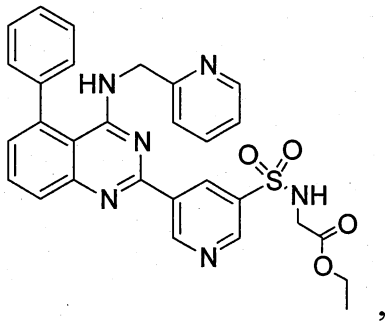
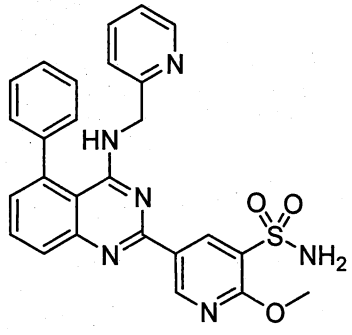
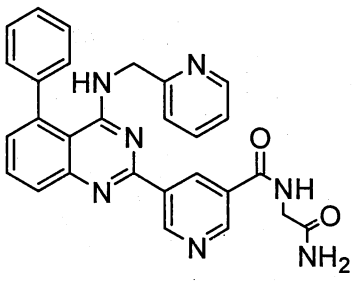


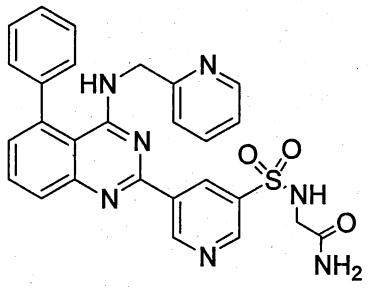
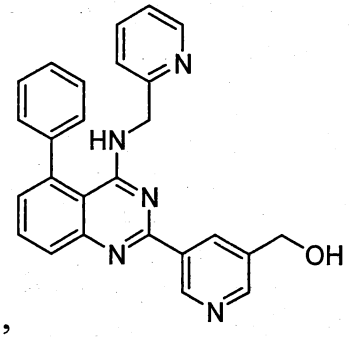
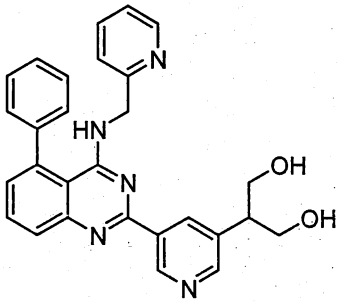
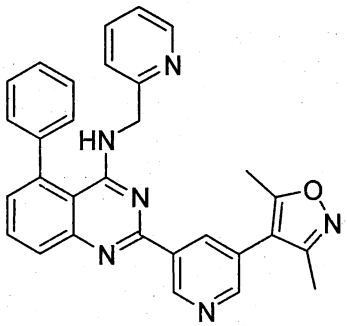
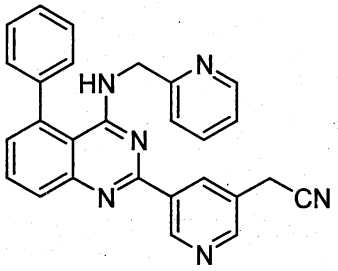
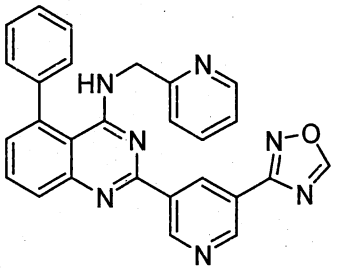
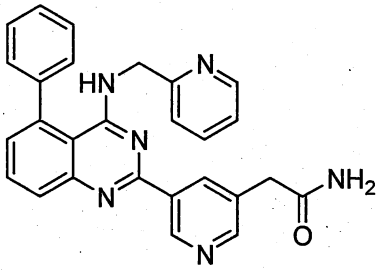
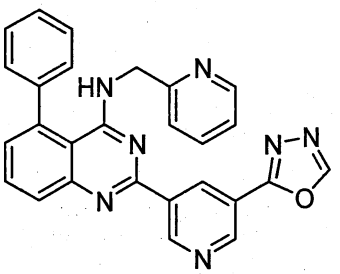
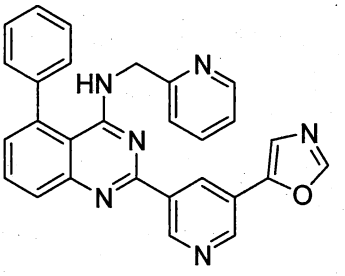
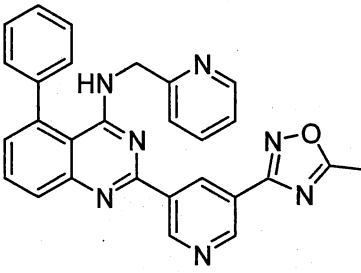
,



,

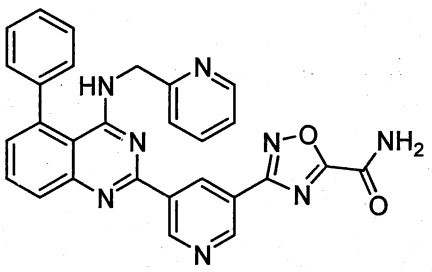
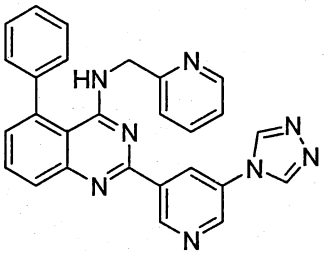
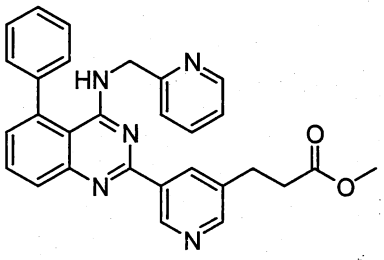
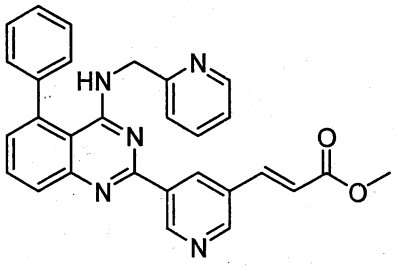
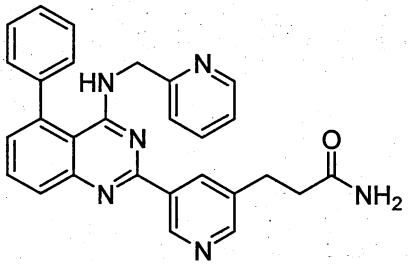
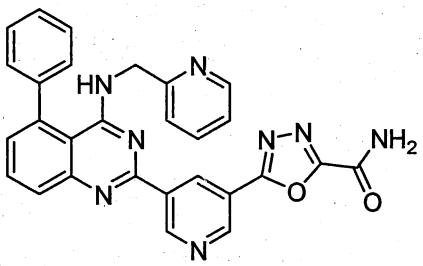
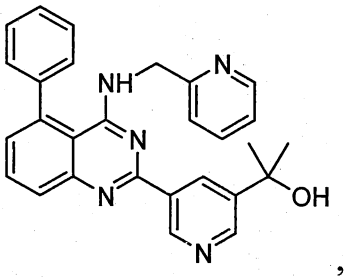
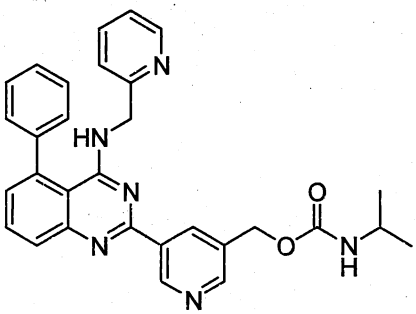
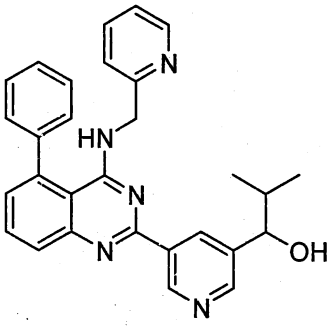

,

,

,

,

,

,

,

,

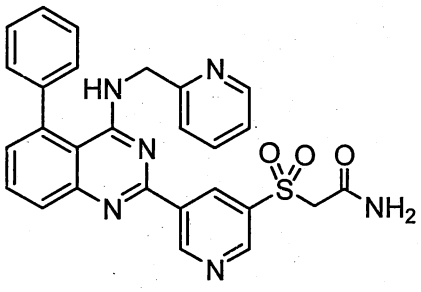
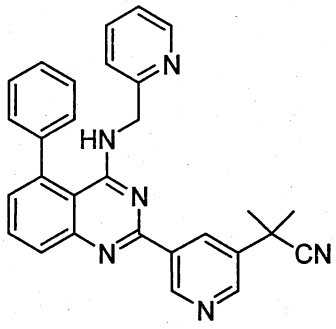
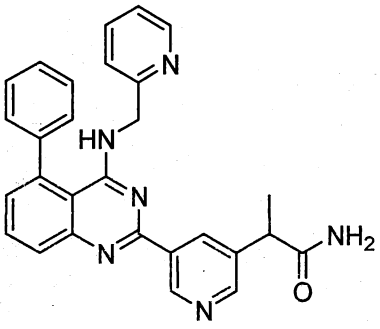
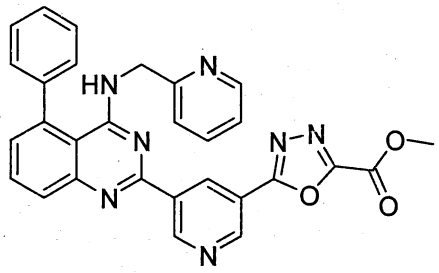
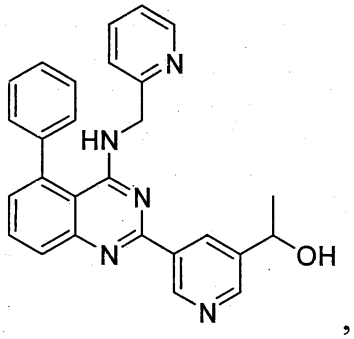
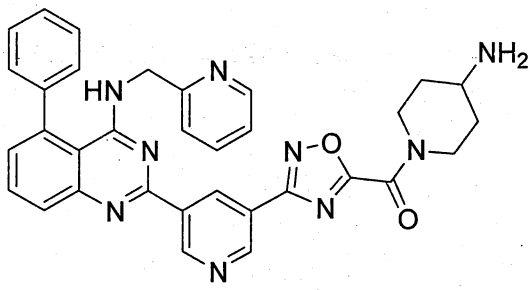
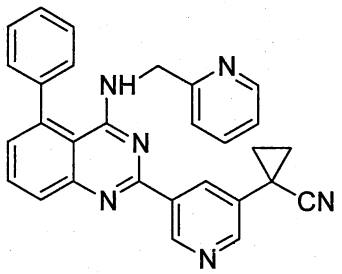
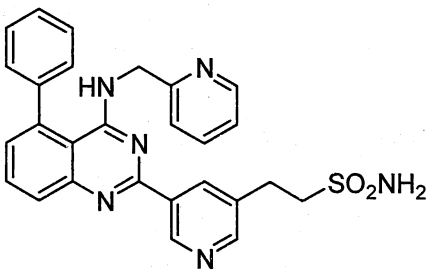

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

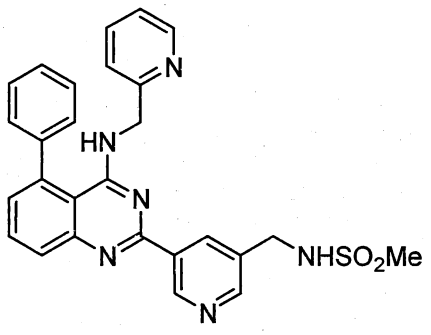

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

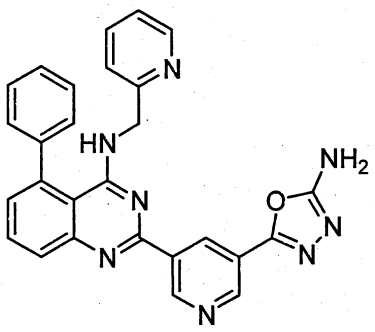
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

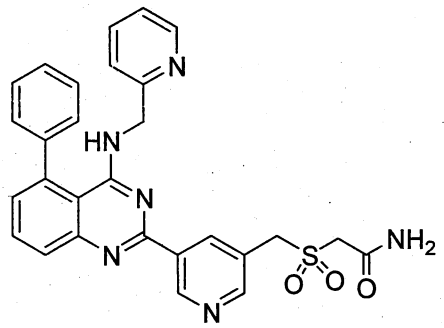

,

,

,

,

,

,

,

,


HN
N
N
N
N
NHSO2Me

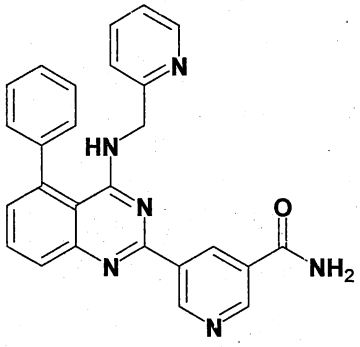
,


HN
N
N
N
O
N
N
NH2

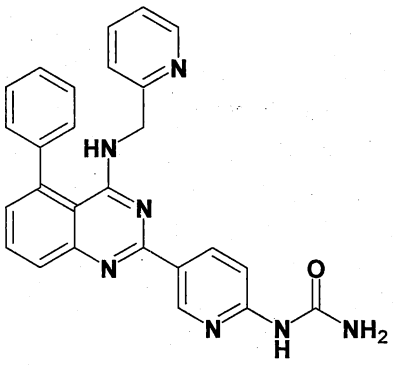
,


HN
N
N
N
S
O
O
O
NH2

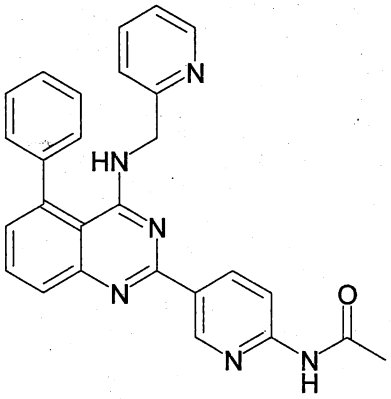
,


HN
N
N
N
O
NH2

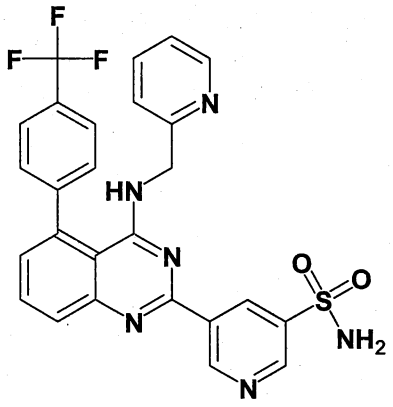
,


HN
N
N
N
N
H
O
NH2

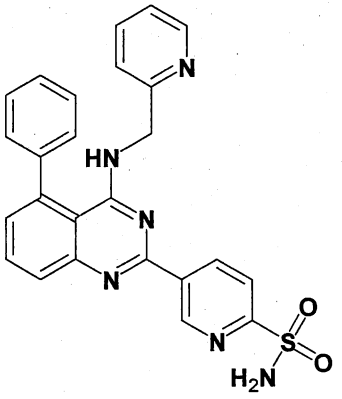
,


HN
N
N
N
N
H
O

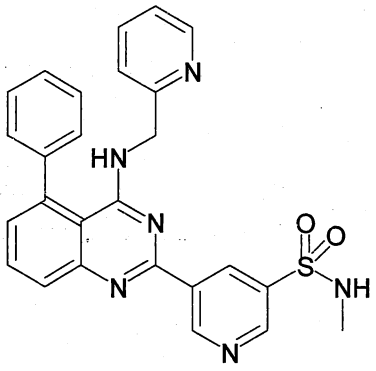
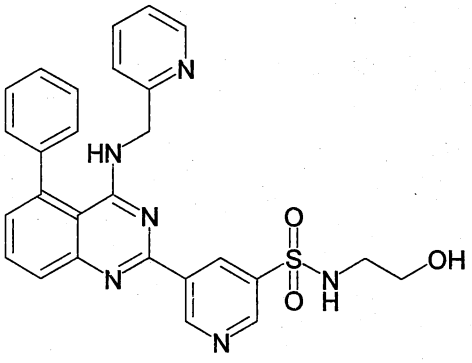
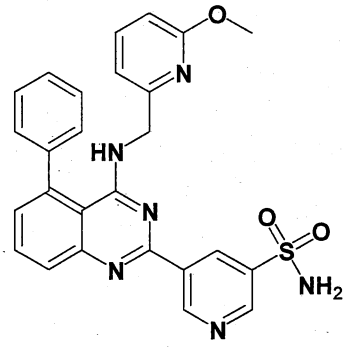
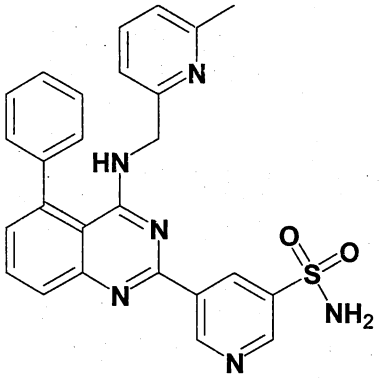
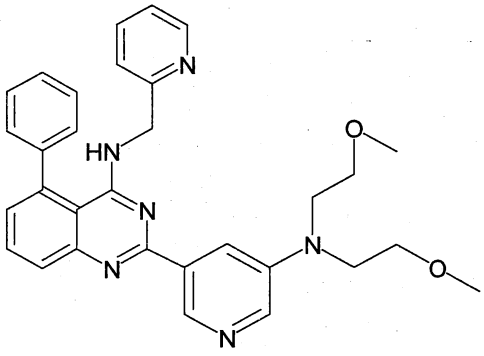
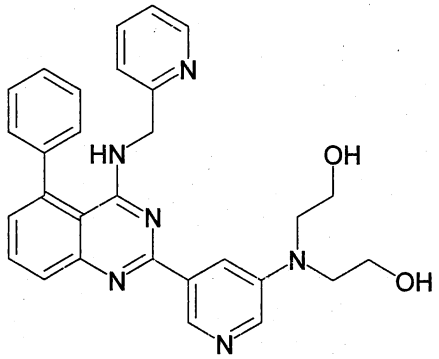
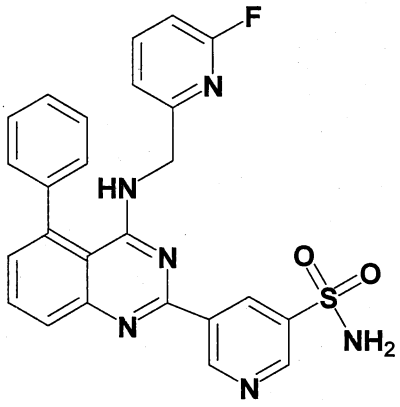
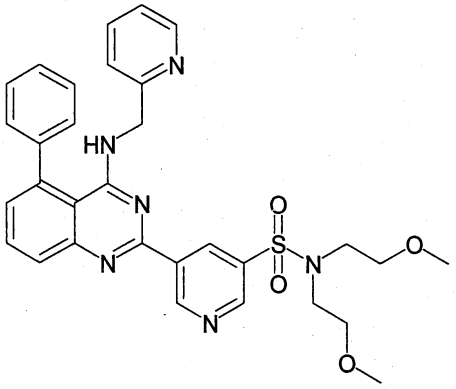
,

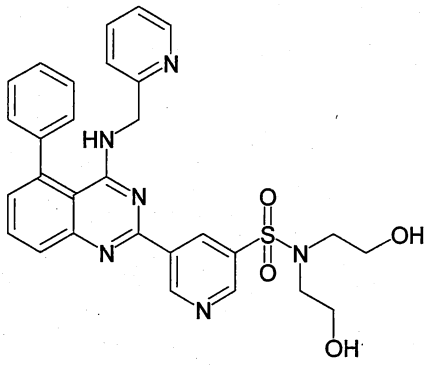
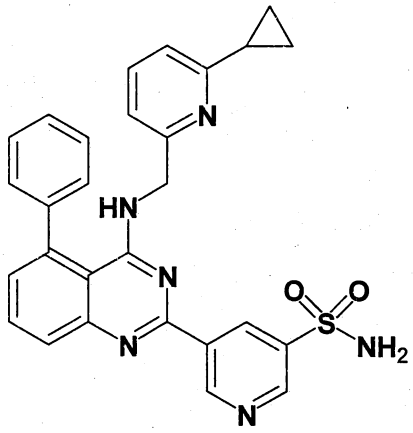
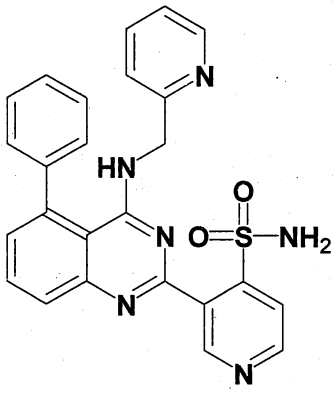
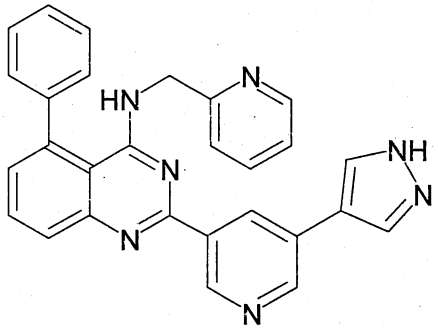
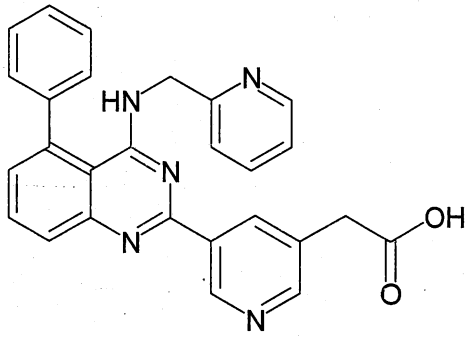
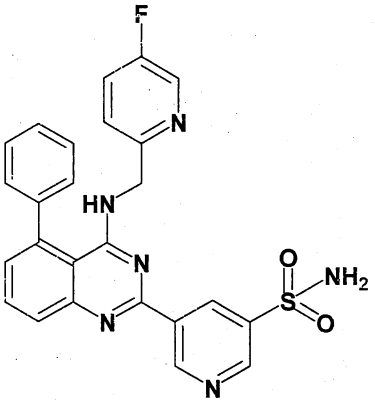
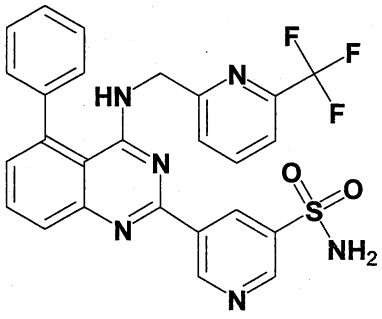
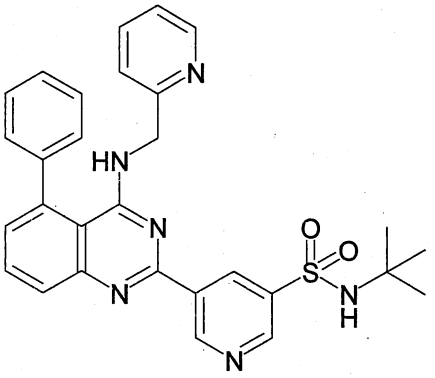

F
F
F
HN
N
N
N
O
O
S
NH2

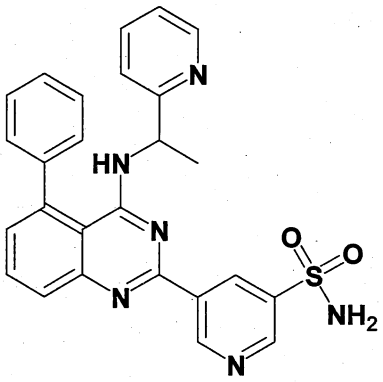
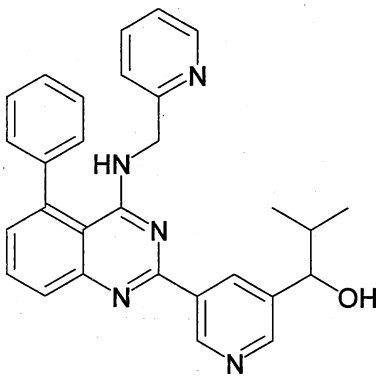
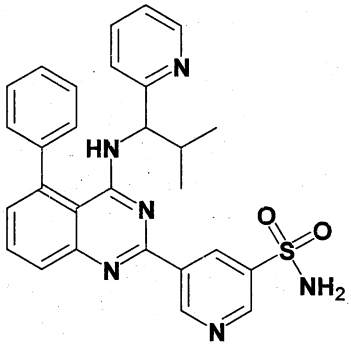
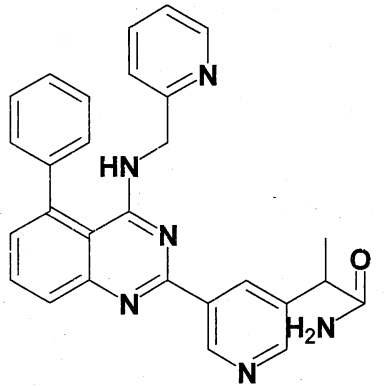
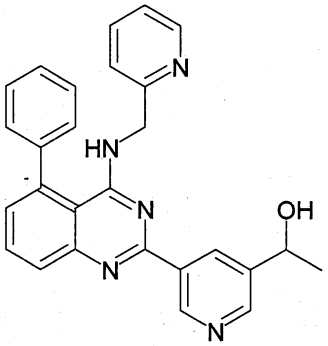
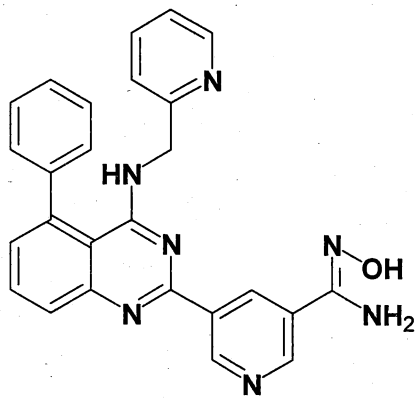
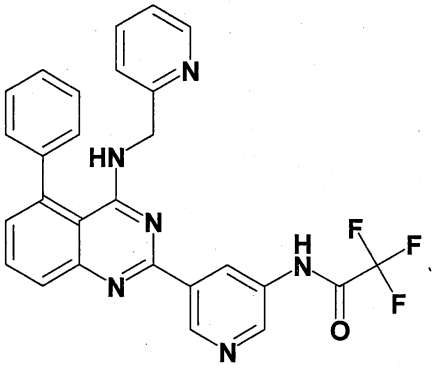
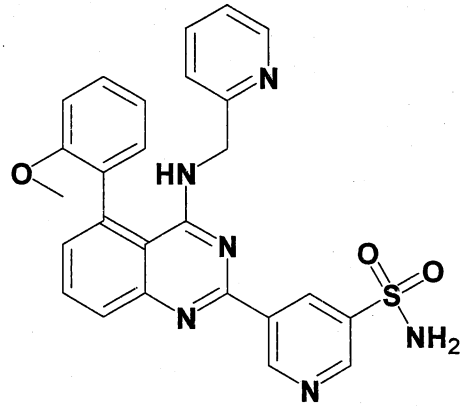
,

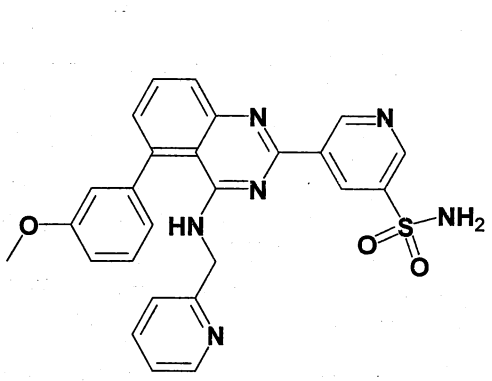
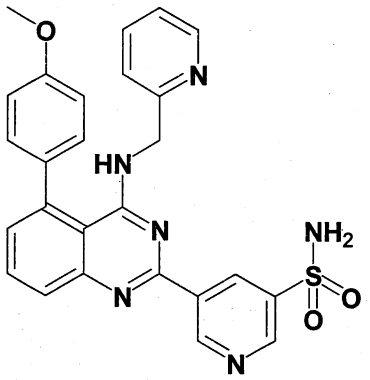
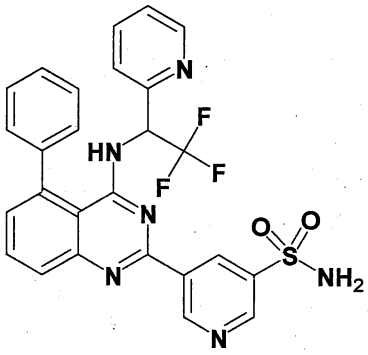
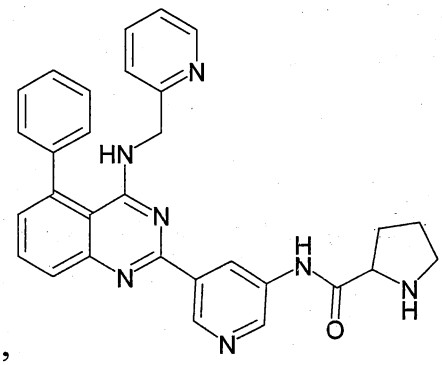
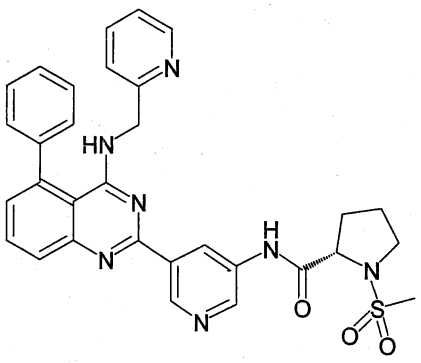
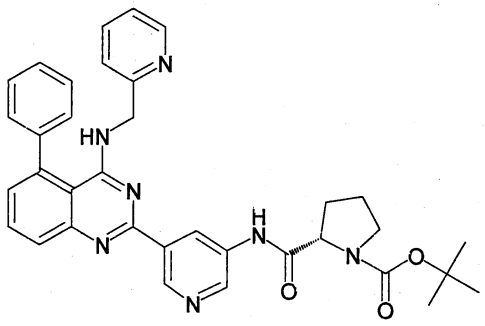
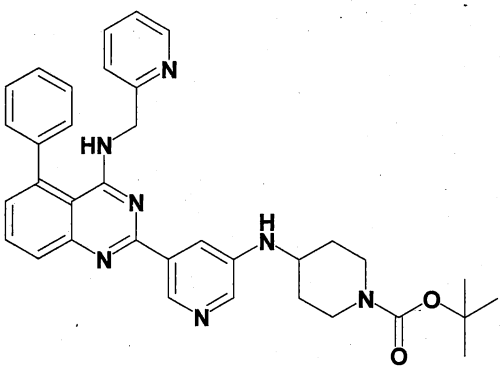

HN
N
N
N
O
O
S
N
H2N

,


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

.

7. Dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 với lượng có tác dụng điều trị, và tùy ý còn chứa ít nhất một chất điều trị khác được chọn từ nhóm bao gồm chất chống loạn nhịp tim, chất phong bế kênh canxi, chất chống kết tụ tiểu cầu, chống tăng huyết áp các tác nhân, chống tạo huyết

khối/chất chống làm tan huyết khối, chất chống đông, chất ức chế HMG-CoA reductaza, chất điều trị bệnh đái tháo đường, chất giả hormon tuyến giáp, chất đối kháng thụ thể khoáng-corticoit, và thuốc trợ tim glycosit; các hợp chất sotalol, dofetilide, diltiazem, verapamil, clopidogrel, cangrelor, ticlopidine, CS-747, ifetroban, aspirin, chất phong bế beta-adrenergic, chất ức chế ACE, chất đối kháng A II, chất đối kháng ET, chất đối kháng kép ET/A II, chất ức chế vasopepsiđaza, tPA, tPA tái tổ hợp, TNK, nPA, chất ức chếyếu tố VIIa, chất ức chế yếu tố Xa, chất ức chế yếu tố XIa, chất ức chế tạo huyết khối, warfarin, heparin, pravastatin, lovastatin, atorvastatin, simvastatin, NK-104, ZD-4522, biguanua, hỗn hợp biguanua/glyburide, spironolacton, eplerinon, đigitalis và ouabain; và các hợp chất captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril, omapatrilat, gemopatrilat, và razaxaban.