



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ C07D 487/04; A61K 31/519; A61P 35/00 (13) B

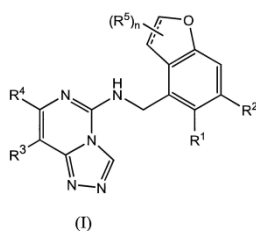


1-0027560

(21) 1-2017-01903 (22) 21/12/2015
(86) PCT/IB2015/059843 21/12/2015 (87) WO 2016/103155 30/06/2016
(30) PCT/CN2014/094644 23/12/2014 CN; PCT/CN2015/095320 23/11/2015 CN
(45) 25/02/2021 395 (43) 27/11/2017 356A
(73) NOVARTIS AG (CH)
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland
(72) CHAN, Ho Man (US); GU, Xiang-Ju Justin (US); HUANG, Ying (US); LI, Ling (CN); MI, Yuan (CN); QI, Wei (CN); SENDZIK, Martin (DE); SUN, Yongfeng (CN); WANG, Long (CN); YU, Zhengtian (US); ZHANG, Hailong (US); ZHANG, Ji Yue (jeff) (US); ZHANG, Man (CN); ZHANG, Qiong (CN); ZHAO, Kehao (US).
(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) HỢP CHẤT TRIAZOLOPYRIMIDIN, DƯỢC PHẨM VÀ TỔ HỢP CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó hữu ích để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn do trung gian PRC2 (Polycomb Repressive Complex 2):



trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , và n là như được xác định trong bản mô tả. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm và tổ hợp chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

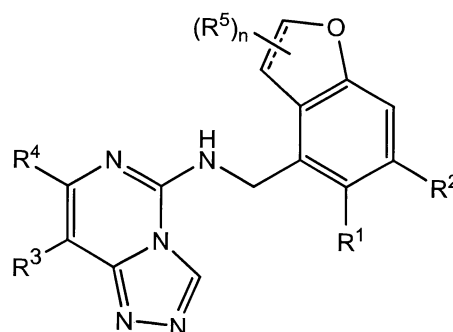
Sáng chế đề cập đến các hợp chất triazolopyrimidin, dược phẩm và tổ hợp chứa các hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các protein nhóm polycomb (PcG) là các enzym biến đổi chất nhiễm sắc, chúng bị rối loạn điều hòa trong nhiều bệnh ung thư ở người. Phức kìm hãm polycomb 2 (PRC2), bao gồm SUZ12 (chất ức chế zeste 12), EED (phát triển ngoại bì phôi) và tiểu đơn vị xúc tác, EZH2 (chất tăng cường chất tương đồng zeste 2), kìm hãm các gen bằng cách methyl hóa lysin 27 của histon H3 của lõi (H3K27me3) tại và xung quanh vùng promoter của các gen đích. PRC2 là thành phần quan trọng của bộ máy tế bào có liên quan đến sự điều hòa ngoại di truyền của quá trình phiên mã gen và có chức năng quan trọng trong sự phát triển và biệt hóa và tái tạo mô. Mặc dù EZH2 là tiểu đơn vị xúc tác, PRC2 đòi hỏi ít nhất là EED và SUZ12 cho hoạt tính methyltransferaza của nó. EED, SUZ12 và EZH2 biểu hiện quá mức trong nhiều bệnh ung thư, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan và v.v. EZH2 kích hoạt các đột biến được xác định ở các bệnh nhân mắc DLBCL (u lympho tế bào B lớn lan tỏa) và các bệnh nhân mắc FL (u lympho thể nang). Sự ức chế hoạt tính methyltransferaza của PRC2 do các hợp chất cạnh tranh với đồng yếu tố S-adenosyl methionin (SAM) ở bệnh DLBCL đảo ngược quá trình methyl hóa H3K27, tái kích hoạt sự biểu hiện của các gen đích và ức chế sự tăng trưởng/sự tăng sinh khối u. Vì vậy, PRC2 tạo ra đích được lý đối với bệnh DLBCL và các bệnh ung thư khác. Cụ thể là, tồn tại nhu cầu đối với các phân tử nhỏ ức chế hoạt tính của PRC2. Sáng chế đáp ứng nhu cầu này. Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 03/044021 bộc lộ hợp chất hữu ích trong điều trị ung thư thông qua điều biến intolơkin-1 và nhân tố α gây hoại tử khối u. Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2014/144747 bộc lộ hợp chất làm chất ức chế hoạt tính của PRC2 thông qua việc nhắm đích tiểu phần EZH2.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , và n là như được định nghĩa ở đây, bao gồm các chất đồng phân lập thể, các tautome, các muối dược dụng, các chất đa hình, hoặc các solvat của nó, hữu ích để điều trị các bệnh hoặc các rối loạn do trung gian PRC2.

Sáng chế cũng đề xuất các quy trình và chất trung gian để điều chế các hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất các dược phẩm chứa ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế và ít nhất một chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng. Dược phẩm này có thể còn chứa ít nhất một chất điều trị bổ sung. Dược quan tâm đặc biệt là các chất điều trị bổ sung được chọn từ: chất chống ung thư, chất điều biến miễn dịch, chất chống dị ứng, chất chống buồn nôn (hay chất chống nôn), thuốc giảm đau, chất bảo vệ tế bào khác, và các tổ hợp của chúng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong điều trị các bệnh hoặc các rối loạn do trung gian EED và/hoặc PRC2.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong trị liệu.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để sản xuất thuốc để điều trị các bệnh hoặc các rối loạn do trung gian EED và/hoặc PRC2.

Sáng chế đề xuất phương pháp để điều trị bệnh hoặc rối loạn do trung gian EED và/hoặc PRC2, bao gồm bước dùng cho bệnh nhân có nhu cầu lượng có hiệu quả điều trị bệnh của chất điều trị thứ nhất tùy ý với chất điều trị thứ hai, trong đó chất điều trị thứ nhất này là hợp chất theo sáng chế và chất điều trị thứ hai là một loại chất điều trị khác.

Ví dụ về các bệnh hoặc các rối loạn do trung gian EED và/hoặc PRC2 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho thể nang, các bệnh u lympho khác, bệnh bạch cầu, bệnh đa u tủy, bệnh u trung biểu mô, bệnh ung thư dạ dày, u hình que ác tính, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư biểu mô vú, bệnh ung thư đường mật và túi mật, bệnh ung thư biểu mô bàng quang, u não bao gồm u nguyên bào thần kinh, u bao sợi thần kinh, u thần kinh đệm, u nguyên bào đệm và u bào hình sao, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư ruột kết, u hắc tố, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư biểu mô vòm họng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận, bệnh ung thư biểu trực tràng, bệnh ung thư tuyến giáp, u tuyến cận giáp, u tử cung, và sacôm mô mềm như sacôm cơ vân (RMS), sacôm Kaposi, sacôm khớp xương, sacôm xương và sacôm Ewing.

Sáng chế mô tả phương pháp để điều trị bệnh hoặc rối loạn do trung gian EED và/hoặc PRC2, bao gồm bước dùng cho bệnh nhân có nhu cầu lượng có hiệu quả điều trị bệnh của chất điều trị thứ nhất tùy ý với chất điều trị thứ hai, trong đó chất điều trị thứ nhất là chất ức chế EED và chất điều trị thứ hai là một loại chất điều trị khác; trong đó bệnh hoặc rối loạn này được chọn từ u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho thể nang, các bệnh u lympho khác, bệnh bạch cầu, bệnh đa u tủy, bệnh ung thư dạ dày, u hình que ác tính, và bệnh ung thư biểu mô tế bào gan.

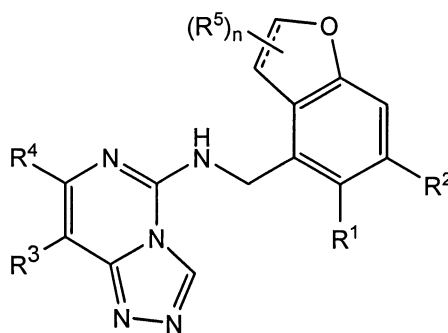
Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một mình, kết hợp với các hợp chất khác theo sáng chế, hoặc kết hợp với một hoặc nhiều, tốt hơn là một đến hai chất khác, đồng thời hoặc liên tục.

Các đặc điểm và lợi ích khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng qua phần mô tả chi tiết sáng chế và yêu cầu bảo hộ sau đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

I. Các hợp chất

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất, trong số nhiều hợp chất, hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

==== là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

R^1 và R^2 độc lập là H hoặc halogen;

R^3 độc lập được chọn từ: halogen, phenyl, và heteroaryl 5 đến 6 cạnh chứa các nguyên tử cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^a , O, và $S(O)_p$; trong đó phenyl và heteroaryl đã nêu được thế bằng 0 đến 3 R^{3A} ;

mỗi R^{3A} độc lập được chọn từ: halogen, CN, $-(O)_m-(C_1-C_6 \text{ alkyl được thế bằng } 0 \text{ đến } 1 R^{3B})$, $C_1-C_6 \text{ haloalkyl}$, $C_1-C_6 \text{ haloalkoxy}$, R^{3C} , $-OR^{3C}$, $-C(=O)R^{3D}$, $NR^{3E}R^{3F}$, $-C(=O)NR^{3E}R^{3F}$, $-NHC(=O)R^{3D}$, $-S(=O)_2R^{3D}$, $-S(=O)_2NR^{3E}R^{3F}$, $-NHS(=O)_2(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, và $-CR^{3C}R^{3E}R^{3G}$;

R^{3B} độc lập được chọn từ: OH, NR^eR^f , $C_1-C_4 \text{ alkoxy}$, $-C(=O)NR^eR^f$, $-S(=O)_2(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-NHC(=O)(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, và heteroxycloalkyl 5 đến 6 cạnh chứa các nguyên tử cacbon và 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^a , O, và $S(O)_p$; trong đó heteroxycloalkyl đã nêu được thế bằng 0 đến 2 R^c ;

mỗi R^{3C} độc lập được chọn từ: $C_3-C_6 \text{ xycloalkyl}$, phenyl, và dị vòng 4 đến 7 cạnh chứa các nguyên tử cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^a , O, và $S(O)_p$; trong đó mỗi gốc được thế bằng 0 đến 2 R^c ;

mỗi R^{3D} độc lập được chọn từ: $C_1-C_4 \text{ alkyl}$ và R^{3C} ;

R^{3E} và R^{3G} là, tại mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: H và $C_1-C_4 \text{ alkyl}$;

mỗi R^{3F} độc lập được chọn từ: H và $C_1-C_4 \text{ alkyl}$ được thế bằng 0 đến 1 R^d ;

R^4 độc lập được chọn từ: H, halogen và $C_1-C_4 \text{ alkyl}$;

R^5 độc lập được chọn từ OH và C_1 - C_4 alkyl;

mỗi R^a độc lập được chọn từ: H, $\rightarrow O$, C_1 - C_4 alkyl được thế bằng 0 đến 1 R^b , - $C(=O)H$, $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, C_3 - C_6 xycloalkyl, và benzyl;

R^b độc lập được chọn từ: halogen, OH và C_1 - C_4 alkoxy;

mỗi R^c độc lập được chọn từ: $=O$, halogen, OH, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, và C_1 - C_4 haloalkoxy;

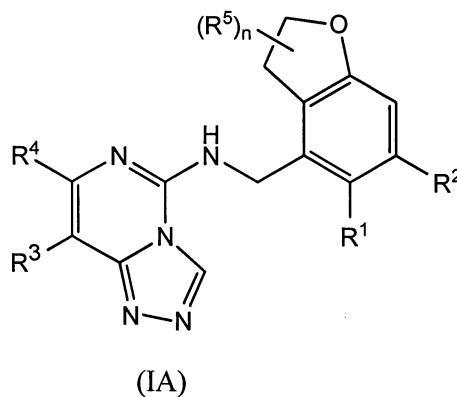
R^d độc lập được chọn từ: OH và NR^eR^f ;

R^e và R^f là, tại mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: H và C_1 - C_4 alkyl;

mỗi p độc lập được chọn từ 0, 1 và 2; và

m và n là, tại mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ 0 và 1.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IA):



hoặc muối được dụng của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh thứ nhất; trong đó:

R^1 và R^2 độc lập là H hoặc halogen;

R^3 độc lập được chọn từ: halogen, phenyl, và heteroaryl 5 đến 6 cạnh chứa các nguyên tử cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^a , O, và $S(O)_p$; trong đó phenyl và heteroaryl đã nêu được thế bằng 0 đến 3 R^{3A} ;

mỗi R^{3A} độc lập được chọn từ: halogen, CN, $-(O)_m-(C_1-C_6 \text{ alkyl được thế bằng } 0 \text{ đến } 1 R^{3B})$, $C_1-C_6 \text{ haloalkyl}$, $C_1-C_6 \text{ haloalkoxy}$, R^{3C} , $-OR^{3C}$, $-C(=O)R^{3D}$, $NR^{3E}R^{3F}$, $-C(=O)NR^{3E}R^{3F}$, $-NHC(=O)R^{3D}$, $-S(=O)_2R^{3D}$, $-S(=O)_2NR^{3E}R^{3F}$, $-NHS(=O)_2(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, và $-CR^{3C}R^{3E}R^{3G}$;

R^{3B} độc lập được chọn từ: OH, NR^eR^f , $C_1-C_4 \text{ alkoxy}$, $-C(=O)NR^eR^f$, $-S(=O)_2(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-NHC(=O)(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, và heteroxycloalkyl 5 đến 6 cạnh chứa các nguyên tử cacbon và 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^a , O, và $S(O)_p$; trong đó heteroxycloalkyl đã nêu được thế bằng 0 đến 2 R^c ;

mỗi R^{3C} độc lập được chọn từ: $C_3-C_6 \text{ xycloalkyl}$, phenyl, và dị vòng 4 đến 7 cạnh chứa các nguyên tử cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^a , O, và $S(O)_p$; trong đó mỗi gốc được thế bằng 0 đến 2 R^c ;

mỗi R^{3D} độc lập được chọn từ: $C_1-C_4 \text{ alkyl}$ và R^{3C} ;

R^{3E} và R^{3G} là, tại mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: H và $C_1-C_4 \text{ alkyl}$;

mỗi R^{3F} độc lập được chọn từ: H và $C_1-C_4 \text{ alkyl}$ được thế bằng 0 đến 1 R^d ;

R^4 độc lập được chọn từ: H, halogen và $C_1-C_4 \text{ alkyl}$;

R^5 độc lập là $C_1-C_4 \text{ alkyl}$;

mỗi R^a độc lập được chọn từ: H, $\rightarrow O$, $C_1-C_4 \text{ alkyl}$ được thế bằng 0 đến 1 R^b , $-C(=O)H$, $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $C_3-C_6 \text{ xycloalkyl}$, và benzyl;

R^b độc lập được chọn từ: halogen, OH và $C_1-C_4 \text{ alkoxy}$;

mỗi R^c độc lập được chọn từ: $=O$, halogen, OH, $C_1-C_4 \text{ alkyl}$, $C_1-C_4 \text{ haloalkyl}$, $C_1-C_4 \text{ alkoxy}$, và $C_1-C_4 \text{ haloalkoxy}$;

R^d độc lập được chọn từ: OH và NR^eR^f ;

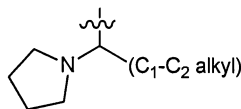
R^e và R^f là, tại mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: H và $C_1-C_4 \text{ alkyl}$;

mỗi p độc lập được chọn từ 0, 1 và 2; và

m và n là, tại mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ 0 và 1.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối được dụng của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh thứ nhất; trong đó:

mỗi R^{3A} độc lập được chọn từ: halogen, CN, $-(O)_m-(C_1-C_4 \text{ alkyl được thế bằng } 0 \text{ đến } 1 R^{3B})$, $C_1-C_4 \text{ haloalkyl}$, $C_1-C_4 \text{ haloalkoxy}$, R^{3C} , $-C(=O)R^{3D}$, $NR^{3E}R^{3F}$, $-C(=O)NR^{3E}R^{3F}$, $-S(=O)_2R^{3D}$, $-S(=O)_2NHR^{3F}$, $-NHS(=O)_2(C_1-C_4 \text{ alkyl})$,



$-O-C_3-C_6 \text{ xycloalkyl}$, và ;

R^a độc lập được chọn từ: H, $\rightarrow O$, $C_1-C_4 \text{ alkyl được thế bằng } 0 \text{ đến } 1 R^b$, $-C(=O)H$, $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, và $C_3-C_6 \text{ xycloalkyl}$;

R^4 là H;

m độc lập được chọn từ 0 và 1; và

n là 0.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối được dụng của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai; trong đó:

R^1 độc lập là H hoặc F;

R^2 là H; và

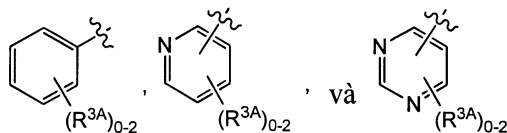
R^3 độc lập được chọn từ: phenyl và heteroaryl 6 cạnh chứa các nguyên tử cacbon và 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N và NR^a ; trong đó phenyl và heteroaryl đã nêu được thế bằng 0 đến 3 R^{3A} .

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối được dụng của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh thứ nhất, thứ hai và thứ ba; trong đó:

R^3 độc lập được chọn từ: phenyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl và pyrazinyl; trong đó mỗi gốc được thế bằng 0 đến 3 R^{3A} .

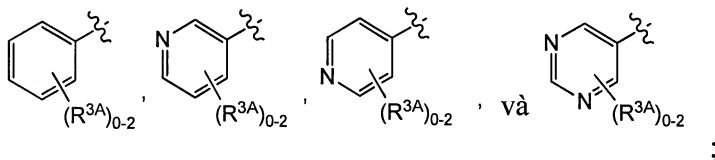
Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối dược dụng của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ tư, trong đó:

R^3 độc lập được chọn từ:

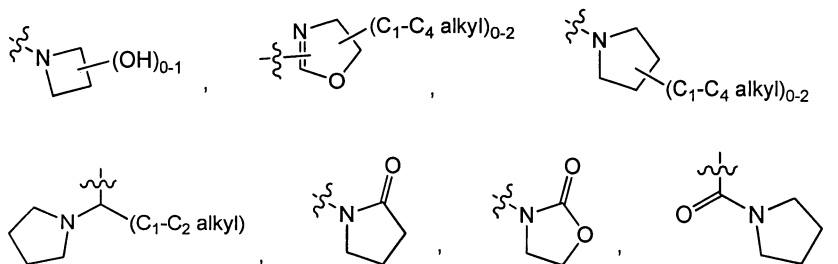


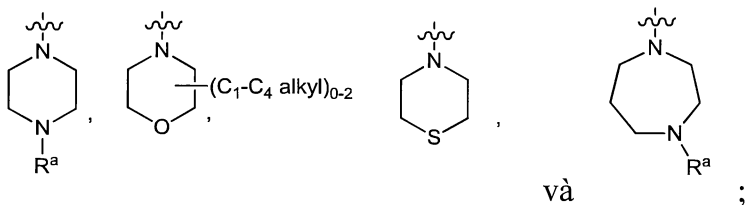
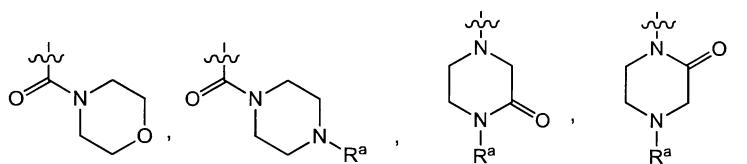
Theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối dược dụng của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ năm, trong đó:

R^3 độc lập được chọn từ:



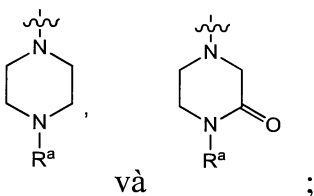
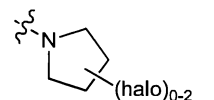
mỗi R^{3A} độc lập được chọn từ: halogen, CN, $-(O)_m-(C_1-C_4 \text{ alkyl được thế bằng } 0 \text{ đến } 1 \text{ } R^{3B})$, $C_1-C_4 \text{ haloalkyl}$, $C_1-C_4 \text{ haloalkoxy}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ alkyl})_2$, $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ alkyl})(CH_2)_2N(C_1-C_4 \text{ alkyl})_2$, $-CH_2NHC(=O)(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-S(=O)_2R^{3D}$, $-S(=O)_2NH(C_1-C_4 \text{ alkyl được thế bằng } 0 \text{ đến } 1 \text{ OH})$, $-NHS(=O)_2(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, NH_2 , $-NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-N(C_1-C_4 \text{ alkyl})_2$, $C_3-C_6\text{xycloalkyl}$,





R^{3B} độc lập được chọn từ: OH, NH_2 , $NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $N(C_1-C_4 \text{ alkyl})_2$,

C_1-C_4 alkoxy, $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ alkyl})_2$, $-S(=O)_2(C_1-C_4 \text{ alkyl})$,

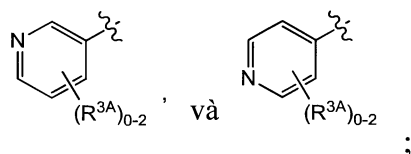


R^{3D} độc lập được chọn từ: C_1-C_4 alkyl và 1H-piperidin-4-yl; và

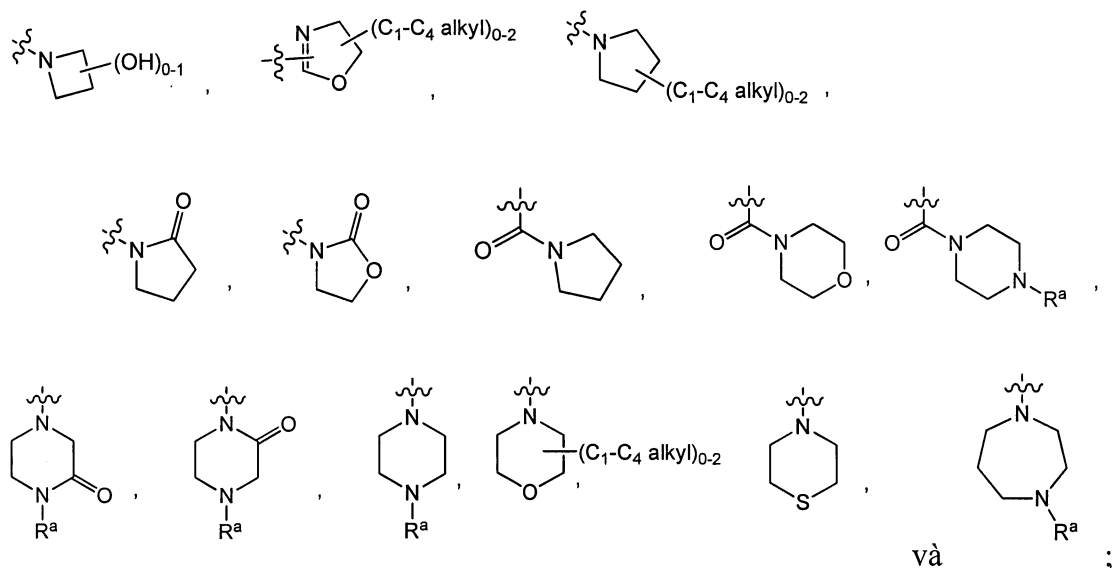
mỗi R^a độc lập được chọn từ: H, C_1-C_4 alkyl, $-C(=O)H$, $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, và $-CO_2(C_1-C_4 \text{ alkyl})$.

Theo khía cạnh thứ bảy, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối được dụng của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ sáu, trong đó:

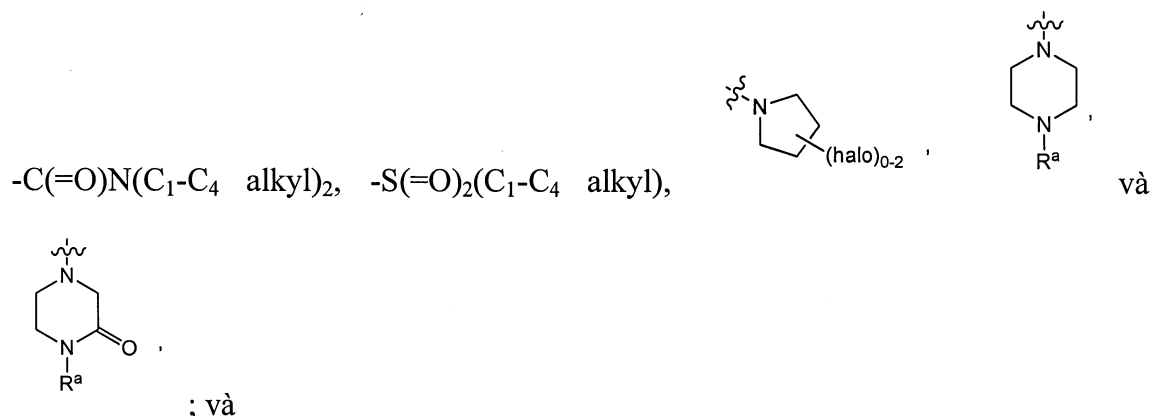
R^3 độc lập được chọn từ:



mỗi R^{3A} độc lập được chọn từ: halogen, CN, -(O)_m-(C₁-C₄ alkyl được thế bằng 0 đến 1 R^{3B}), C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ haloalkoxy, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ alkyl), -C(=O)N(C₁-C₄ alkyl)₂, -C(=O)N(C₁-C₄ alkyl)(CH₂)₂N(C₁-C₄ alkyl)₂, -CH₂NHC(=O)(C₁-C₄ alkyl), -S(=O)₂(C₁-C₄ alkyl), NH₂, NH(C₁-C₄ alkyl), N(C₁-C₄ alkyl)₂, C₃-C₆ xycloalkyl,



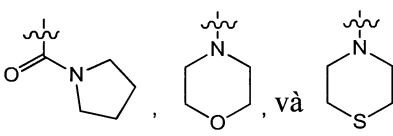
R^{3B} độc lập được chọn từ: OH, N(C₁-C₄ alkyl)₂, C₁-C₄ alkoxy,



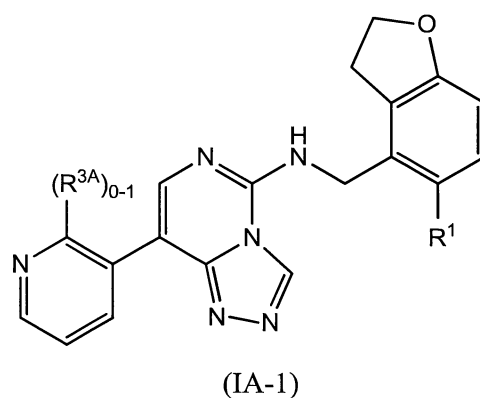
mỗi R^a độc lập được chọn từ: H, C₁-C₄ alkyl, -C(=O)H, -C(=O)(C₁-C₄ alkyl), và -CO₂(C₁-C₄ alkyl).

Theo khía cạnh thứ tám, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối được dùng của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ bảy, trong đó:

mỗi R^{3A} độc lập được chọn từ: F, Cl, CH_3 , $-CH_2OH$, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2NHC(=O)CH_3$,

,
 $-S(=O)_2CH_3$, NH_2 , cyclopropyl, .

Theo khía cạnh thứ chín, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IA-1):



hoặc muối được dụng của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh trên; trong đó:

R^1 độc lập là H hoặc F; và

R^{3A} độc lập được chọn từ: F, CH_3 , $-CH_2OH$, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , và $-OCH_3$.

Theo khía cạnh thứ mười, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối được dụng của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai; trong đó:

R^1 độc lập là H hoặc F;

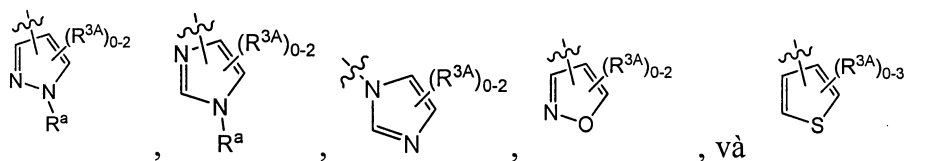
R^2 là H;

R^3 độc lập là heteroaryl 5 cạnh chứa các nguyên tử cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^a , O, và $S(O)_p$; trong đó heteroaryl đã nêu được thế bằng 0 đến 3 R^{3A} ; và

R^a độc lập được chọn từ: H, C_1 - C_4 alkyl được thế bằng 0 đến 1 R^b , $-C(=O)H$, $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, C_3 - C_6 xycloalkyl, và benzyl.

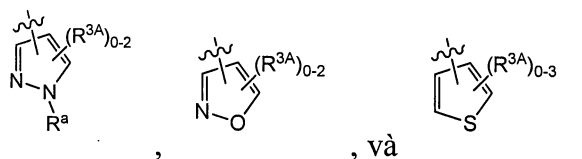
Theo khía cạnh thứ mười một, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối được dụng của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh thứ nhất, thứ hai và thứ mười; trong đó:

R^3 độc lập được chọn từ:



Theo khía cạnh khác, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối được dụng của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh thứ nhất, thứ hai và thứ mười; trong đó:

R^3 độc lập được chọn từ:

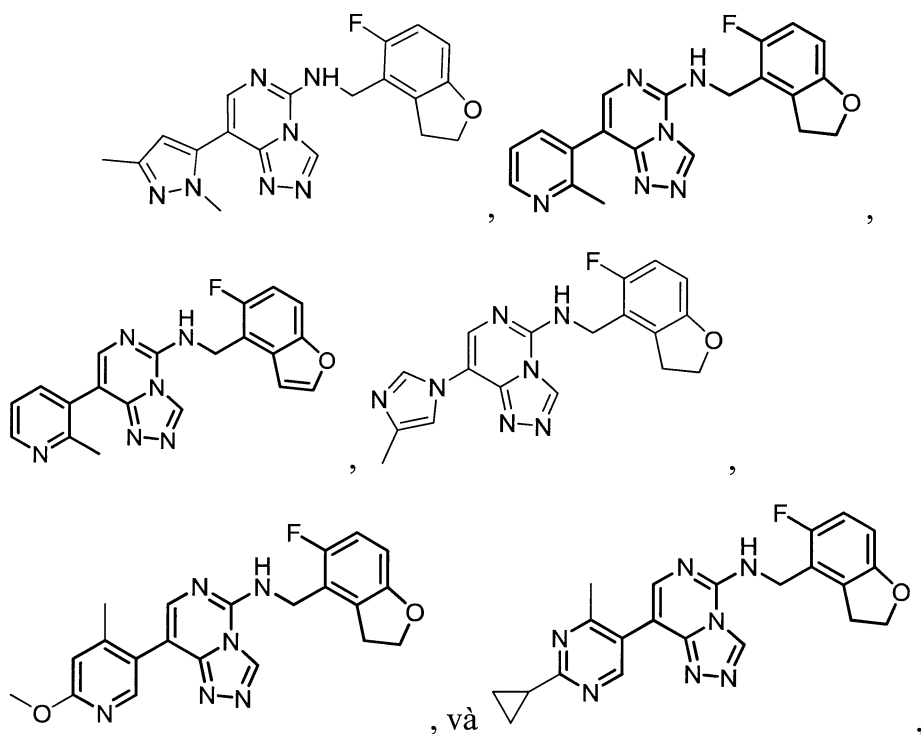


Theo khía cạnh thứ mười hai, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I), (IA), hoặc (IA-1), hoặc muối được dụng của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh trên, trong đó:

R^1 là F.

Theo khía cạnh thứ mười ba, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ các ví dụ được minh họa hoặc muối được dụng của nó, bao gồm tất cả các hợp chất theo các ví dụ từ 1 đến 245.

Theo khía cạnh thứ mười bốn, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ:



hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo ví dụ 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là 8-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo ví dụ 1, trong đó hợp chất này là 8-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo ví dụ 2 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo ví dụ 2, trong đó hợp chất này là N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo ví dụ 5 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(6-metoxi-4-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo ví dụ 5, trong đó hợp chất này là N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(6-metoxi-4-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo ví dụ 8 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là 8-(2-xyclopropyl-4-metylpyrimidin-5-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo ví dụ 8, trong đó hợp chất này là 8-(2-xyclopropyl-4-metylpyrimidin-5-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo ví dụ 207 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là N-((5-flobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin.

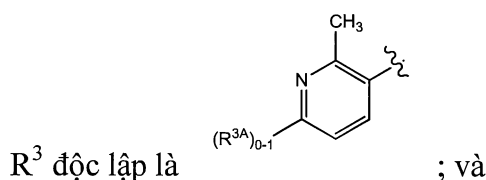
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo ví dụ 207, trong đó hợp chất này là N-((5-flobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo ví dụ 233 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo ví dụ 233, trong đó hợp chất này là N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin.

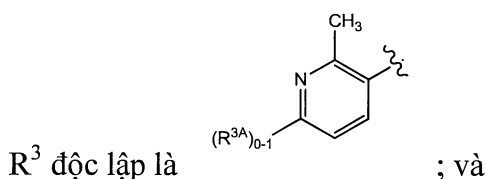
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng của nó, được chọn từ danh sách tập hợp con bất kỳ gồm các hợp chất nằm trong phạm vi của khía cạnh thứ mười ba.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ bảy, trong đó:



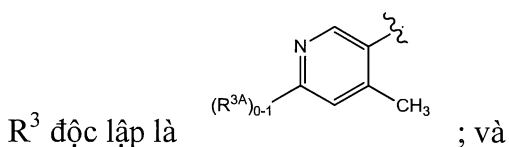
mỗi R^{3A} độc lập được chọn từ: C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 haloalkoxy, $-\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, và C_3 - C_6 xycloalkyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ bảy, trong đó:



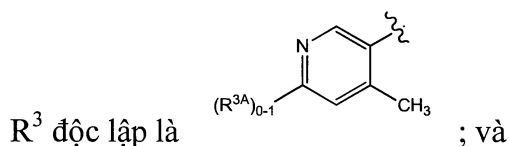
mỗi R^{3A} độc lập được chọn từ: CH_3 , OCH_3 , $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{CH}_3)$, và xyclopropyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ bảy, trong đó:



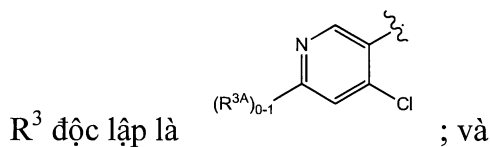
mỗi R^{3A} độc lập được chọn từ: C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 haloalkoxy, và - O - C_3 - C_6 xycloalkyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ bảy, trong đó:



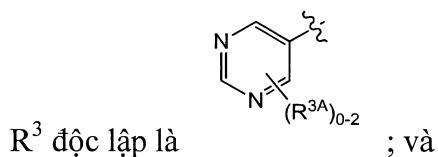
mỗi R^{3A} độc lập được chọn từ: OCH_3 , OCH_2CH_3 , $-OCHF_2$, và - O -xyclopropyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ bảy, trong đó:



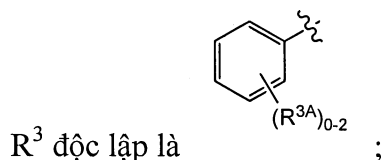
mỗi R^{3A} độc lập được chọn từ: C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 haloalkoxy, và - O - C_3 - C_6 xycloalkyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ sáu, trong đó:

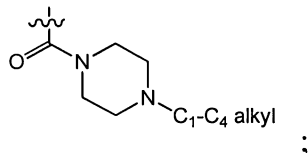
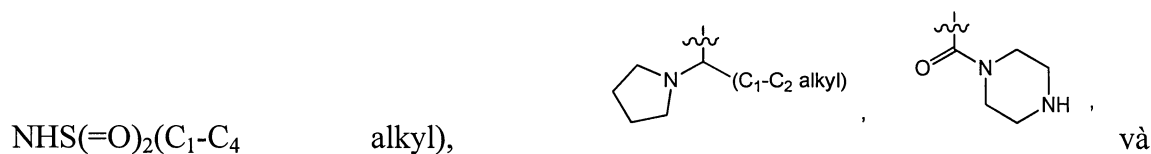


mỗi R^{3A} độc lập được chọn từ: halogen, CN, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 haloalkoxy, $N(C_1$ - C_4 alkyl) $_2$, và C_3 - C_6 xycloalkyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ sáu, trong đó:



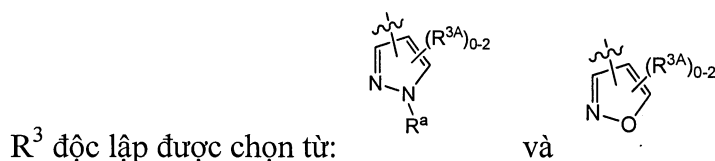
mỗi R^{3A} độc lập được chọn từ: halogen, CN, $-(O)_m$ -(C_1 - C_4 alkyl được thế bằng 0 đến 1 R^{3B}), C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 haloalkoxy, $C(=O)NH_2$, $-S(=O)_2R^{3c}$, $-S(=O)_2NH(C_1$ - C_4 alkyl được thế bằng 0 đến 1 OH), -



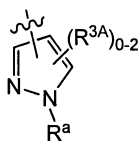
R^{3B} độc lập được chọn từ: OH, NH_2 , $N(C_1$ - C_4 alkyl) $_2$, và $-S(=O)_2(C_1$ - C_4 alkyl); và

R^{3c} độc lập được chọn từ: C_1 - C_4 alkyl và 1H-piperidin-4-yl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (IA), hoặc muối được dụng của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh thứ nhất, thứ hai, thứ mười và thứ mười một; trong đó:



Theo khía cạnh khác, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (IA), hoặc muối được dụng của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh thứ nhất, thứ hai, thứ mười và thứ mười một; trong đó:



R^3 độc lập là ;

mỗi R^{3A} độc lập được chọn từ: C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 haloalkyl, và C_1 - C_4 haloalkoxy;

R^a độc lập được chọn từ: H, C_1 - C_4 alkyl được thế bằng 0 đến 1 R^b , và C_3 - C_6 xycloalkyl; và

R^b độc lập được chọn từ: OH và C_1 - C_4 alkoxy.

Theo phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có giá trị $IC_{50} \leq 5\mu M$, sử dụng các thử nghiệm gắn kết EED Alphascreen, LC-MS và/hoặc ELISA được bộc lộ ở đây, tốt hơn là, giá trị $IC_{50} \leq 1\mu M$, tốt hơn nữa là, giá trị $IC_{50} \leq 0,5\mu M$, thậm chí tốt hơn nữa là, giá trị $IC_{50} \leq 0,1\mu M$.

II. Các phương án khác

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm, chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng.

Dược phẩm này hữu ích trong điều trị các bệnh hoặc các rối loạn do trung gian EED và/hoặc PRC2.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm như được xác định ở trên còn chứa chất điều trị bổ sung.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất theo sáng chế.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chất trung gian để điều chế hợp chất theo sáng chế.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế, để sử dụng trong trị liệu, một mình, hoặc tùy ý kết hợp với hợp chất khác theo sáng chế và/hoặc ít nhất một loại chất điều trị khác.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong trị liệu, để điều trị các bệnh hoặc các rối loạn do trung gian EED và/hoặc PRC2, một mình, hoặc tùy ý kết hợp với hợp chất khác theo sáng chế và/hoặc ít nhất một loại chất điều trị khác.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp để điều trị bệnh hoặc rối loạn do trung gian EED và/hoặc PRC2, bao gồm bước dùng cho bệnh nhân cần sự điều trị này lượng có hiệu quả điều trị bệnh của ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế, một mình, hoặc tùy ý kết hợp với hợp chất khác theo sáng chế và/hoặc ít nhất một loại chất điều trị khác.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp để điều trị bệnh hoặc rối loạn do trung gian EED và/hoặc PRC2, bao gồm bước dùng cho bệnh nhân có nhu cầu lượng có hiệu quả điều trị bệnh của chất điều trị thứ nhất và thứ hai, trong đó chất điều trị thứ nhất là hợp chất theo sáng chế và chất điều trị thứ hai là một loại chất điều trị khác.

Theo phương án khác, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc rối loạn do trung gian EED và/hoặc PRC2, một mình, hoặc tùy ý kết hợp với hợp chất khác theo sáng chế và/hoặc ít nhất một loại chất điều trị khác.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm được kết hợp của hợp chất theo sáng chế và (các) chất điều trị bổ sung để sử dụng trong trị liệu.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất tổ hợp của hợp chất theo sáng chế và (các) chất điều trị bổ sung để sử dụng đồng thời hoặc riêng biệt trong trị liệu.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm được kết hợp của hợp chất theo sáng chế và (các) chất điều trị bổ sung để sử dụng đồng thời, riêng biệt hoặc nối tiếp trong điều trị các bệnh hoặc các rối loạn do trung gian EED và/hoặc PRC2. Hợp chất này có thể được dùng như là dược phẩm được mô tả ở đây.

Ví dụ về bệnh hoặc rối loạn do trung gian EED và/hoặc PRC2 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho thể nang, các bệnh u lympho khác, bệnh bạch cầu, bệnh đa u tủy, bệnh u trung biểu mô, bệnh ung thư dạ dày, u hình que ác tính, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư biểu mô vú, bệnh ung thư đường mật và túi mật, bệnh ung thư biểu mô bàng quang, u não bao gồm u nguyên bào thần kinh, u thần kinh đệm, u nguyên bào đệm và u bào hình sao, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư ruột kết, u hắc tố, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư biểu mô vòm họng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận, bệnh ung thư biểu trực tràng, bệnh ung thư tuyến giáp, u tuyến cận giáp, u tử cung, và sacôm mô mềm được chọn từ sacôm cơ vân (RMS), sacôm Kaposi, sacôm khớp xương, sacôm xương và sacôm Ewing.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp để điều trị bệnh hoặc rối loạn do trung gian EED và/hoặc PRC2, bao gồm bước dùng cho bệnh nhân có nhu cầu lượng có hiệu quả điều trị bệnh của chất điều trị thứ nhất tùy ý với chất điều trị thứ hai, trong đó chất điều trị thứ nhất là chất ức chế EED và chất điều trị thứ hai là một loại chất điều trị khác; trong đó bệnh hoặc rối loạn này được chọn từ u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho thể nang, các bệnh u lympho khác, bệnh bạch cầu, bệnh đa u tủy, bệnh ung thư dạ dày, u hình que ác tính, và bệnh ung thư biểu mô tế bào gan.

Theo phương án khác, chất điều trị bổ sung được sử dụng trong các dược phẩm kết hợp hoặc các phương pháp kết hợp hoặc các cách sử dụng kết hợp, được chọn từ

một hoặc nhiều, tốt hơn là từ một đến ba, trong số các chất điều trị sau: chất chống ung thư, chất điều biến miễn dịch, chất chống dị ứng, chất chống buồn nôn (hay chất chống nôn), thuốc giảm đau, chất bảo vệ tế bào khác, và các tổ hợp của chúng.

Nhiều phương án khác nhau (đã được liệt kê) theo sáng chế được mô tả ở đây. Các đặc điểm được cụ thể hóa trong mỗi phương án sẽ được thừa nhận là có thể được kết hợp với các đặc điểm được cụ thể hóa khác để đề xuất các phương án khác nữa của sáng chế. Cũng nên hiểu rằng, mỗi yếu tố riêng lẻ của các phương án là phương án độc lập riêng của nó.

Các đặc điểm khác của sáng chế cần trở nên rõ ràng trong quá trình mô tả các phương án ví dụ ở trên được đưa ra nhằm minh họa sáng chế và không nhằm mục đích giới hạn sáng chế.

III. Các định nghĩa

Các thuật ngữ chung được sử dụng trên đây và dưới đây nằm trong ngữ cảnh của sáng chế tốt hơn là có ý nghĩa sau đây, trừ phi được chỉ định khác, trong trường hợp nhiều thuật ngữ chung hơn được sử dụng ở bất kỳ đâu, chúng độc lập với nhau, có thể được thay thế bằng nhiều định nghĩa cụ thể hơn hoặc vẫn duy trì ý nghĩa đó, do đó xác định các phương án chi tiết hơn của sáng chế.

Tất cả các phương pháp được mô tả ở đây có thể được tiến hành theo thứ tự thích hợp bất kỳ trừ phi có quy định khác ở đây hoặc trái ngược rõ ràng khác theo ngữ cảnh. Việc sử dụng bất kỳ và tất cả ví dụ, hoặc ngôn ngữ ví dụ (ví dụ: “như là”) được đề xuất ở đây chỉ nhằm minh họa rõ hơn sáng chế và không đặt ra giới hạn lên phạm vi của sáng chế nếu không được yêu cầu bảo hộ.

Thuật ngữ biểu thị số ít và các thuật ngữ tương tự được sử dụng trong ngữ cảnh của sáng chế (đặc biệt trong ngữ cảnh của các yêu cầu bảo hộ) cần được hiểu là bao gồm cả thuật ngữ số ít và số nhiều, trừ phi có quy định khác ở đây hoặc trái ngược rõ ràng theo ngữ cảnh.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “nguyên tử khác loại” dùng để chỉ các nguyên tử nitơ (N), oxy (O) hoặc lưu huỳnh (S), cụ thể là nitơ hoặc oxy.

Trừ phi có quy định khác, nguyên tử khác loại bất kỳ có hóa trị không thỏa mãn được giả định là chứa các nguyên tử hydro đủ để thỏa mãn hóa trị.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “alkyl” dùng để chỉ gốc hydrocacbon có công thức chung C_nH_{2n+1} . Gốc alkan này có thể là thẳng hoặc phân nhánh. Ví dụ, thuật ngữ “ C_1 - C_{10} alkyl” hoặc “ C_1 đến C_{10} alkyl” dùng để chỉ nhóm béo hóa trị một, mạch thẳng, hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon (ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, s-butyl, t-butyl, n-pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, neopentyl, 3,3-dimetylpropyl, hexyl, 2-metylpentyl, heptyl, và tương tự).

Thuật ngữ “alkylen” dùng để chỉ nhóm alkyl hóa trị hai. Ví dụ, thuật ngữ “ C_1 - C_6 alkylen” hoặc “ C_1 đến C_6 alkylen” dùng để chỉ nhóm béo hóa trị hai, mạch thẳng, hoặc phân nhánh chứa 1 đến 6 nguyên tử cacbon (ví dụ, metylen ($-CH_2-$), etylen ($-CH_2CH_2-$), n-propylen ($-CH_2CH_2CH_2-$), iso-propylen ($-CH(CH_3)CH_2-$), n-butylen, sec-butylen, iso-butylen, tert-butylen, n-pentylen, isopentylen, neopentylen, n-hexylen và tương tự).

Thuật ngữ “alkoxy” dùng để chỉ alkyl được liên kết với oxy, cũng có thể được thể hiện dưới dạng $-O-R$ hoặc $-OR$, trong đó R là nhóm alkyl. “ C_1 - C_6 alkoxy” hoặc “ C_1 đến C_6 alkoxy” nhằm bao gồm các nhóm C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , và C_6 . Ví dụ về các nhóm alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy (ví dụ, n-propoxy và isopropoxy), và t-butoxy. Tương tự, “alkylthio” hoặc “thioalkoxy” là nhóm alkyl như được xác định ở trên chứa số nguyên tử cacbon xác định được gắn vào thông qua cầu nối lưu huỳnh; ví dụ metyl-S- và etyl-S-.

“Halogen” hoặc “halo” có thể là flo, clo, brom hoặc iot (các halogen được ưu tiên làm phần tử thế là flo và clo).

“Haloalkyl” nhằm bao gồm cả các nhóm hydrocacbon béo no mạch nhánh và mạch thẳng có số nguyên tử cacbon xác định, được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Ví dụ về haloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, flometyl, diflometyl, triflometyl, triclometyl, pentaflloetyl, pentacloetyl, 2,2,2-trifloetyl, heptafllopropyl, và heptaclopropyl. Ví dụ về haloalkyl còn bao gồm “floalkyl” được chủ định bao gồm cả các nhóm hydrocacbon béo no mạch nhánh và mạch thẳng có số nguyên tử cacbon xác định, được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo.

“Haloalkoxy” là nhóm haloalkyl như được định nghĩa ở trên có số nguyên tử cacbon xác định được gắn vào thông qua cầu nối oxy. Ví dụ, “C₁-C₆ haloalkoxy” hoặc “C₁ đến C₆ haloalkoxy” là nhằm bao gồm cả các nhóm C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, và C₆ haloalkoxy. Ví dụ về haloalkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy, và pentaflotoxy. Tương tự, “haloalkylthio” hoặc “thiohaloalkoxy” là nhóm haloalkyl như được xác định ở trên có số nguyên tử cacbon xác định được gắn vào thông qua cầu nối lưu huỳnh; ví dụ triflometyl-S-, và pentaflotoetyl-S-.

Thuật ngữ “oxo” hoặc -C(O)- dùng để chỉ nhóm cacbonyl. Ví dụ, keton, aldehyt, hoặc phần của nhóm axit, este, amit, lacton, hoặc lactam.

Thuật ngữ “xycloalkyl” dùng để chỉ vòng cacboxyclic không thơm mà là vòng được hydro hóa toàn bộ, bao gồm các hệ vòng mono-, bi- hoặc poly-xyclic. “C₃-C₈ xycloalkyl” hay “C₃ đến C₈ xycloalkyl” là nhằm bao gồm các nhóm C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ và C₈ xycloalkyl. Ví dụ về các nhóm xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và norbornyl.

Thuật ngữ “aryl” dùng để chỉ các gốc cacboxyclic thơm 6 đến 10 cạnh chứa hệ vòng đơn (ví dụ, phenyl) hoặc hệ vòng ngưng tụ (ví dụ, naphtalen). Nhóm aryl điển hình là nhóm phenyl.

Thuật ngữ “benzyl”, như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nhóm metyl mà trên đó một trong số các nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm phenyl.

“Heteroxycloalkyl” nghĩa là xycloalkyl, như được định nghĩa trong đơn này, với điều kiện là một hoặc nhiều trong số các cacbon trên vòng quy định được thay thế bằng gốc được chọn từ -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O) - và -S(O)₂-, trong đó R là hydro, C₁₋₄alkyl hoặc nhóm bảo vệ nitơ (ví dụ, cacbobenzyloxy, p-metoxybenzyl cacbonyl, t-butoxycacbonyl, axetyl, benzoyl, benzyl, p-metoxy-benzyl, p-metoxy-phenyl, 3,4-dimetoxibenzy, và tương tự). Ví dụ, heteroxycloalkyl 3 đến 8 cạnh bao gồm epoxy, aziridinyl, azetidiny, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, tetrahydrothienyl 1,1-dioxit, oxazolidinyl, thiazolidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinyl-2-on, morpholino, piperazinyl, piperidinyl, piperidinylon, pyrazolidinyl, hexahydropyrimidinyl, 1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl, thiomorpholino, sulfanomorpholino, sulfonomorpholino, octahydropyrol[3,2-b]pyrrol, và tương tự.

Thuật ngữ “dị vòng no một phần” dùng để chỉ vòng không thơm được hydro hóa một phần và có thể tồn tại ở dạng vòng đơn, vòng bixyclic (bao gồm các vòng ngưng tụ). Trừ phi có quy định khác, dị vòng đã nêu nói chung là vòng 5 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ -O-, -N=, -NR-, và -S-, (tốt hơn là 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại). Các dị vòng no một phần bao gồm các nhóm như dihydrofuranyl, dihydrooxazolyl, dihydropyridinyl, imidazolyl, 1H-dihydroimidazolyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, 2H-cromenyl, oxazinyl và tương tự. Dị vòng no một phần còn bao gồm các nhóm trong đó dị vòng này được ngưng tụ với vòng aryl hoặc heteroaryl (ví dụ, 2,3-dihydrobenzofuranyl, indolinyl (hoặc 2,3-dihydroindolyl), 2,3-dihydrobenzothiophenyl, 2,3-dihydrobenzothiazolyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazinyl, và tương tự).

Thuật ngữ “dị vòng no một phần hoặc toàn bộ” dùng để chỉ vòng không thơm hoặc là được hydro hóa một phần hoặc là được hydro hóa toàn bộ và có thể tồn tại dưới dạng vòng đơn, vòng bixyclic (bao gồm các vòng ngưng tụ) hoặc vòng xoắn. Trừ phi có quy định khác, dị vòng này nói chung là vòng 3 đến 12 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại (tốt hơn là 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại) độc lập được chọn từ lưu huỳnh, oxy và/hoặc nitơ. Khi thuật ngữ “dị vòng no một phần hoặc toàn bộ” được sử dụng, thuật ngữ này nhằm bao gồm “heteroxycloalkyl”, và “dị vòng no một phần”. Ví dụ về các vòng xoắn bao gồm 2,6-diazaspiro[3.3]heptanyl, 3-azaspiro[5.5]undecanyl, 3,9-diazaspiro[5.5]undecanyl, và tương tự.

Thuật ngữ “heteroaryl” dùng để chỉ các gốc thơm chứa ít nhất một nguyên tử khác loại (ví dụ, oxy, lưu huỳnh, nitơ hoặc các tổ hợp của chúng) nằm trong hệ vòng thơm 5 đến 10 cạnh (ví dụ, pyrolyl, pyridyl, pyrazolyl, indolyl, indazolyl, thienyl, furanyl, benzofuranyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, triazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, thiazolyl, purinyl, benzimidazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, benzopyranyl, benzothiophenyl, benzoimidazolyl, benzoxazolyl, 1H-benzo[d][1,2,3]triazolyl, và tương tự.). Gốc dị thơm có thể bao gồm hệ vòng đơn hoặc ngưng tụ. Vòng heteroaryl đơn điển hình là vòng 5 đến 6 cạnh chứa từ một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ và hệ vòng heteroaryl ngưng tụ điển hình là hệ vòng 9 đến 10 cạnh chứa từ một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ. Hệ vòng heteroaryl ngưng

tụ có thể bao gồm hai vòng heteroaryl ngưng tụ cùng nhau hoặc heteroaryl ngưng tụ với aryl (ví dụ, phenyl).

Khi thuật ngữ “dị vòng” được sử dụng, nó nhằm bao gồm “heteroxycloalkyl”, “dị vòng no một phần hoặc toàn bộ”, “dị vòng no một phần”, “dị vòng no toàn bộ” và “heteroaryl”.

Thuật ngữ “ion đối” được sử dụng để mô tả các loại tích điện âm như clorua, bromua, hydroxit, axetat, và sulfat hoặc loại tích điện dương như natri (Na^+), kali (K^+), amoni (R_nNH_m^+ , trong đó $n=0-4$, $m=0-4$ và $m+n=4$) và tương tự.

Khi vòng có dấu chấm được sử dụng nằm trong cấu trúc vòng, nó chỉ ra là cấu trúc vòng này có thể là no, no một phần hoặc không no.

Như được đề cập đến ở đây, thuật ngữ “được thế” nghĩa là ít nhất một nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm không chứa hydro, với điều kiện là hóa trị bình thường được duy trì và sự thay thế này tạo thành hợp chất ổn định. Khi phần tử thế là keto (nghĩa là, $=\text{O}$), thì 2 hydro trên nguyên tử này được thay thế. Các phần tử thế keto không có mặt trên các gốc thiom. Khi hệ vòng (ví dụ, cacboxycyclic hoặc heteroxycyclic) đã nêu được thế bằng nhóm cacbonyl hoặc liên kết đôi, nó được chủ định là nhóm cacbonyl hoặc liên kết đôi này là một phần của (nghĩa là, nằm trong) vòng này. Liên kết đôi của vòng, như được sử dụng ở đây, là liên kết đôi được tạo thành giữa hai nguyên tử vòng kề nhau (ví dụ, $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$, hoặc $\text{N}=\text{N}$).

Trong trường hợp trong đó có các nguyên tử nitơ (ví dụ, amin) trên các hợp chất theo sáng chế, chúng có thể được chuyển hóa thành các N-oxit bằng cách xử lý với chất oxy hóa (ví dụ, mCPBA và/hoặc hydro peroxit) để tạo ra các hợp chất khác theo sáng chế. Vì vậy, các nguyên tử nitơ được thể hiện và được yêu cầu bảo hộ được xem là bao gồm cả nitơ được thể hiện và dẫn xuất N-oxit ($\text{N}\rightarrow\text{O}$) của nó.

Khi biến thể bất kỳ xuất hiện nhiều hơn một lần trong thành phần hoặc công thức bất kỳ đối với hợp chất, định nghĩa về nó tại mỗi lần xuất hiện này độc lập với định nghĩa về nó ở mỗi lần xuất hiện khác. Vì vậy, ví dụ, nếu nhóm được thể hiện được thế bằng các nhóm 0 đến 3 R, thì nhóm đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng lên tới ba nhóm R, và tại mỗi lần xuất hiện R được chọn mà không phụ thuộc vào định nghĩa về R. Ví dụ, theo khía cạnh thứ nhất, điều này áp dụng cho 0 đến 3 R^{3A}

trong định nghĩa R^3 , sao cho khi R^3 là phenyl hoặc heteroaryl 5 đến 6 cạnh, các nhóm này hoặc là không được thế (không được thế bằng R^{3A}) hoặc được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm R^{3A} được chọn tại mỗi lần xuất hiện không phụ thuộc vào các định nghĩa cho trước đối với R^{3A} . Điều này áp dụng tương tự cho 0 đến 2 R^c trong các định nghĩa R^{3B} và R^{3c} , và cho 0 đến 1 R^d trong định nghĩa R^{3F} .

Khi liên kết với phần tử thế được thể hiện là bất chéo liên kết kết nối hai nguyên tử trong vòng, thì phần tử thế này có thể được liên kết với nguyên tử bất kỳ trên vòng này. Khi phần tử thế được liệt kê mà không chỉ ra nguyên tử trong đó phần tử thế này liên kết với phần còn lại của hợp chất có công thức cho trước, thì phần tử thế này có thể được liên kết thông qua nguyên tử bất kỳ trong phần tử thế này.

Sự kết hợp của các phần tử thế và/hoặc các biến thể được cho phép chỉ khi sự kết hợp này tạo thành các hợp chất ổn định.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ có thể hiểu, ví dụ, nhóm keton ($-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$) trong phân tử có thể tautome hóa thành dạng enol của nó ($-\text{C}=\text{C}-\text{OH}$). Vì vậy, sáng chế được chủ định là bao gồm tất cả các tautome có thể có thậm chí khi cấu trúc chỉ mô tả một trong số chúng.

Cụm từ “được dụng” chỉ ra rằng chất hoặc chế phẩm phải tương thích hóa học và/hoặc độc học, với các thành phần khác chứa chế phẩm, và/hoặc động vật có vú đang được điều trị với nó.

Trừ phi có quy định khác, thuật ngữ “hợp chất theo sáng chế” hay “hợp chất theo bản mô tả” dùng để chỉ các hợp chất có công thức (I), (IA) hoặc (IA-1), cũng như chất đồng phân lập thể (bao gồm các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân đối ảnh và các raxemat), các chất đồng phân hình học, các chất đồng phân cấu dạng (bao gồm rotame và astropisome), các tautome, các hợp chất đánh dấu đồng vị (bao gồm sự thế đơteri), và các gốc được hình thành vốn có (ví dụ, các chất đa hình, các solvat và/hoặc các hydrat). Khi gốc có mặt có khả năng tạo thành muối, thì muối này cũng bao gồm, cụ thể là các muối được dụng.

Sẽ được thừa nhận bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực là các hợp chất theo sáng chế có thể chứa các tâm không đối xứng và như vậy có thể tồn tại ở nhiều dạng đồng phân khác nhau. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “các chất đồng

phân” dùng để chỉ các hợp chất khác nhau có cùng công thức phân tử nhưng khác biệt trong sự sắp xếp và cấu hình của các nguyên tử này.

“Các chất đồng phân đối ảnh” là cặp chất đồng phân lập thể mà ảnh gương không chồng khít lên nhau. Hỗn hợp 1:1 của cặp chất đồng phân đối ảnh là hỗn hợp “raxemic”. Thuật ngữ này được sử dụng để chỉ hỗn hợp raxemic khi thích hợp. Khi xác định hóa lập thể đối với các hợp chất theo sáng chế, chất đồng phân lập thể đơn có cấu hình tương đối và tuyệt đối đã biết gồm hai tâm không đối xứng được xác định bằng cách sử dụng hệ RS thông thường (ví dụ, (1S,2S)); chất đồng phân lập thể đơn có cấu hình tương đối đã biết nhưng cấu hình tuyệt đối chưa biết được chỉ định bằng các dấu sao (ví dụ, (1R*,2R*)); và raxemat gồm hai chữ cái (ví dụ, (1RS,2RS) là hỗn hợp raxemic của (1R,2R) và (1S,2S); (1RS,2SR) là hỗn hợp raxemic của (1R,2S) và (1S,2R)). “Các chất đồng phân không đối quang” là các chất đồng phân lập thể có ít nhất hai nguyên tử không đối xứng, nhưng chúng không phải là ảnh gương của nhau. Hóa lập thể được quy định theo hệ thống Cahn- Ingold- Prelog R-S. Khi hợp chất là chất đồng phân đối ảnh tinh khiết, hóa lập thể ở mỗi cacbon không đối xứng có thể được quy định là R hoặc S. Các hợp chất được phân giải có cấu hình tuyệt đối chưa biết có thể được chỉ định mang dấu (+) hoặc (–) tùy thuộc vào hướng (quay phải hoặc quay trái) mà chúng làm quay ánh sáng phân cực phẳng ở bước sóng của vạch natri D. Theo cách khác, các hợp chất được phân giải này có thể được xác định bằng thời gian lưu tương ứng đối với các chất đồng phân đối ảnh/chất đồng phân không đối quang tương ứng thông qua sắc ký HPLC không đối xứng.

Một số hợp chất nhất định được mô tả ở đây chứa một hoặc nhiều tâm hoặc trục không đối xứng và do đó có thể sinh ra các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các dạng đồng phân lập thể khác mà có thể được định nghĩa, về mặt hóa lập thể tuyệt đối, là (R)- hoặc (S)-.

Các chất đồng phân hình học có thể xuất hiện khi hợp chất chứa liên kết đôi hoặc một số đặc tính tạo cho phân tử độ bền vững cấu trúc nhất định. Nếu hợp chất này chứa liên kết đôi, phân tử thể có thể có cấu hình E hoặc Z. Nếu hợp chất chứa xycloalkyl được thế hai lần, phân tử thể xycloalkyl này có thể có cấu hình cis hoặc trans.

Các chất đồng phân cấu dạng (hay đồng phân cấu hình riêng) là các chất đồng phân có thể phân biệt bởi sự quay xung quanh một hoặc nhiều liên kết. Các rotame là các đồng phân cấu hình riêng mà phân biệt bởi chỉ quay xung quanh liên kết đơn.

Thuật ngữ “atropisome” dùng để chỉ chất đồng phân cấu trúc dựa trên tính không đối xứng trục hoặc mặt phẳng tạo thành do sự quay hạn chế trong phân tử.

Trừ phi có quy định khác, các hợp chất theo sáng chế có ý nghĩa bao gồm tất cả các chất đồng phân có thể, bao gồm hỗn hợp raxemic, dạng tinh khiết quang học và hỗn hợp chất trung gian. Các chất đồng phân hoạt quang (R)- và (S)- có thể được điều chế bằng cách sử dụng các synthon không đối xứng hoặc các chất phản ứng không đối xứng, hoặc được phân giải bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường (ví dụ, được tách trên các cột sắc ký SFC hoặc HPLC không đối xứng, như CHIRALPAK® và CHIRALCEL® sẵn có từ DAICEL Corp. sử dụng dung môi hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp để đạt được sự phân tách tốt).

Các hợp chất hiện có có thể được phân lập thành dạng hoạt quang hoặc dạng raxemic. Các dạng hoạt quang có thể được điều chế bằng quá trình phân giải các dạng raxemic hoặc bằng quá trình tổng hợp từ các nguyên liệu hoạt quang ban đầu. Tất cả các quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo sáng chế và các chất trung gian được tạo thành trong quá trình đó được xem là một phần của sáng chế. Khi các sản phẩm đồng phân đối ảnh hoặc đồng phân không đối quang được điều chế, chúng có thể được tách bằng các phương pháp thông thường, ví dụ, bằng quá trình sắc ký hoặc kết tinh phân đoạn.

Tùy thuộc vào các điều kiện quy trình, các sản phẩm cuối theo sáng chế thu được ở dạng tự do (trung hòa) hoặc dạng muối. Cả dạng tự do và muối của những sản phẩm cuối này là nằm trong phạm vi của bản mô tả. Nếu cần, một dạng của hợp chất có thể được chuyển hóa thành một dạng khác. Bazơ hoặc axit tự do có thể được chuyển hóa thành muối; muối có thể được chuyển hóa thành hợp chất tự do hoặc muối khác; hỗn hợp của các hợp chất đồng phân theo sáng chế có thể được tách thành các chất đồng phân riêng lẻ.

Các muối được dụng được ưu tiên. Tuy nhiên, các muối khác có thể hữu ích, ví dụ, trong các bước phân lập hoặc tinh chế có thể được sử dụng trong suốt quá trình điều chế, và do đó, được xem xét nằm trong phạm vi của bản mô tả.

Như được sử dụng ở đây, “các muối được dụng” dùng để chỉ các dẫn xuất của các hợp chất đã bộc lộ trong đó hợp chất gốc được biến đổi bằng cách tạo ra các muối axit hoặc bazơ của nó. Ví dụ, các muối được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở dạng muối axetat, ascorbat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hydrobromua, bicacbonat/cacbonat, bisulfat/sulfat, camphorsulfonat, caprat, clorua/hydroclorua, clotheophylonat, xitrat, etandisulfonat, fumarat, gluceptat, gluconat, glucuronat, glutamat, glutarat, glycolat, hipurat, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat/hydroxymalonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, mucat, naphtoat, napsylat, nicotinat, nitrat, octadecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phenylaxetat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, polygalacturonat, propionat, salicylat, stearat, suxinat, sulfamat, sulfosalicylat, tartrat, tosylat, trifloaxetat hoặc xinafoat.

Các muối cộng axit được dụng có thể được tạo thành từ các axit vô cơ và các axit hữu cơ. Các axit vô cơ từ đó các muối có thể được sinh ra bao gồm, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và tương tự, tốt hơn là axit clohydric. Các axit hữu cơ từ đó các muối có thể được sinh ra bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit suxinic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluensulfonic, axit sulfosalixylic, và tương tự.

Các muối cộng bazơ được dụng có thể được tạo thành từ các bazơ vô cơ và hữu cơ. Các bazơ vô cơ từ đó các muối có thể được sinh ra bao gồm, ví dụ, các muối amoni và các kim loại từ cột I đến XII của bảng tuần hoàn. Theo các phương án nhất định, các muối này được sinh ra từ các muối natri, kali, amoni, canxi, magie, sắt, bạc, kẽm, và đồng; các muối đặc biệt thích hợp bao gồm muối amoni, kali, natri, canxi và magie. Các bazơ hữu cơ từ đó các muối có thể được sinh ra bao gồm, ví dụ, các amin bậc một, bậc hai, và bậc ba, các amin được thể bao gồm các amin được thể tự nhiên, các amin vòng, nhựa trao đổi ion bazơ, và tương tự. Các amin hữu cơ nhất định bao gồm isopropylamin, benzathin, cholinat, dietanolamin, dietylamin, lysin, meglumin, piperazin và trometamin.

Các muối được dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc chứa gốc bazơ hoặc axit bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối

này có thể được điều chế bằng cách cho các dạng axit hoặc bazơ tự do của những hợp chất này phản ứng với lượng cân bằng hóa học của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc hỗn hợp của cả hai; nói chung, môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril được ưu tiên. Danh sách các muối thích hợp tìm được trong Allen, L.V., Jr., ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012).

Các hợp chất theo sáng chế chứa các nhóm có khả năng hoạt động như là chất cho và/hoặc chất nhận liên kết hydro có thể có khả năng tạo thành đồng tinh thể với các chất tạo đồng tinh thể thích hợp. Những đồng tinh thể này có thể được điều chế từ hợp chất theo sáng chế bằng các quy trình tạo đồng tinh thể đã biết. Các quy trình này bao gồm nghiền, gia nhiệt, đồng thăng hoa, đồng nóng chảy, hoặc cho tiếp xúc trong dung dịch hợp chất theo sáng chế với chất tạo đồng tinh thể trong điều kiện kết tinh và phân lập các đồng tinh thể được tạo thành từ đó. Các chất tạo đồng tinh thể thích hợp bao gồm các chất được mô tả trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2004/078163. Vì vậy, sáng chế còn đề xuất các đồng tinh thể chứa hợp chất theo sáng chế.

Công thức bất kỳ được đưa ra ở đây cũng nhằm biểu diễn các dạng không được đánh dấu cũng như các dạng được đánh dấu đồng vị của các hợp chất. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị có cấu trúc được mô tả bởi các công thức được đưa ra ở đây ngoại trừ rằng một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối được chọn. Ví dụ về các đồng vị có thể được kết hợp vào hợp chất theo sáng chế bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, và clo, lần lượt như là ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I . Sáng chế bao gồm nhiều hợp chất đánh dấu đồng vị khác nhau như được định nghĩa ở đây, ví dụ có mặt các hợp chất có gắn các đồng vị phóng xạ, như ^3H , ^{13}C , và ^{14}C . Các hợp chất được đánh dấu đồng vị này hữu ích trong các nghiên cứu chuyển hóa (với ^{14}C), nghiên cứu động học phản ứng (với, ví dụ ^2H hoặc ^3H), kỹ thuật phát hiện hoặc xử lý hình ảnh, như chụp cắt lớp phát xạ positron (PET) hoặc chụp cắt lớp vi tính phát xạ đơn photon (SPECT) bao gồm các thử nghiệm phân bố dược chất hoặc mô cơ chất, hoặc trong quá trình xạ trị cho bệnh nhân. Cụ thể là, hợp chất ^{18}F hoặc hợp chất được đánh dấu có thể đặc biệt được mong muốn đối với các nghiên cứu PET hoặc SPECT. Các hợp chất

đánh dấu đồng vị theo sáng chế này nói chung có thể được điều chế bằng cách thực hiện các quy trình đã bộc lộ trong các sơ đồ hoặc trong phần ví dụ và điều chế được mô tả dưới đây bằng cách thể chất phản ứng được đánh dấu đồng vị sẵn có cho chất phản ứng không được đánh dấu đồng vị.

Hơn nữa, sự thể bằng các đồng vị nặng hơn, đặc biệt là đoteri (nghĩa là, ^2H hoặc D) có thể tạo ra những lợi ích điều trị nhất định do sự ổn định chuyển hóa tốt hơn, ví dụ tăng chu kỳ bán hủy *in vivo* hoặc giảm liều yêu cầu hoặc cải thiện chỉ số điều trị. Được hiểu là đoteri trong ngữ cảnh này được xem là phần tử thể của hợp chất theo sáng chế. Nồng độ của đồng vị nặng hơn như thế, cụ thể là đoteri, có thể được xác định bằng hệ số độ giàu đồng vị. Thuật ngữ “hệ số độ giàu đồng vị” như được sử dụng ở đây nghĩa là tỉ số giữa độ phong phú đồng vị và độ phong phú tự nhiên của đồng vị được quy định. Nếu phần tử thể trong hợp chất theo sáng chế được biểu thị là đoteri, hợp chất này có hệ số độ giàu đồng vị đối với mỗi đoteri nguyên tử được chỉ định ít nhất là 3500 (52,5% mức độ kết hợp đoteri ở mỗi nguyên tử đoteri được chỉ định), ít nhất là 4000 (60% mức độ kết hợp đoteri), ít nhất là 4500 (67,5% mức độ kết hợp đoteri), ít nhất là 5000 (75% mức độ kết hợp đoteri), ít nhất là 5500 (82,5% mức độ kết hợp đoteri), ít nhất là 6000 (90% mức độ kết hợp đoteri), ít nhất là 6333,3 (95% mức độ kết hợp đoteri), ít nhất là 6466,7 (97% mức độ kết hợp đoteri), ít nhất là 6600 (99% mức độ kết hợp đoteri), hoặc ít nhất là 6633,3 (99,5% mức độ kết hợp đoteri).

Hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế nói chung có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hoặc bằng các quy trình tương tự với các quy trình được mô tả ở đây, sử dụng chất phản ứng đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được đánh dấu khác được sử dụng. Những hợp chất này có rất nhiều công dụng tiềm năng, ví dụ, làm chất chuẩn và chất phản ứng trong xác định khả năng của hợp chất được phẩm tiềm năng để gắn với các protein đích hoặc các thụ thể, hoặc để tạo ảnh các hợp chất theo bản mô tả được gắn với các thụ thể sinh học *in vivo* hoặc *in vitro*.

“Hợp chất ổn định” và “cấu trúc ổn định” nhằm chỉ hợp chất đủ mạnh để phân lập đến mức tinh khiết hữu ích từ hỗn hợp phản ứng, và bào chế thành chất điều trị hiệu quả. Được ưu tiên là hợp chất theo sáng chế không chứa nhóm N-halo, $\text{S}(\text{O})_2\text{H}$, hoặc $\text{S}(\text{O})\text{H}$.

Thuật ngữ “solvat” nghĩa là sự kết hợp vật lý của hợp chất theo bản mô tả với một hoặc nhiều phân tử dung môi, hữu cơ hoặc vô cơ. Sự kết hợp vật lý này bao gồm liên kết hydro. Trong các trường hợp nhất định solvat này sẽ có khả năng phân lập, ví dụ khi một hoặc nhiều dung môi phân tử được kết hợp trong mạng tinh thể của chất rắn dạng tinh thể. Các phân tử dung môi trong solvat có thể xuất hiện ở dạng được sắp xếp đều và/hoặc sắp xếp không theo trật tự. Solvat có thể chứa lượng cân bằng hóa học hoặc không cân bằng hóa học của các phân tử dung môi. “Solvat” bao hàm cả pha dung dịch và các solvat có thể phân lập. Các solvat điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hydrat, etanolat, metanolat, và isopropanolat. Các phương pháp solvat hóa nói chung đã được biết đến trong lĩnh vực này.

Như được sử dụng ở đây, “chất đa hình” dùng để chỉ dạng tinh thể có cấu trúc/thành phần hóa học giống nhau nhưng sự sắp xếp không gian của các phân tử và/hoặc các ion tạo thành tinh thể khác nhau. Hợp chất theo sáng chế có thể được đề xuất ở dạng chất rắn vô định hình hoặc chất rắn tinh thể. Quá trình đông khô có thể được sử dụng để tạo ra các hợp chất theo sáng chế dạng chất rắn.

“EED” dùng để chỉ sản phẩm protein của quá trình phát triển ngoại bì phôi của gen.

“PRC2” dùng để chỉ phức kìm hãm Polycomb 2 (Polycomb Repressive Complex 2).

Thuật ngữ “bệnh hoặc rối loạn do trung gian PRC2” dùng để chỉ bệnh hoặc rối loạn bất kỳ được điều hòa trực tiếp hoặc gián tiếp bởi PRC2. Thuật ngữ này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh hoặc rối loạn bất kỳ được điều hòa trực tiếp hoặc gián tiếp bởi EED.

Thuật ngữ “bệnh hoặc rối loạn do trung gian EED và/hoặc PRC2” dùng để chỉ các bệnh hoặc các rối loạn được điều hòa trực tiếp hoặc gián tiếp bởi EED và/hoặc PRC2.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “bệnh nhân” bao gồm tất cả các loài động vật có vú.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “đối tượng” dùng để chỉ động vật. Thông thường, động vật là động vật có vú. “Đối tượng” cũng dùng để chỉ sinh vật bất kỳ là

người hoặc không phải là người mà có tiềm năng hưởng lợi từ sự điều trị bằng chất ức chế EED. Đối tượng cũng dùng để chỉ, ví dụ, linh trưởng (ví dụ, người), bò, cừu, dê, ngựa, chó, mèo, thỏ, chuột cống, chuột, cá, chim, và tương tự. Theo các phương án nhất định, đối tượng là linh trưởng. Theo các phương án khác nữa, đối tượng là người. Các đối tượng để minh họa bao gồm loài người ở độ tuổi bất kỳ chứa các yếu tố rủi ro đối với bệnh ung thư.

Như được sử dụng ở đây, đối tượng “có nhu cầu” điều trị nếu đối tượng đó được hưởng lợi về mặt sinh học, y tế hoặc chất lượng cuộc sống từ sự điều trị này (tốt hơn là, đối tượng là người).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “ức chế”, “sự ức chế” hoặc “việc ức chế” dùng để chỉ sự giảm hoặc ngăn chặn tình trạng, triệu chứng, hoặc rối loạn, hoặc bệnh nhất định, hoặc giảm đáng kể hoạt tính cơ bản của hoạt động hoặc quá trình sinh học.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “điều trị”, “việc điều trị” hoặc “sự điều trị” bệnh/rối loạn bất kỳ dùng để chỉ sự điều trị bệnh/rối loạn ở động vật có vú, cụ thể là người, và bao gồm: (a) cải thiện bệnh/rối loạn, (nghĩa là, làm chậm hoặc kìm hãm hoặc làm giảm sự phát triển của bệnh/rối loạn, hoặc ít nhất một trong số các triệu chứng lâm sàng của nó); (b) giảm nhẹ hoặc điều tiết bệnh/rối loạn, (nghĩa là, là nguyên nhân làm suy giảm bệnh/rối loạn, hoặc về mặt thể chất, (ví dụ, sự ổn định của một triệu chứng rõ rệt, hoặc về mặt sinh lý, (ví dụ, sự ổn định của một thông số vật lý), hoặc cả hai); (c) giảm bớt hoặc cải thiện ít nhất một thông số vật lý bao gồm thông số có thể là không rõ rệt ở đối tượng; và/hoặc (d) ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự khởi phát hoặc phát triển hoặc tiến triển của bệnh hoặc rối loạn xuất hiện ở động vật có vú, cụ thể là, khi động vật có vú này mắc bệnh hoặc rối loạn nhưng chưa được chẩn đoán.

Như được sử dụng ở đây, “phòng ngừa” hoặc “sự phòng ngừa” bao gồm cả sự điều trị dự phòng (nghĩa là, dự phòng và/hoặc giảm thiểu rủi ro) trạng thái bệnh tiền lâm sàng ở động vật có vú, đặc biệt làm ở người, nhằm giảm xác suất xảy ra trạng thái bệnh lâm sàng. Bệnh nhân được chọn để điều trị dự phòng dựa trên các yếu tố được biết là làm tăng rủi ro chịu trạng thái bệnh lâm sàng so với dân số nói chung. Các liệu pháp “dự phòng” có thể được chia thành (a) phòng ngừa nguyên phát và (b) phòng ngừa thứ phát. Sự phòng ngừa nguyên phát được định nghĩa là sự điều trị ở đối tượng vẫn chưa xuất hiện trạng thái bệnh lâm sàng, trong khi phòng ngừa thứ phát

được định nghĩa là phòng ngừa sự xuất hiện thứ phát của trạng thái bệnh lâm sàng giống nhau hoặc tương tự nhau.

Như được sử dụng ở đây, “sự giảm thiểu rủi ro” hoặc “giảm thiểu rủi ro” bao gồm các liệu pháp làm giảm tác động của sự phát triển trạng thái bệnh lâm sàng. Như vậy, các liệu pháp phòng ngừa nguyên phát và thứ phát là các ví dụ về sự giảm thiểu rủi ro.

“Lượng có hiệu quả điều trị” là nhằm bao gồm lượng của hợp chất theo sáng chế sẽ làm phát sinh đáp ứng sinh học hoặc y tế của đối tượng, ví dụ, sự giảm hoặc ức chế EED và/hoặc PRC2, hoặc cải thiện triệu chứng, thuyên giảm tình trạng, làm chậm hoặc trì hoãn sự tiến triển của bệnh, hoặc phòng ngừa bệnh hoặc rối loạn qua trung gian PRC2. Khi được dùng cho tổ hợp, thuật ngữ dùng để chỉ lượng được kết hợp của các thành phần hoạt tính dẫn đến hiệu quả phòng ngừa hoặc điều trị, nếu được dùng kết hợp, theo chuỗi, hoặc đồng thời.

Các chữ viết tắt như được sử dụng ở đây, được xác định như sau: “1x” là một lần, “2x” là hai lần, “3x” là ba lần, “°C” là độ bách phân, “aq” là chứa nước, “Col” là cột, “eq” là đương lượng hoặc các đương lượng, “g” là gam hoặc nhiều gam, “mg” là miligam hoặc nhiều miligam, “L” là lít hoặc nhiều lít, “mL” là mililit hoặc nhiều mililit, “μL” là microlit hoặc nhiều microlit, “N” là tiêu chuẩn, “M” là nồng độ phân tử, “nM” là nồng độ nano phân tử, “mol” là mol hoặc nhiều mol, “mmol” là milimol hoặc nhiều milimol, “min” là phút, “h” là giờ, “rt” là nhiệt độ phòng, “RT” là thời gian lưu, “ON” là qua đêm, “atm” là atmosphe, “psi” là pound/ inch vuông, “conc.” là đậm đặc, “aq” là chứa nước, “sat” hay “sat’d” là bão hòa, “MW” là trọng lượng phân tử, “mw” hoặc “μwave” là vi sóng, “mp” là điểm nóng chảy, “Wt” là trọng lượng, “MS” hay “Mass Spec” là khối phổ, “ESI” là phép đo quang phổ ion hóa phun điện tử, “HR” là phân giải cao, “HRMS” là khối phổ phân giải cao, “LC-MS” là khối phổ sắc ký lỏng, “HPLC” là sắc ký lỏng áp suất cao, “RP HPLC” là HPLC pha đảo, “TLC” hay “tlc” là sắc ký lớp mỏng, “NMR” là quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân, “nOe” là quang phổ hiệu ứng Overhauser hạt nhân, “¹H” là proton, “δ” là delta, “s” là đơn, “d” là đôi, “t” là tam, “q” là tứ, “m” là đa, “br” là rộng, “Hz” là hertz, “ee” là “lượng dư chất đồng phân đối ảnh” và “α”, “β”, “R”, “S”, “E”, và “Z” là các định danh hóa lập thể quen thuộc với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các chữ viết tắt được sử dụng trong bản mô tả có nghĩa tương ứng sau đây:

Bn	benzyl
Boc	tert-butoxy cacbonyl
Boc ₂ O	di-tert-butyl dicacbonat
Bu	butyl
Cs ₂ CO ₃	xesi cacbonat khan
CHCl ₃	clorofom
DAST	diethylaminosulfurtriflorua
DBU	2,3,4,6,7,8,9,10-octahydropyrimido[1,2-a]azepin
DCM	diclometan
DMAP	4-dimetylaminopyridin
DMF	dimetylformamit
DMSO	dimetylsulfoxit
DPPA	diphenylphosphoryl azit
EA	etyl axetat
Et	etyl
EtOH	etanol
EtOAc	etyl axetat
HATU	2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat
HCl	axit clohydric
<i>i</i> -Bu	isobutyl
<i>i</i> -Pr	isopropyl
KOAc	kali axetat
LiAlH ₄	liti nhôm hydrua
LiCl	liti clorua

LiHMDS	liti bis(trimetylsilyl)amit
mCPBA	axit 3-cloperoxybenzoic
Me	metyl
Me ₄ - <i>t</i> -BuXPhos	di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphan
MeCN	axetonitril
MnO ₂	mangan dioxit
N ₂	nitơ
NaBH ₄	natri borohydrua
NaHCO ₃	natri bicacbonat
Na ₂ SO ₄	natri sulphat
Ph	phenyl
PPh ₃	triphenylphosphin
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)
Pd(PPh ₃) ₄	paladi(0)tetrakis(triphenylphosphin)
Ph ₃ P=O	triphenylphosphin oxit
<i>t</i> -Bu hoặc Bu ^t	tert-butyl
TEA	trietylamin
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
Zn(CN) ₂	kẽm xyanit

IV. 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 khi xem xét các phương pháp, các sơ đồ phản ứng và các ví dụ được đề xuất ở đây. Các hợp chất theo

sáng chế có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả dưới đây, cùng với các phương pháp tổng hợp đã biết trong lĩnh vực hóa hữu cơ tổng hợp, hoặc bằng các biến thể từ các phương pháp trên như được hiểu rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các phương pháp được ưu tiên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các phương pháp được mô tả dưới đây. Các phản ứng được tiến hành trong dung môi hoặc hỗn hợp dung môi phù hợp với chất phản ứng và các nguyên liệu được sử dụng và thích hợp với quá trình biến đổi đang được thực hiện. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ sẽ hiểu rằng chức năng có ở phân tử phải phù hợp với những biến đổi được đề xuất. Điều này đôi khi đòi hỏi sự điều chỉnh thay đổi trật tự của các bước tổng hợp hoặc chọn một sơ đồ quy trình cụ thể hơn sơ đồ khác để thu được hợp chất mong muốn theo sáng chế.

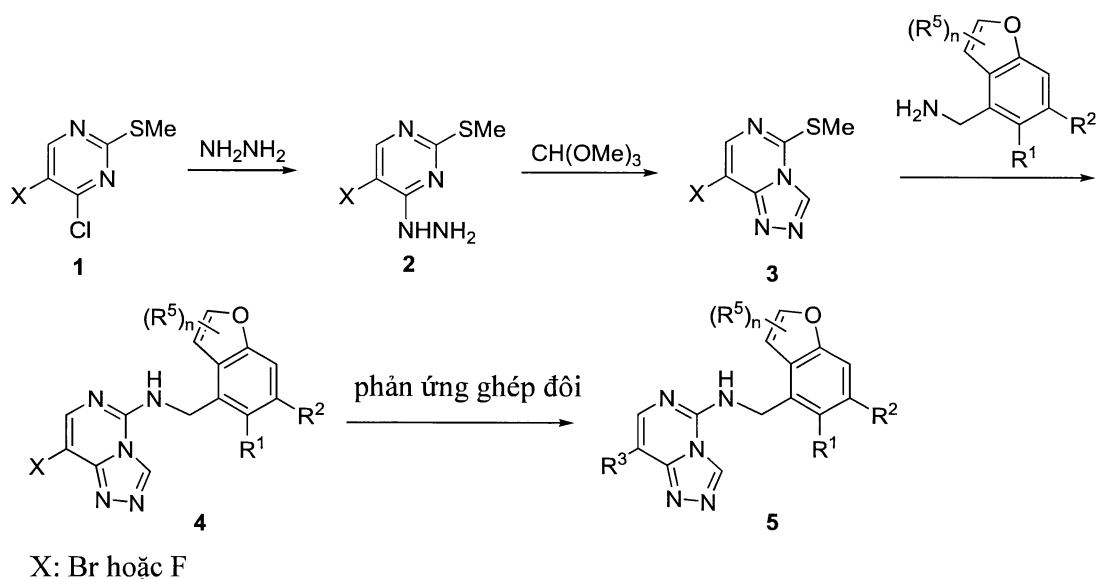
Các nguyên liệu ban đầu nói chung là sẵn có từ các nguồn thương mại như Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wis.) hoặc được điều chế dễ dàng bằng các phương pháp đã biết rõ với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (ví dụ, được điều chế bằng các phương pháp nói chung được mô tả trong Louis F. Fieser and Mary Fieser, *Reagents for Organic synthesis*, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd-ed., Wiley-VCH Weinheim, Germany (1999), hoặc Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, bao gồm cả các phần bổ sung (sẵn có thông qua cơ sở dữ liệu trực tuyến Beilstein)).

Nhằm mục đích minh họa, các sơ đồ phản ứng được mô tả dưới đây đề xuất các con đường tiềm năng để tổng hợp các hợp chất theo sáng chế cũng như các chất trung gian quan trọng. Đối với sự mô tả chi tiết hơn các bước phản ứng riêng lẻ, xem phần ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng các con đường tổng hợp khác có thể được sử dụng để tổng hợp các hợp chất sáng chế. Mặc dù các nguyên liệu ban đầu và các chất phản ứng cụ thể được mô tả trong các sơ đồ và được thảo luận dưới đây, các nguyên liệu khởi đầu và các chất phản ứng khác có thể dễ dàng được thế để tạo ra một loạt dẫn xuất và/hoặc điều kiện phản ứng. Ngoài ra, nhiều hợp chất được điều chế bằng các phương pháp được mô tả dưới đây có thể được biến đổi tiếp trong bối cảnh của sáng chế này sử dụng phương pháp hóa học thông thường đã được biết rõ với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Trong quá trình điều chế hợp chất theo sáng chế, sự bảo vệ chức năng điều khiển của các chất trung gian có thể là cần thiết. Sự cần thiết phải bảo vệ sẽ thay đổi phụ thuộc vào bản chất của chức năng điều khiển và các điều kiện của phương pháp điều chế. Sự cần thiết phải bảo vệ được xác định dễ dàng bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực này. Đối với sự mô tả chung về bảo vệ các nhóm và việc sử dụng chúng, xem Greene, T.W. et al., *Protecting Groups in Organic synthesis*, 4th Ed., Wiley (2007). Bảo vệ các nhóm được kết hợp khi điều chế các hợp chất theo sáng chế, như nhóm bảo vệ trityl, có thể được biểu hiện như là một đồng phân vị trí (regioisome) nhưng cũng có thể tồn tại ở dạng hỗn hợp các đồng phân vị trí.

Sơ đồ 1 (dưới đây) mô tả các con đường tiềm năng để sản xuất các hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức (IA). Các hợp chất có công thức (IA) có thể được tạo ra về cơ bản là tinh khiết quang học bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu về cơ bản là tinh khiết quang học hoặc bằng cách sắc ký phân tách, kết tinh lại hoặc các kỹ thuật phân tách khác đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Đối với mô tả chi tiết hơn, xem phần ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây.

Sơ đồ 1

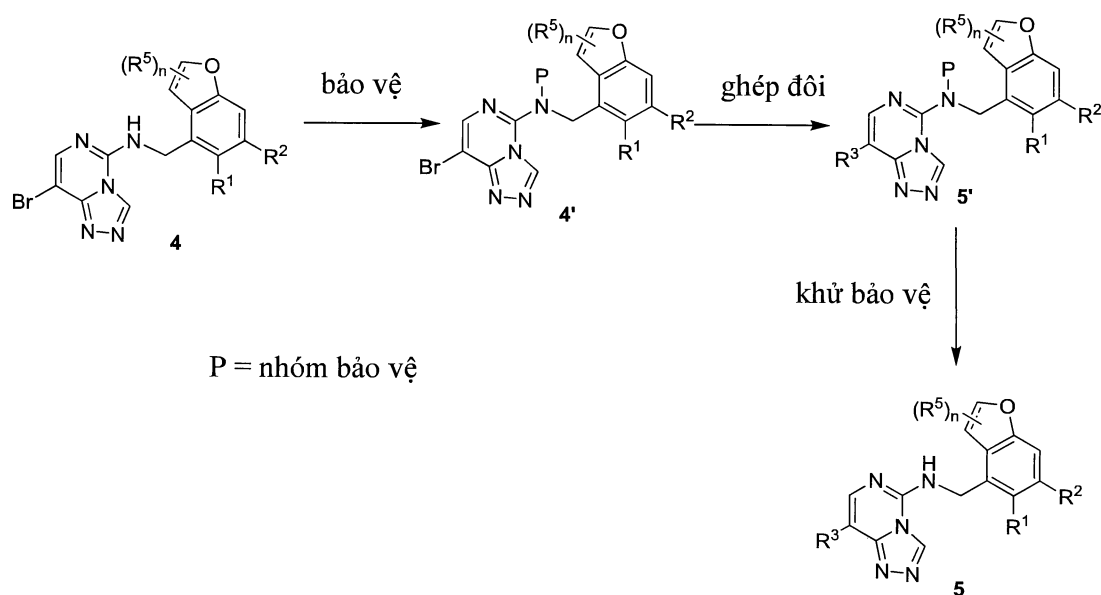


Theo sơ đồ 1, xử lý 4-clo-2-(methylthio)pyrimidin được thế 5-clo- hoặc 5-bromo 1 với hydrazin để tạo ra 4-hydrazinyl-2-(methylthio)pyrimidin được thế 5-clo- hoặc 5-bromo- 2, hợp chất này được biến đổi thành sản phẩm đóng vòng 3 khi xử lý với

trimethyl orthoformat hoặc triethyl orthoformat. Tiếp theo, xử lý 3 với amin thích hợp để sinh ra 4, sau đó cho 4 phản ứng ghép đôi chéo với chất phản ứng R^3 thích hợp (ví dụ, axit boronic khác nhau hoặc tương đương với nhóm R^3 thích hợp) để tạo ra sản phẩm 5.

Theo cách khác, trong một số trường hợp, điều chế hợp chất theo sáng chế theo trình tự phản ứng trong sơ đồ 2. Hợp chất 4 trước tiên được bảo vệ ở dạng 4' và sau đó cho phản ứng ghép đôi để thêm nhóm R^3 để tạo ra hợp chất 5'. Hợp chất 5 cuối cùng thu được sau khi khử bảo vệ thích hợp hợp chất 5'. Đối với mô tả chung về các nhóm bảo vệ và việc sử dụng chúng, xem Greene, T.W. et al., *Protecting Groups in Organic synthesis*, 4th Ed., Wiley (2007).

Sơ đồ 2



Các phương pháp chung

Các phương pháp sau được sử dụng trong phần ví dụ minh họa, ngoại trừ trường hợp có lưu ý khác.

Thực hiện quá trình tinh chế các chất trung gian và các sản phẩm cuối qua sắc ký pha thường hoặc pha đảo. Thực hiện sắc ký pha thường bằng cách sử dụng các cột SiO_2 được đóng gói trước, rửa giải với gradien của hexan và etyl axetat hoặc DCM và MeOH, trừ phi có quy định khác. Đối với các amin phân cực cao, sử dụng gradien của DCM và NH_3 1M trong MeOH. Thực hiện HPLC điều chế pha đảo sử dụng các cột

C18 với UV 214nm và 254nm hoặc phát hiện LC-MS điều chế, rửa giải với gradien của dung môi A (nước chứa TFA 0,1%) và dung môi B (axetonitril chứa TFA 0,1%) hoặc với gradien của dung môi A (nước chứa TFA 0,05%) và dung môi B (axetonitril chứa TFA 0,05%) hoặc với gradien của dung môi A (nước chứa amoniac 0,05%) và dung môi B (axetonitril chứa amoniac 0,05%).

Các phương pháp LC/MS được sử dụng trong xác định đặc điểm của các ví dụ

Tiến hành HPLC/MS phân tích pha đảo trên hệ thống Agilent LC1200 kết hợp với khối phổ kế 6110 (các phương pháp A-D), hoặc 6120 (phương pháp E và F), hoặc 6130 (phương pháp G).

Phương pháp A: Gradien tuyến tính 5% đến 95% B trong hơn 1,2 phút, với 1 phút giữ ở 95% B; Hiển thị UV ở 214nm và 254nm

Cột: SunFire® C18 4,6 x 50mm 3,5µm

Tốc độ dòng: 2mL/phút

Dung môi A: 0,1% axit trifloaxetic, 99,9% nước

Dung môi B: 0,1% axit trifloaxetic, 99,9% axetonitril.

Phương pháp B: Gradien tuyến tính 5% đến 95% B trong hơn 1,5 phút, với 1 phút giữ ở 95% B; Hiển thị UV ở 214nm và 254nm

Cột: XBridge® C18 4,6 x 50mm 3,5µm

Tốc độ dòng: 2mL/phút

Dung môi A: nước chứa amoni hydro cacbonat 10mM

Dung môi B: axetonitril.

Phương pháp C: Gradient tuyến tính 5% đến 95% B trong hơn 1,2 phút, với 1,3 phút giữ ở 95% B, 95% đến 5% B trong hơn 0,01 phút; Hiện thị UV ở 214nm và 254nm

Cột: SunFire® C18 4,6 x 50mm 3,5µm

Tốc độ dòng: 2mL/phút

Dung môi A: 0,1% axit trifloaxetic, 99,9% nước

Dung môi B: 0,1% axit trifloaxetic, 99,9% axetonitril.

Phương pháp D: Gradient tuyến tính 5% đến 95% B trong hơn 1,4 phút, với 1,6 phút giữ ở 95% B, 95% đến 5% B trong hơn 0,01 phút; Hiện thị UV ở 214nm và 254nm

Cột: XBridge® C18 4,6 x 50mm 3,5µm

Tốc độ dòng: 1,8mL/phút

Dung môi A: nước chứa amoni hydro cacbonat 10mM

Dung môi B: axetonitril.

Phương pháp E: Gradient tuyến tính 5% đến 95% B trong hơn 1,5 phút, với 1 phút giữ ở 95% B; Hiện thị UV ở 214nm và 254nm

Cột: XBridge® C18 4,6 x 50mm 3,5µm

Tốc độ dòng: 2mL/phút

Dung môi A: nước chứa amoni hydro cacbonat 10mM

Dung môi B: axetonitril.

Phương pháp F: Gradient tuyến tính 5% đến 95% B trong hơn 1,5 phút, với 1 phút giữ ở 95% B; Hiện thị UV ở 214nm và 254nm và 300nm

Cột: XBridge® C18 4,6 x 30mm 2,5µm

Tốc độ dòng: 1,8mL/phút

Dung môi A: nước chứa amoniac 0,1%

Dung môi B: axetonitril.

Phương pháp G: Gradient tuyến tính 10% đến 95% B trong hơn 2 phút, với 1 phút giữ ở 95% B; Hiện thị UV ở 214nm, 254nm và 300nm

Cột: Sunfire® C18 4,6 x 30 mm 2,5µm

Tốc độ dòng: 1,8mL/phút

Dung môi A: nước

Dung môi B: MeOH chứa axit formic 0,1%.

NMR được sử dụng trong xác định đặc điểm của các ví dụ

Quang phổ ^1H NMR thu được bằng quang phổ kế biến đổi Bruker Fourier hoạt động ở tần suất như sau: ^1H NMR: 400 MHz (Bruker). ^{13}C NMR: 100 MHz (Bruker). Dữ liệu quang phổ được báo cáo ở định dạng: độ dịch chuyển hóa học (độ bội, số lượng các hydro). Độ dịch chuyển hóa học được xác định ở ppm về phía trường thấp của chất nội chuẩn tetrametylsilan (các đơn vị δ , tetrametylsilan = 0ppm) và/hoặc được tham chiếu tới các đỉnh dung môi, xuất hiện trong quang phổ ^1H NMR ở 2,49ppm đối với $\text{CD}_2\text{HSOCD}_3$, 3,30ppm đối với CD_2HOD , 1,94 đối với CD_3CN , và 7,24ppm đối với CDCl_3 , và xuất hiện trong quang phổ ^{13}C NMR ở 39,7ppm đối với CD_3SOCD_3 , 49,0ppm đối với CD_3OD , và 77,0ppm đối với CDCl_3 . Toàn bộ quang phổ ^{13}C NMR được tách proton.

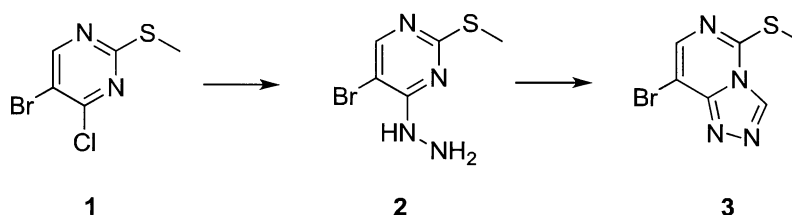
Ví dụ thực hiện sáng chế

Điều chế, phân lập và xác định đặc điểm các ví dụ sau đây bằng cách sử dụng các phương pháp được bộc lộ ở đây. Các ví dụ sau minh họa một phần phạm vi của bản mô tả và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Trừ phi có quy định khác, các nguyên liệu để bắt đầu nói chung là sẵn có từ các nguồn thương mại không độc quyền như TCI Fine Chemicals (Japan), Shanghai Chemhere Co., Ltd. (Shanghai, China), Aurora Fine Chemicals LLC (San Diego, CA), FCH Group (Ukraine), Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, Wis.), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, N.H.), Acros Organics (Fairlawn, N.J.), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, England), Tyger Scientific (Princeton, N.J.), AstraZeneca Pharmaceuticals (London, England), Chembridge Corporation (USA), Matrix Scientific (USA), Conier Chem & Pharm Co., Ltd (China), Enamin Ltd (Ukraine), Combi-Blocks, Inc. (San Diego, USA), Oakwood Products, Inc. (USA), Apollo Scientific Ltd. (UK), Allichem LLC. (USA) và Ukrorgsyntez Ltd (Latvia). PharmaBlock R&D Co. Ltd (Nanjing, China), Accela ChemBio Co. Ltd (Shanghai, China), Alputon Inc. (Shanghai, China), J&K Scientific Ltd. (Beijing, China).

Các chất trung gian

Chất trung gian 3: 8-bromo-5-(metylthio)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin

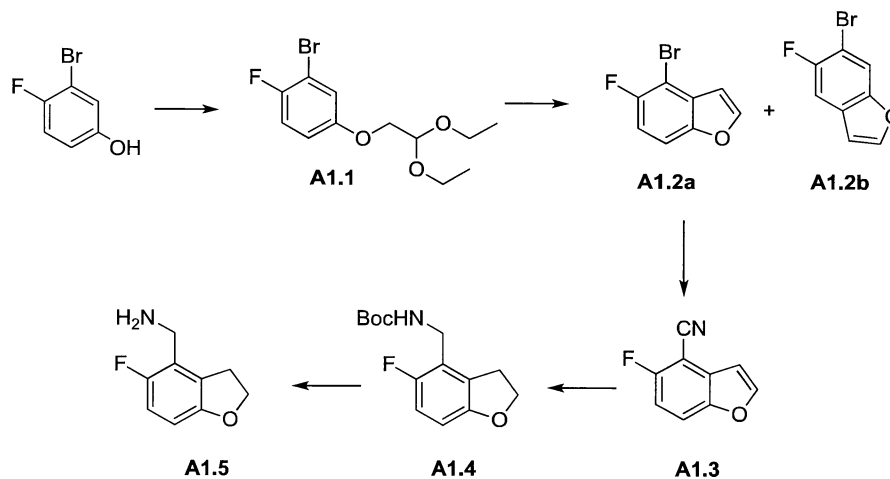


5-bromo-4-hydrazinyl-2-(methylthio)pyrimidin (2): Thêm hydrazin (21,5g, 0,430mol) vào dung dịch 5-bromo-4-clo-2-(methylthio)pyrimidin (1, 49,0g, 0,205mol) trong etanol (1000mL). Khuấy phản ứng ở rt trong 4 giờ. Lọc huyền phù tạo thành, rửa bằng hexan và sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (44,1g, 92%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,42 (s, 3H), 8,08 (s, 1H), LC-MS: [M+H]⁺ = 234,9; 236,9.

Chất trung gian 3: Hòa tan 5-bromo-4-hydrazinyl-2-(methylthio)pyrimidin (2) (40,0g, 0,17mol) trong 200mL trietoxymetan. Gia nhiệt hỗn hợp ở hồi lưu và khuấy trong 3 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm, tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh (EA: PE=1:15~1:1) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (38,3g,

92%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 2,82 (s, 3H), 8,03 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 245,0; 247,0$.

Chất trung gian A1: 8-bromo-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin



2-bromo-4-(2,2-diethoxyethoxy)-1-fluorobenzene (A1.1): Thêm K_2CO_3 (1085g, 7,86mol) vào dung dịch chứa 3-bromo-4-fluorophenol (500g, 2,62mol) và 2-bromo-1,1-diethoxyetan (670g, 3,4mol) trong 2,0L DMF trong một phần. Gia nhiệt huyền phù ở 110°C và khuấy qua đêm trong điều kiện N_2 . Sau khi làm nguội đến rt, pha loãng phản ứng này bằng 10,0L H_2O , và chiết bằng EtOAc ($2,0\text{L} \times 3$). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối hai lần, sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn trên silicagel (EtOAc/hexan = 0:100 đến 5:100) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (810g, 80%) dưới dạng dầu màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1,27 (t, 6 H), 3,65 (q, 2 H), 3,78 (q, 2 H), 3,97 (d, 2 H), 4,82 (t, 1 H), 3,97 (d, 2 H), 6,84 (dd, 1 H), 7,04 (dd, 1 H), 7,13 (d, 1 H).

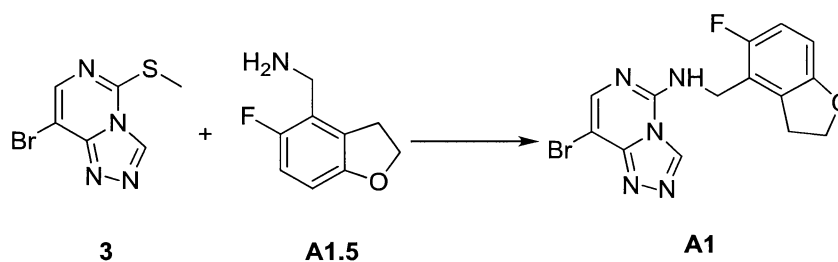
4-bromo-5-fluorobenzofuran (A1.2a cùng với đồng phân vị trí A1.2b): Thêm A1.1 (810g, 2,62mol) vào dung dịch PPA (1324g, 3,93mol) trong toluen (2,0L) trong hơn 30 phút ở 95°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 95°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến rt, thêm từ từ 4,0L nước đá vào. Chiết hỗn hợp này bằng PE ($2,0\text{L} \times 2$), rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối ($2,0\text{L} \times 2$), sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc

trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn trên silicagel (EtOAc/PE = 0:100 đến 5:100) để tạo ra hỗn hợp gồm A1.2a và A1.2b (A1-2a : A1-2b = 1:0.7, 310g, hiệu suất 55%) dưới dạng dầu màu vàng.

5-flobenzofuran-4-cacbonitril (A1.3): Thêm $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (162g, 0,14mol) vào hỗn hợp gồm A1.2a và A1.2b (310g, 1,44mol) và Zn(CN)_2 (253g, 2,16mol) trong 1,0L DMF trong điều kiện N_2 . Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này ở 100°C và khuấy trong 18 giờ. Sau khi làm nguội đến rt, pha loãng hỗn hợp này với 5,0L nước, và chiết bằng EtOAc (1,0L $\times$ 2). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (1 L), sấy khô trên Na_2SO_4 (khan), lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cột phun (pha động: EtOAc/PE = 1:70 trong 30 phút, thời gian lưu = 11 phút, tốc độ dòng: 120 mL/phút) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (92g, 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 7,07 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H).

tert-butyl ((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)carbammat (A1.4): Thêm Pd/C (5g, 10% trọng lượng) vào dung dịch gồm A1.3 (44,5g, 276,4mmol) và Boc_2O (90,0g, 414,6mmol) trong 1,0L MeOH. Khử khí hỗn hợp phản ứng này bằng H_2 và khuấy trong điều kiện H_2 qua đêm. Lọc hỗn hợp này qua xelit, rửa bằng MeOH (300 mL $\times$ 2), cô đặc phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Kết tinh lại phần cặn từ PE để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (61,0g, 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,38 (s, 9H), 3,21 (t, 2H), 4,12 (d, 2H), 4,53 (t, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,86 (dd, 1H), 7,25 (br s, 1H), LC-MS: $[\text{M} - ^t\text{Bu} + \text{H}]^+ = 212,1$.

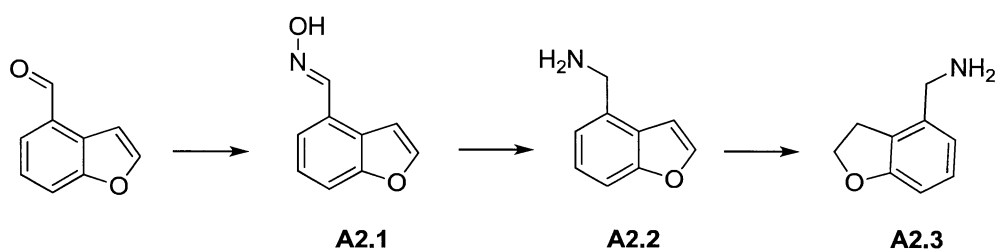
(5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metanamin (A1.5): Khuấy dung dịch của A1.4 (18,3g, 68,5mmol) trong 50mL HCl/Dioxan (4mol/L) ở rt trong 4 giờ. Cô đặc hỗn hợp này trong điều kiện áp suất giảm. Pha loãng phần cặn bằng hỗn hợp dung môi (MeOH: MeCN = 1:10, 500mL), sau đó thêm K_2CO_3 (18,0g, 342,5mmol). Gia nhiệt hỗn hợp ở 60°C và khuấy trong 3 giờ, làm nguội đến rt, lọc rồi cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô trên silicagel (MeOH: EtOAc = 0:100 đến 1:4) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (9,2g, 80%) dưới dạng dầu màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 3,27 (t, 2H), 3,77 (s, 2H), 4,56 (t, 2H), 6,59 (dd, 1H), 6,81 (dd, 1H), LC-MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 168,1$.



Chất trung gian A1: Gia nhiệt hỗn hợp gồm A1.5 (1,41g, 8,2mmol) và 8-bromo-5-(methylthio)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin (3) (1,0g, 4,1mmol) ở 40°C và khuấy trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến rt, pha loãng hỗn hợp này với EtOAc (35mL). Lọc kết tủa và rửa bằng EtOAc (3 mL $\times$ 3), sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (1,0g, 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ ppm 3,27 (t, 2H), 4,53 (t, 2H), 4,66 (d, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,75 (t, 1H), 9,48 (s, 1H), LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 363,7; 365,7$.

Chất trung gian A2: 8-bromo-N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin

(2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metanamin A2.3:

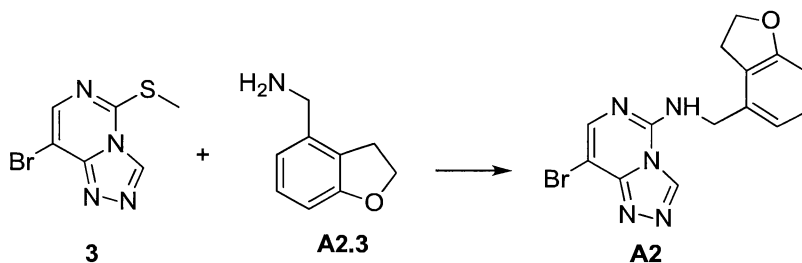


(E)-benzofuran-4-carbaldehyt oxim (A2.1): Gia nhiệt hỗn hợp gồm benzofuran-4-carbaldehyt (5g, 34,2mmol), $\text{NH}_2\text{OH}.\text{HCl}$ (4,72g, 68,4mmol) và NaOH (5,47g, 136,8mmol) trong CH_3OH (75mL), và nước (75mL) đến 25°C và khuấy trong 3 giờ. Cô đặc hỗn hợp này, pha loãng phần cặn bằng EA (150mL), rửa lớp hữu cơ liên tiếp với HCl 1N (100mL $\times$ 2), NaHCO_3 bão hòa (100mL $\times$ 2) và nước muối (100mL), sấy

khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (5g, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 162,0$.

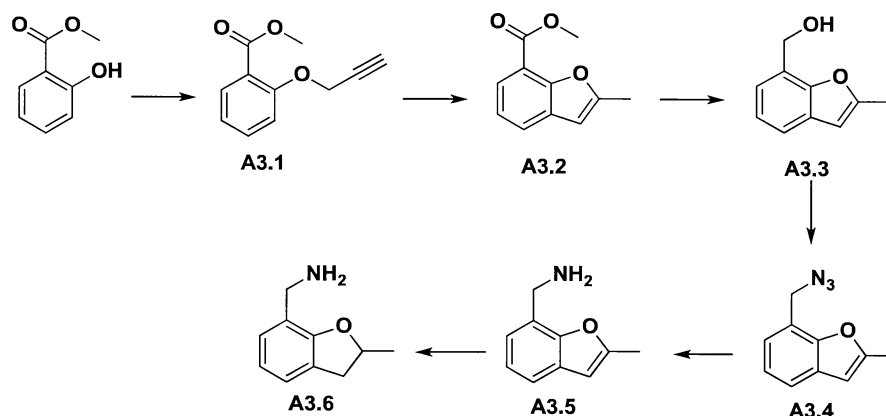
Benzofuran-4-ylmetanamin (A2.2): Khuấy hỗn hợp gồm A2.1 (5g, 31mmol), NH_4OH (43mL) và Raney Ni (2,66g, 31mmol) trong CH_3OH (585mL) ở 20°C trong 16 giờ trong điều kiện khí quyển H_2 . Lọc hỗn hợp này, và cô đặc phần dịch lọc để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (4,2g, 92%) dưới dạng dầu. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 148,1$.

(2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metanamin (A2.3): Gia nhiệt hỗn hợp gồm A2.2 (2,2g, 15mmol), Pd /C (2g, trọng lượng %: 10%) và CH_3OH (40mL) đến 48°C và khuấy trong 16 giờ trong điều kiện khí quyển N_2 . Làm nguội hỗn hợp này đến rt, lọc, và cô đặc phần dịch lọc để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (2g, 90%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,20 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 4,60 (t, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,13 (t, 1H).



Chất trung gian A2: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế A1 bằng cách thay thế (5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metanamin (A1.5) bằng A2.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 3,19 (t, 2H), 4,50 (t, 2H), 4,64 (s, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,81 (s, 1H), 9,48 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 346,0$.

Chất trung gian A3: 8-bromo-N-((2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin



Metyl 2-(prop-2-yn-1-yloxy)benzoat (A3.1): Thêm 3-bromoprop-1-yn (6mL, 19,72mmol) và K_2CO_3 (8,18g, 59,2mmol) vào dung dịch metyl 2-hydroxybenzoat (3,0g, 19,72mmol) trong DMF (20mL). Đặt hỗn hợp này ở 20°C qua đêm, pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước (80mL $\times$ 3). Sấy khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh, nghiền nhỏ bằng EA/Hexan = 10% để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (3,0g, 90%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,53 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 7,06 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), LC-MS: $[M+H]^+ = 190,9$.

Metyl 2-metylbenzofuran-7-cacboxylat (A3.2): Chiếu xạ hỗn hợp gồm A3.1 (1,0g, 5,26mmol) và xesi florua (1,038g, 6,84mmol) trong N,N-dietylanilin (5mL, 5,26mmol) bằng lò vi sóng ở 200°C trong 30 phút. Sau khi pha loãng bằng ete, loại bỏ nguyên liệu hòa tan bằng cách lắng gạn. Phân tách các sản phẩm thô trên sắc ký cột bằng cách sử dụng dung môi được trộn gồm hexan và etyl axetat (10:1, thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (500mg, 50%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,55 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 6,44 (s, 1H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,86 (d, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 191,0$.

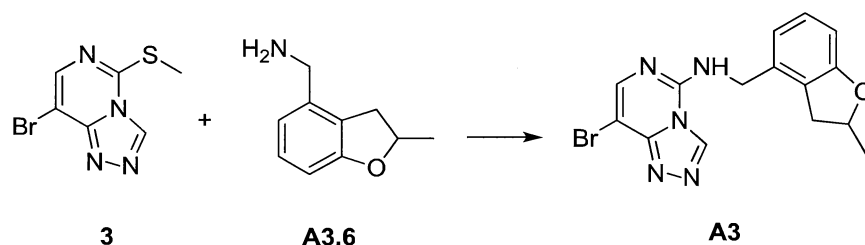
(2-metylbenzofuran-7-yl)metanol (A3.3): Thêm $LiAlH_4$ (10,52mL, 10,52mmol) vào dung dịch A3.2 (1,0g, 5,26mmol) trong THF (3mL). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở 0°C và làm ấm đến rt trong 2 giờ, làm dừng bằng dung dịch HCl 1M và lọc, cô đặc để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục là sản phẩm thô, hợp chất này sẽ được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

4-(azidometyl)-2-metylbenzofuran (A3.4): Thêm DPPA (683mg, 2,482mmol) vào dung dịch đã khuấy của A3.3 (350mg, 2,158mmol) trong toluen (10mL). Làm

lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C, và thêm từng giọt DBU (0,390mL, 2,59mmol) vào. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến rt, và khuấy trong điều kiện N₂ qua đêm. Điều chỉnh hỗn hợp này đến giá trị pH=5~6 bằng HCl 1N, sau đó chiết bằng EtOAc. Trung hòa pha nước bằng NaHCO₃ bão hòa, sau đó chiết bằng EtOAc. Rửa pha hữu cơ kết hợp liên tiếp với NaHCO₃ và nước muối, sấy khô, và cô đặc, tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (EtOAc 5% trong hexan làm dung môi rửa giải) để thu được hợp chất nêu trong đề mục (200mg, 50%) dưới dạng chất lỏng không màu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,49 (s, 3H), 4,64 (s, 2H), 7,15-7,17 (m, 2H), 7,45-7,48 (m, 1H).

(2-methylbenzofuran-4-yl)metanamin (A3.5): Thêm PPh₃ (140mg, 0,534mmol) vào dung dịch của A3.4 (50mg, 0,267mmol) trong THF (5mL) và nước (0,2mL). Khuấy hỗn hợp này ở 25°C trong 2 giờ, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (30mg, 70%) dưới dạng dầu không màu. (Ph₃P=O và PPh₃ này xuất hiện trong PE 50%/EA và amin này xuất hiện trong DCM 20%/MeOH). LC-MS: [M+H]⁺ = 162,1.

(2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metanamin (A3.6): Thêm axit clohydric (0,1mL, 3,29mmol) và Pd/C (10%) (39,6mg) vào dung dịch A3.5 (100mg, 0,372mmol) trong metanol (10mL). Khuấy phản ứng ở 50°C trong 12 giờ trong điều kiện khí quyển hydro, lọc và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (DCM:MeOH=10:1) để thu được hợp chất nêu trong đề mục (60mg, 50%). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,41-1,47 (m, 3H), 2,76-2,91 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 4,93-5,00 (m, 2H), 6,74-6,79 (m, 1H), 6,88(d, 2H), 7,16-7,18 (m, 1H). LC-MS: [M+H]⁺ = 164,1.

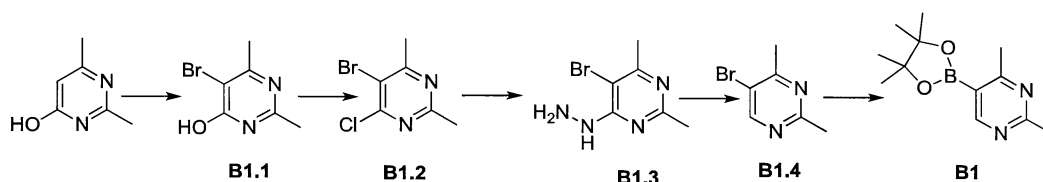


Chất trung gian A3: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian A1 bằng cách thay thế (5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metanamin (A1.5) bằng A3.6. ¹H NMR (Metanol-*d*₄) δ: 1,40 -

1,47 (m, 3H), 2,75 - 2,90 (m, 1H), 3,35 - 3,44 (m, 1H), 4,71 (d, 2H), 4,93 - 4,98 (m, 1H), 6,63 - 6,79 (m, 1H), 6,87 - 6,90 (m, 1H), 7,04 - 7,16 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 9,30 (d, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 359,7$.

Chất trung gian B (axit boronic hoặc este không phải không sẵn có trên thị trường để tổng hợp các hợp chất trong bảng 2)

2,4-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin (B1)



5-bromo-2,6-dimethylpyrimidin-4-ol (B1.1): Thêm từng giọt brom (153,4g, 0,96mol, 1,2 đương lượng) vào dung dịch 2,6-dimethylpyrimidin-4-ol (100g, 0,8mol, 1,0 đương lượng) trong 1,0L clorofom. Sau đó khuấy hỗn hợp này ở 50°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến rt, làm bay hơi dung môi dư và thêm 500mL etyl axetat, được loại bỏ lại trong điều kiện áp suất giảm. Lặp lại quy trình này ba lần. Khuấy chất rắn màu vàng trong 100mL etyl axetat trong 30 phút ở rt. Sau khi lọc, rửa phần cặn bằng etyl axetat (100mL $\times$ 2) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (135g, 82%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: $[M+H]^+ = 205,2$.

5-bromo-4-clo-2,6-dimethylpyrimidin (B1.2): Khuấy hỗn hợp B1.1 (134g, 0,66mol) trong 500mL POCl₃ ở 110°C trong 18 giờ. Loại bỏ POCl₃ dư trong điều kiện chân không, rót phần còn lại vào 1000g đá nghiền. Sau đó thêm cẩn thận NaHCO₃ rắn để điều chỉnh giá trị pH đến 8-9. Chiết phần chứa nước bằng etyl axetat (1,5L $\times$ 3), và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (1,0L $\times$ 2), sấy khô trên Na₂SO₄, cô đặc để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (71g, 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: $[M+H]^+ = 223,0$.

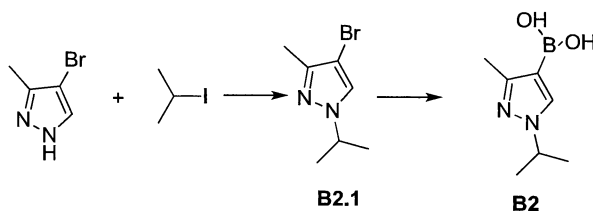
5-bromo-4-hydrazinyl-2,6-dimethylpyrimidin (B1.3): Thêm từng giọt dung dịch B1.2 (70g, 0,32mol) trong 350mL metanol vào hỗn hợp hydrazin hydrat

($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 32g, 0,64mol, 98%) trong 350mL etanol ở 0°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở rt trong 16 giờ. Loại bỏ dung môi bằng áp suất giảm, pha loãng phần cặn với 500mL nước, chiết bằng CHCl_3 (500mL $\times$ 3). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng 500mL nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 , và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (63g, 91%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 219,0$.

5-bromo-2,4-dimethylpyrimidin (B1.4): Thêm từng giọt dung dịch B1.3 (47g, 0,22mol) trong 1,0L CHCl_3 vào huyền phù của MnO_2 (96g, 1,1mol) trong 1,0L CHCl_3 ở 0°C . Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở rt. Sau khi lọc và cô đặc, tinh chế phần cặn trên cột silicagel 100-200 mesh (PE:EA=100:0 đến 50:50) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (30g, 73%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 189,1$.

Chất trung gian B1: Gia nhiệt hỗn hợp gồm B1.4 (12g, 64mmol), bis(pinacolato)diboron (22,8g, 89,6mmol, 1,4 đương lượng), KOAc (18,8g, 192mmol, 3,0 đương lượng), và $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2,34g, 3,2mmol) trong 200mL dioxan khan ở 90°C và khuấy trong 4 giờ trong điều kiện N_2 . Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm, pha loãng phần cặn bằng 300mL dung môi được trộn (PE:EA = 4:1), lọc và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (PE:EA = 2:1 đến 1:1) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (10g, 66%) dưới dạng dầu màu vàng. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 235,1$.

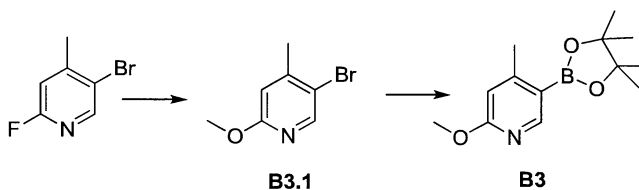
Chất trung gian B2: Axit (1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-yl) boronic



4-bromo-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol (B2.1): Khuấy hỗn hợp gồm 4-bromo-3-methyl-1H-pyrazol (2g, 12,5mmol), 2-iodopropan (6,37g, 37,5mmol), Cs_2CO_3 (6,25g, 50mmol) và axetonitril (30mL) ở 90°C trong 12 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng này với MeOH (15mL) và cô đặc phần dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên silicagel (UV214, PE:DMC = 100:1 đến 50:50) để thu được hợp chất nêu trong đề mục (700mg, 56%) dưới dạng dầu sạch. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 203,1$.

Chất trung gian B2: Thêm n-BuLi (0,5mL, 1,2mmol, 2,4M trong THF) vào dung dịch B2.1 (202mg, 1,0mmol) trong THF (5mL) trong điều kiện N₂ ở -78°C. Khuấy phản ứng ở -78°C trong 30 phút, và sau đó thêm từng giọt triisopropyl borat (564mg, 3,0mmol) trong THF (2mL) đồng thời khuấy ở -78°C. Khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 2 giờ. Làm dừng hỗn hợp bằng nước (3mL), tinh chế lớp chứa nước bằng sắc ký nhanh (silicagel, UV214, NH₄HCO₃/nước/MeOH=0,5/100/1) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (100mg, 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: [M+H]⁺ = 169,1.

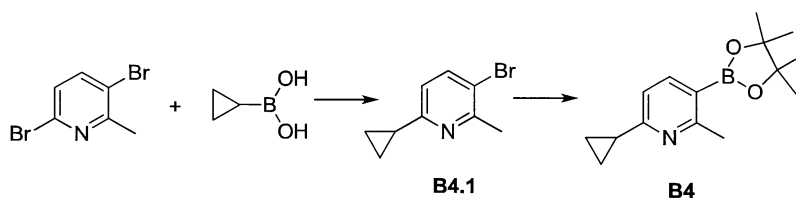
Chất trung gian B3: 2-metoxi-4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin



5-bromo-2-methoxy-4-methylpyridin (B3.1): Thêm natri (4,8g, 0,2mol) vào dung dịch đã khuấy gồm 80mL CH₃OH theo từng phần. Sau khi thêm, thêm tiếp 5-bromo-2-flo-4-methylpyridin (7,6g, 40mmol) một cách nhanh gọn. Sau đó khuấy dung dịch sạch ở rt qua đêm. Làm dừng phản ứng bằng nước (400mL), chiết bằng diclometan (300mL × 3). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối, sấy khô trên natri sulphat, lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (6,95g, 86%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2,31 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,61 (s, 1H), 8,15 (s, 1H).

Chất trung gian B3: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B1 bằng cách thay thế B1.4 bằng B3.1. LC-MS: $[M+H]^+ = 250,1$.

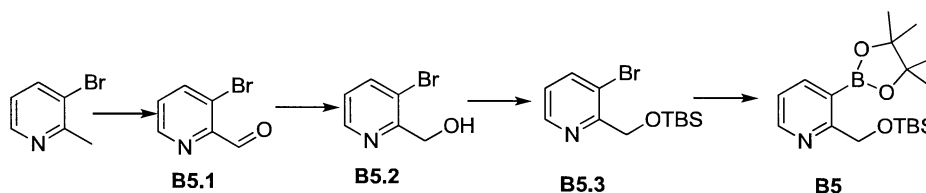
Chất trung gian B4: 6-xyclopropyl-2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin



3-bromo-6-cyclopropyl-2-methylpyridine (B4.1): Khuấy hỗn hợp gồm 3,6-dibromo-2-methylpyridin (250mg, 1mmol), axit cyclopropylboronic (86mg, 1mmol), Cs_2CO_3 (975mg, 3mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (160mg, 0,2mmol) và dioxan (5mL) ở 120°C trong điều kiện N_2 bằng lò vi sóng trong 30 phút. Lọc hỗn hợp này với MeOH (15mL), tinh chế phần dịch lọc bằng phương pháp TLC điều chế (silicagel, UV254, PE) để thu được hợp chất nêu trong đề mục (100mg, 47%) dưới dạng dầu sạch. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,95 - 0,98 (m, 4H), 1,36 - 1,99 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 6,76 (d, 1H), 7,59 (d, 1H).

Chất trung gian B4: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B1 bằng cách thay thế B1.4 bằng B4.1. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 260,3$.

Chất trung gian B5: 2-(((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin



3-bromopyridine-2-carbaldehyde (B5.1): Gia nhiệt hỗn hợp gồm 3-bromo-2-methylpyridin (5g, 29mmol), SeO_2 (17,5mg, 116mmol) trong dioxan (70mL) đến 120°C và khuấy trong 18 giờ. Cô đặc hỗn hợp này và tinh chế bằng silicagel (PE:EA = 4:1) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (3g, 55%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 188,1$.

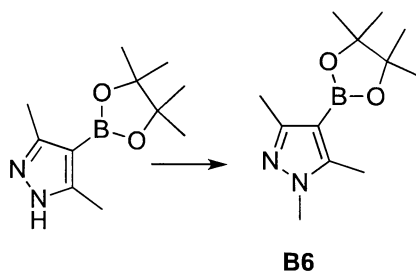
(3-bromopyridin-2-yl)methanol (B5.2): Thêm NaBH_4 (0,82g, 21,6mmol) chia làm nhiều phần vào hỗn hợp gồm B5.1 (1g, 5,4mmol) trong MeOH (20mL) và THF

(10mL) đã làm lạnh đến 0°C. Khuấy hỗn hợp này trong 4 giờ ở rt. Cô đặc hỗn hợp này, pha loãng bằng nước (40mL), chiết bằng DCM (40mL × 3), rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, sấy khô trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (1g, 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: [M+H]⁺ = 190,0.

3-bromo-2-(((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)pyridin (B5.3): Khuấy hỗn hợp gồm B5.2 (1g, 5,4mmol), DMAP (0,33g, 1,08mmol), TBSCl (0,97g, 6,48mmol) và imidazol (0,48g, 7mmol) trong DCM (30mL) trong 18 giờ ở rt. Pha loãng hỗn hợp này với DCM (50mL), rửa bằng nước (30mL) và nước muối (30mL), sấy khô trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc, tinh chế phân cận trên silicagel (PE:EA = 100:0 đến 50:50) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (1,1g, 68%) dưới dạng dầu không màu. LC-MS: [M+H]⁺ = 304,0.

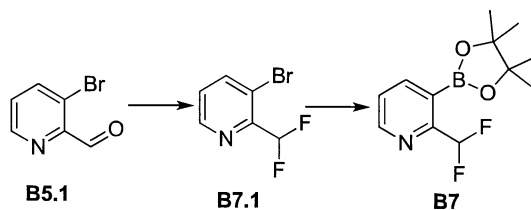
Chất trung gian B5: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B1 bằng cách thay thế B1.4 bằng B5.3. LC-MS: [M+H]⁺ = 350,1.

Chất trung gian B6: 1,3,5-trimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol



Khuấy hỗn hợp gồm 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (10g, 45mmol), iodometan (9,6g, 67,5mmol), K₂CO₃ (15,5g, 112,5mmol) trong axeton (50mL) ở 60°C trong 12 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng này, rửa bằng MeOH (35mL), cô đặc phần dịch lọc để thu được hợp chất nêu trong đề mục (8g, 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: [M+H]⁺ = 237,2.

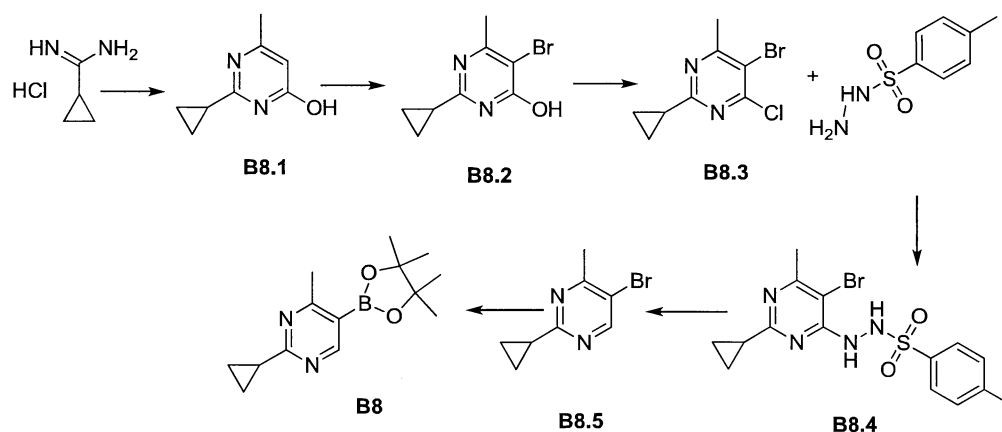
Chất trung gian B7: 2-(diflometyl)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin



3-bromo-2-(diflometyl)pyridin (B7.1): Thêm DAST (5,2g, 32,2mmol) vào dung dịch 3-bromopicolinaldehyt (B5.1) (3,0g, 16,1mmol) trong DCM (20mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 0°C trong 2 giờ trong điều kiện N₂, sau đó thêm dung dịch NaHCO₃ trong điều kiện bể nước đá. Chiết hỗn hợp này bằng DCM (60mL), sấy khô lớp hữu cơ và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (2,5g, 75%) dưới dạng chất rắn màu xám, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Chất trung gian B7: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B1 bằng cách thay thế B1.4 bằng B7.1. Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Chất trung gian B8: 2-xyclopropyl-4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin



2-xyclopropyl-6-metylpyrimidin-4-ol (B8.1): Khuấy hỗn hợp gồm xyclopropan-cacboximidamit hydroclorua (2,0g, 16,7mmol), metyl 3-oxobutanoat (1,9g, 16,7mmol) và CH_3ONa (1,8g, 33,4mmol) trong MeOH (200mL) ở rt trong 18 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp này với Na_2SO_3 bão hòa (50mL), sau đó cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong 50ml nước, điều chỉnh độ pH đến 4. Sau khi làm nguội đến 5°C , thu lấy phần chất rắn và sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (2,0g, 98%) dưới dạng chất rắn màu vàng. Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 151,2$.

5-bromo-2-xyclopropyl-6-metylpyrimidin-4-ol (B8.2): Thêm Br_2 (0,7mL) vào hỗn hợp gồm B8.1 (2,0g, 13,3mmol) và KOH (744mg, 13,3mmol) trong H_2O (15mL) ở 0°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở rt trong 2 giờ. Lọc phần chất rắn để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (1,5g, 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 231,0$.

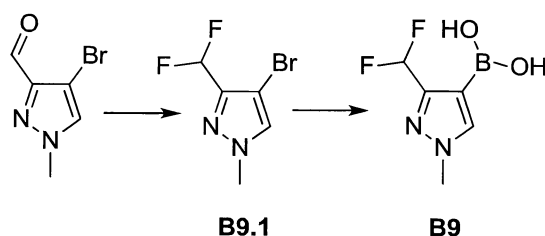
5-bromo-4-clo-2-xyclopropyl-6-metylpyrimidin (B8.3): Thêm từng giọt dung dịch POCl_3 (0,72mL) trong toluen (5mL) vào hỗn hợp gồm B8.2 (1,5g, 6,55mmol) và DMF (1,26mL, 16,38mmol) trong toluen (20mL) ở 0°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở rt trong 3 giờ, sau đó rót vào Na_2CO_3 (1M, 30mL), chiết bằng EA (20mL $\times$ 3). Cô đặc pha hữu cơ kết hợp để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (1,0g, 62%) dưới dạng dầu màu vàng. Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 248,9$.

N'-(5-bromo-2-xyclopropyl-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-metylbenzensulfonohydrazit (B8.4): Khuấy hỗn hợp gồm B8.3 (1,0g, 4,06mmol), 4-metylbenzensulfonohydrazit (2,6g, 13,8mmol) trong CHCl_3 (50mL) ở 90°C trong 16 giờ. Lọc phần chất rắn và rửa bằng DCM (5mL) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (0,60g, 37,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 397,0$.

5-bromo-2-xyclopropyl-4-metylpyrimidin (B8.5): Khuấy hỗn hợp gồm B8.4 (600mg, 1,51mmol) trong Na_2CO_3 (8mL, 4,53mmol) ở 90°C trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp này với EA (20mL). Tách pha hữu cơ và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (200mg, 62%) dưới dạng dầu màu nâu. Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 213,0$.

Chất trung gian B8: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B1 bằng cách thay thế B1.4 bằng B8.5. Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS: $[M+H]^+ = 261,2$.

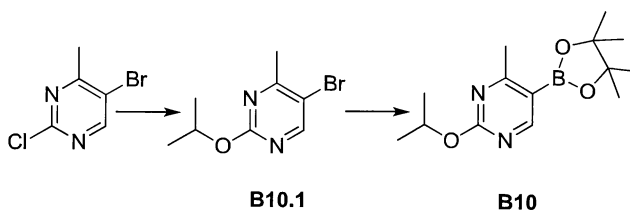
Chất trung gian B9: axit (3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl) boronic



4-bromo-3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol (B9.1): Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế B7.1 bằng cách thay thế 3-bromopicolinaldehyt (B5.1) bằng 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-3-carbaldehyt. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,91 (s, 3H), 6,66 (t, 1H), 7,43 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 213,1$.

Chất trung gian B9: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B2 bằng cách thay thế 4-bromo-1-isopropyl-3-metyl-1H-pyrazol (B2.1) bằng B9.1. LC-MS: $[M+H]^+ = 177,2$.

Chất trung gian B10: 2-isopropoxy-4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin

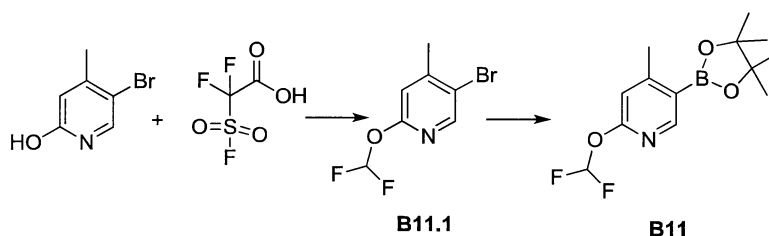


5-bromo-2-isopropoxy-4-metylpyrimidin (B10.1): Thêm NaH (1,74g, 44mmol) vào dung dịch 5-bromo-2-clo-4-metylpyrimidin (3,0g, 14,5mmol) trong THF (30mL),

khuấy nó ở rt trong 0,5 giờ. Sau đó thêm propan-2-ol (2,6g, 44mmol), khuấy hỗn hợp này ở rt trong 3 giờ. Cô đặc hỗn hợp này, pha loãng phần cặn bằng nước (20mL), chiết bằng EA (20 × 3mL). Sấy khô lớp hữu cơ và cô đặc, tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silicagel; EA:PE=1:4) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (2,8g, 83%) dưới dạng chất rắn màu xám. LC-MS: $[M+H]^+ = 231,0; 232,9$.

Chất trung gian B10: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B1 bằng cách thay thế B1.4 bằng B10.1. LC-MS: $[M+H]^+ = 279,3$.

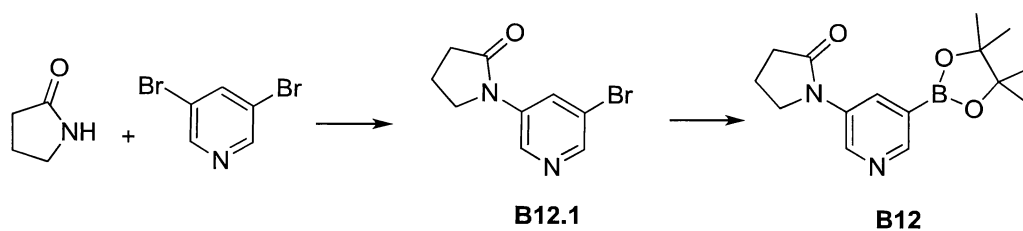
Chất trung gian B11: 2-(diflometoxy)-4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin



5-bromo-2-(diflometoxy)-4-metylpyridin (B11.1): Thêm Na_2SO_4 (606mg, 4,255mmol) vào dung dịch 5-bromo-4-metylpyridin-2-ol (8g, 42,55mmol) và axit 2,2-diflo-2-(flosulfonyl) axetic (9,1g, 51,06mmol) trong 40mL CH_3CN trong một phần. Khuấy huyền phù này ở rt qua đêm, sau đó cô đặc trong điều kiện chân không, tinh chế phần cặn trên silicagel (PE/EtOAc = 0 - 9%) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (500mg, 37%) dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,39 (s, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,51-7,80 (m, 1H), 8,39 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 239,9$.

Chất trung gian B11: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B1 bằng cách thay thế B1.4 bằng B11.1. LC-MS: $[M+H]^+ = 286,2$.

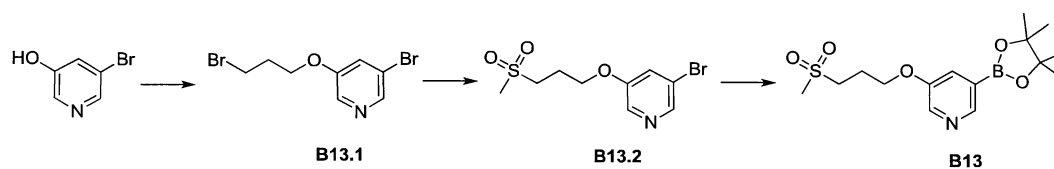
Chất trung gian B12: 1-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-3-yl)pyrrolidin-2-on



1-(5-bromopyridin-3-yl)pyrrolidin-2-on (B12.1): Khuấy hỗn hợp gồm 3,5-dibromopyridin (500mg, 2,1mmol), pyrrolidin-2-on (170mg, 2,0mmol), K_2CO_3 (1,04g, 7,56mmol), CuI (4mg, 0,021mmol), N1,N1,N2,N2-tetrametyletan-1,2-diamin (3mg, 0,021mmol) và dioxan (10mL) ở $110^\circ C$ trong 12 giờ. Thêm 30mL H_2O vào hỗn hợp này và chiết bằng ethyl axetat ($20mL \times 3$). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước ($25mL \times 3$) và nước muối ($20mL \times 3$), sấy khô trên Na_2SO_4 , cô đặc và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel, 40g, UV254, PE\EA = 100\1 đến 2\1) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (240mg, 47%) dưới dạng chất rắn màu xám. LC-MS: $[M+H]^+ = 243,1$.

Chất trung gian B12: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B1 bằng cách thay thế B1.4 bằng B12.1. LC-MS: $[M+H]^+ = 206,2$.

Chất trung gian B13: 3-(3-(metylsulfonyl)propoxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin



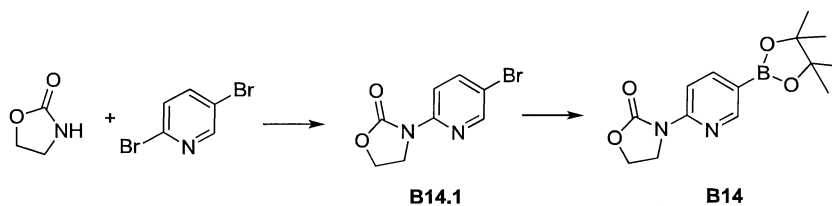
3-bromo-5-(3-bromopropoxy)pyridin (B13.1): Khuấy hỗn hợp gồm 5-bromopyridin-3-ol (500mg, 2,87mmol), 1,3-dibromopropan (870mg, 4,31mmol), NaH (230mg, 5,74mmol) và DMF (10mL) ở $0^\circ C$ trong 12 giờ. Thêm nước (10mL) vào hỗn hợp này, chiết bằng EA ($10mL \times 3$), rửa các phần chiết bằng nước ($25mL \times 3$) và nước muối ($20mL \times 3$), sấy khô trên Na_2SO_4 , cô đặc và tinh chế bằng sắc ký nhanh

(silicagel, 40g, PE/EA = 100/1 đến 2/1) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (300mg, 36%) dưới dạng chất rắn màu xám. LC-MS: $[M+H]^+ = 296,0$.

3-bromo-5-(3-(metylsulfonyl)propoxy)pyridin (B13.2): Khuấy hỗn hợp gồm B13.1 (300mg, 1,02mmol), NaOSOCH₃ (156mg, 1,53mmol), và DMSO (2mL) ở rt qua đêm. Thêm 10mL nước vào hỗn hợp này, chiết bằng etyl axetat (10mL × 3), rửa các lớp hữu cơ bằng nước (25mL × 3) và nước muối (20mL × 3), sấy khô trên Na₂SO₄, cô đặc và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel, 40g, UV254, PE\EA = 100\1 đến 2\1) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (120mg, 40%) dưới dạng chất rắn màu xám. LC-MS: $[M+H]^+ = 294,0$.

Chất trung gian B13: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B1 bằng cách thay thế B1.4 bằng B13.2. Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS: $[M+H]^+ = 260,1$.

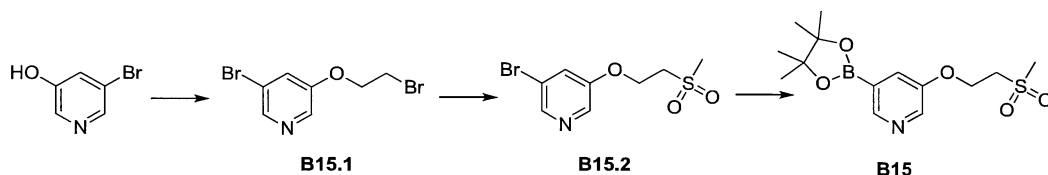
Chất trung gian B14: 3-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)oxazolidin-2-on



3-(5-bromopyridin-2-yl)oxazolidin-2-on (B14.1): Khuấy hỗn hợp gồm 2,5-dibromopyridin (1,0g, 4,21mmol), pyrolidin-2-on (1,1g, 12,7mmol), K₂CO₃ (1,16g, 8,42mmol), CuI (40mg, 0,21mmol), N1,N1,N2,N2-tetrametyletan-1,2-diamin (50mg, 0,42mmol) và dioxan (10mL) ở 110°C trong 12 giờ. Thêm nước (30mL) vào hỗn hợp, chiết bằng EA (20mL × 3), rửa các phần chiết bằng nước (25mL × 3) và nước muối (20mL × 3), sấy khô trên Na₂SO₄, cô đặc và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel, 40g, UV254, PE\EA = 100\1 đến 2\1) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (380mg, 37%) dưới dạng chất rắn màu xám. LC-MS: $[M+H]^+ = 244,9$.

Chất trung gian B14: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B1 bằng cách thay thế B1.4 bằng B14.1. LC-MS: $[M+H]^+ = 291,0$.

Chất trung gian B15: 3-(2-(metylsulfonyl)etoxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin

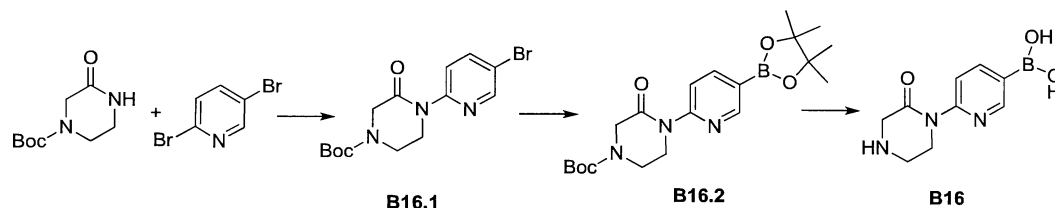


3-bromo-5-(2-bromoethoxy)pyridin (B15.1): Khuấy hỗn hợp gồm 5-bromopyridin-3-ol (500mg, 2,87mmol), 1,2-dibromoetan (810mg, 4,31mmol), K_2CO_3 (792mg, 5,74mmol) và DMF (10mL) ở rt trong 12 giờ. Pha loãng hỗn hợp này với 10ml nước, chiết bằng EA (10mL $\times$ 3), rửa các lớp hữu cơ bằng nước (25mL $\times$ 3) và nước muối (20mL $\times$ 3), sấy khô trên Na_2SO_4 , cô đặc và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel, 40g, PE/EA = 100/1 đến 2/1) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (200mg, 20%) dưới dạng chất rắn màu xám. LC-MS: $[M+H]^+ = 279,9$.

3-bromo-5-(2-(metylsulfonyl)etoxy)pyridin (B15.2): Khuấy hỗn hợp gồm B15.1 (200mg, 0,71mmol), $NaOSOCH_3$ (126mg, 1,07mmol), và DMSO (2mL) ở rt qua đêm. Thêm nước (10mL) vào hỗn hợp này, chiết bằng EA (10mL $\times$ 3), rửa các phần chiết bằng nước (25mL $\times$ 3) và nước muối (20mL $\times$ 3), sấy khô trên Na_2SO_4 , cô đặc và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel, 40g, PE/EA = 100/1 đến 2/1) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (150mg, 61%) dưới dạng chất rắn màu xám. LC-MS: $[M+H]^+ = 280,0$.

Chất trung gian B15: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B1 bằng cách thay thế B1.4 bằng B15.2. LC-MS: $[M+H]^+ = 328,2$.

Chất trung gian B16: axit 6-(2-oxopiperazin-1-yl)pyridin-3-yl boronic

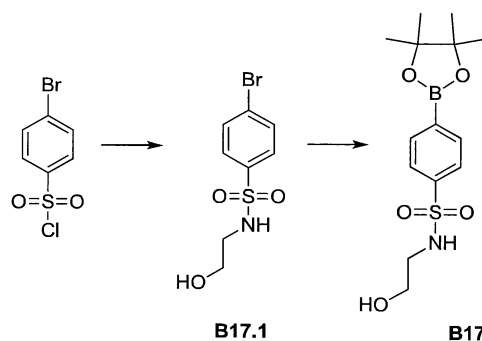


tert-butyl 4-(5-bromopyridin-2-yl)-3-oxopiperazin-1-carboxylat (B16.1): Khuấy hỗn hợp gồm 2,5-dibromopyridin (1,0g, 4,21mmol), pyrrolidin-2-on (2,54g, 12,7mmol), K_2CO_3 (1,16g, 8,42mmol), CuI (40mg, 0,21mmol), N1,N1,N2,N2-tetrametyletan-1,2-diamin (92mg, 0,63mmol) và dioxan (10mL) ở 110°C trong 12 giờ. Thêm nước (30mL) vào hỗn hợp này, chiết bằng EA (20mL × 3), rửa các lớp hữu cơ bằng nước (25mL × 3) và nước muối (20mL × 3), sấy khô trên Na_2SO_4 , cô đặc và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel, 40g, PE/EA = 100/1 đến 2/1) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (750mg, 50%) dưới dạng chất rắn màu xám. LC-MS: $[M+H]^+ = 356,1$.

tert-butyl 3-oxo-4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (B16.2): Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B1 bằng cách thay thế B1.4 bằng B16.1. Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS: $[M+H]^+ = 404,0$.

Chất trung gian B16: Khuấy hỗn hợp gồm B16.2 (100mg, 0,31mmol) trong HCl/Dioxan (0,6mL) ở rt trong 2 giờ. Thêm nước (30mL) vào hỗn hợp này, chiết bằng EA (20mL × 3), rửa các phần chiết bằng nước (25mL × 3) và nước muối (20mL × 3), sấy khô trên Na_2SO_4 , cô đặc và tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (50mg, 40%) dưới dạng chất rắn màu xám. LC-MS: $[M+H]^+ = 222,2$.

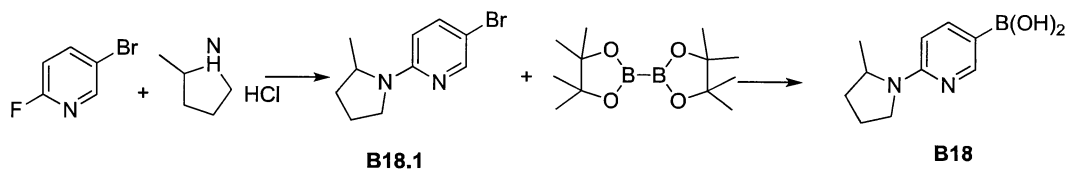
Chất trung gian B17: N-(2-hydroxyetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzensulfonamit



4-bromo-N-(2-hydroxyethyl)benzenesulfonamid (B17.1): Thêm 2-aminoetanol (4,8g, 79mmol) và DIPEA (2,0g, 15,8mmol) vào dung dịch 4-bromobenzen-1-sulfonyl clorua (2,0g, 7,9mmol) trong DCM (30mL) ở 0°C, sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng này ở rt qua đêm. Thu lấy phần kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng EtOH (10mL × 2), sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (1,8g, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: $[M+H]^+ = 281,9$.

Chất trung gian B17: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B1 bằng cách thay thế B1.4 bằng B17.1. LC-MS: $[M+H]^+ = 328,0$.

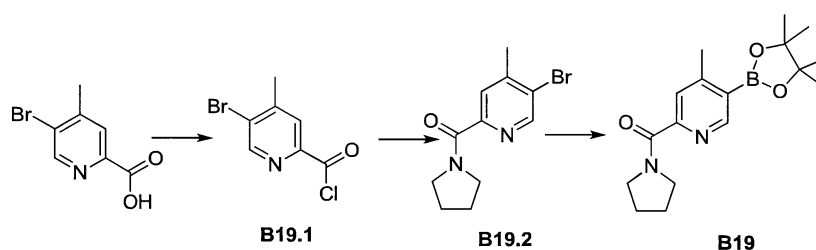
Chất trung gian B18: axit 6-(2-metylpyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl boronic



5-bromo-2-(2-metylpyrrolidin-1-yl)pyridin (B18.1): Thêm 2-metylpyrrolidin hydroclorua (8,57mmol, 0,73g) và K_2CO_3 (11,43mmol, 1,58g) vào dung dịch 5-bromo-2-flopyridin (5,71mmol, 1g) trong H_2O (3mL) và khuấy hỗn hợp này ở 115°C trong 3 giờ. Cô đặc hỗn hợp này và tinh chế bằng sắc ký nhanh (pha đảo, C-18, 10mmol NH_4HCO_3 ; $CH_3OH=0-80\%$, UV254&UV214) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (900mg, 65%) dưới dạng dầu màu vàng. LC-MS: $[M+H]^+ = 241,1$.

Chất trung gian B18: Thêm Pd(dppf)Cl_2 (0,062mmol, 45,5mg) vào dung dịch B18.1 (0,622mmol, 150mg), bis(pinacolato)diboron (158mg, 0,622mmol) và KOAc (1,24mmol, 121mg) trong dioxan (6mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này ở 90°C trong 2 giờ trong điều kiện N_2 . Sau khi làm nguội đến rt, lọc hỗn hợp này, và sử dụng phần dịch lọc trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 207,2$.

Chất trung gian B19: (4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)(pyrrolidin-1-yl)metanon

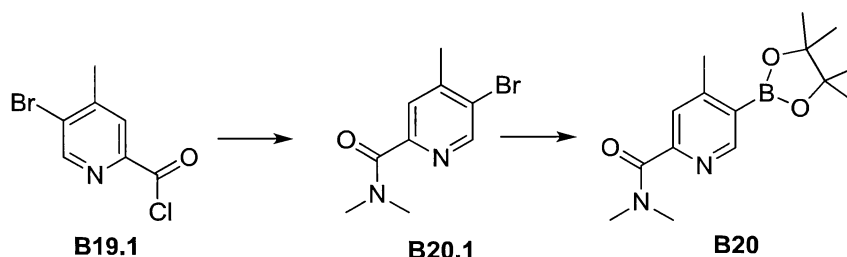


5-bromo-4-methylpicolinoyl clorua (B19.1): Khuấy hỗn hợp gồm axit 5-bromo-4-methylpicolinic (5,6mmol, 1,2g) và 10mL thionyl clorua ở 90°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến rt, cô đặc hỗn hợp này để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (1g, 77%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 236,1$.

(5-bromo-4-methylpyridin-2-yl)(pyrrolidin-1-yl)metanon (B19.2): Thêm DIPEA (6,42mmol, 829mg) vào dung dịch pyrrolidin (3,21mmol, 228mg) trong 10mL DCM ở 0°C . Sau khi khuấy ở 0°C trong 10 phút, thêm từng phần B19.1 (2,14mmol, 500mg) vào hỗn hợp này, khuấy ở 0°C trong 20 phút, sau đó làm ấm lên đến rt, và khuấy trong 2 giờ nữa, cô đặc và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel, PE:EA = 0-40%, UV254&UV280 nm) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (560mg, 97%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 269,1$.

Chất trung gian B19: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B1 bằng cách thay thế B1.4 bằng B19.2. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 317,3$.

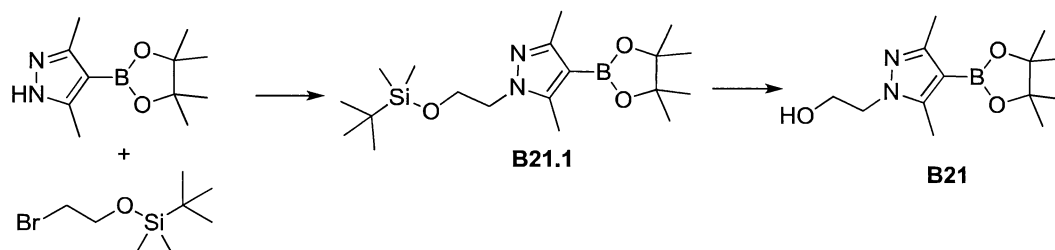
Chất trung gian B20: 4-trimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)picolinamit



5-bromo-N,N,4-trimethylpicolinamit (B20.1): Thêm DIPEA (6,424mmol, 829mg) vào dung dịch dimethylamin hydroclorua (3,21mmol, 262mg) trong 10ml DCM ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 10 phút, thêm từng phần B19.1 (2,141mmol, 500mg). Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 20 phút, sau đó làm ấm đến rt trong 2 giờ, cô đặc và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel, PE:EA=0-50%, UV254&UV280 nm) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (560mg, 97%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: $[M+H]^+ = 243,1$.

Chất trung gian B20: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B1 bằng cách thay thế B1.4 bằng B20.1. LC-MS: $[M+H]^+ = 291,2$.

Chất trung gian B21: 2-(3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol

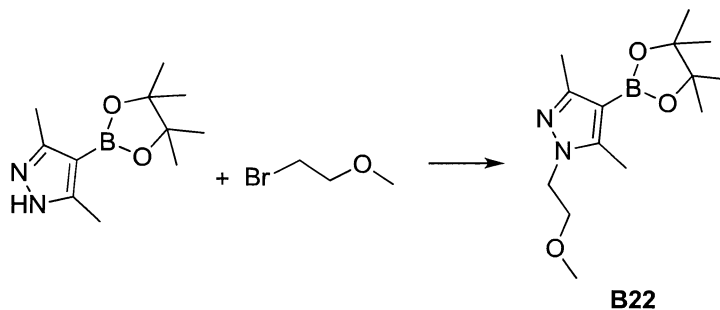


1-(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-3,5-dimethyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (B21.1): Thêm Cs_2CO_3 (800mg, 2,702mmol) và (2-bromoethoxy)(tert-butyl)dimethylsilan (50mg, 1,892mmol) vào dung dịch 3,5-dimethyl-4-

(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (300mg , 1,35mmol) trong CH_3CN (5mL). Khuấy hỗn hợp này ở 90°C qua đêm, cô đặc và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel, PE:EA = 0-15%, UV254 & UV280) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (300mg, 77%) dưới dạng dầu màu vàng. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 381,7$.

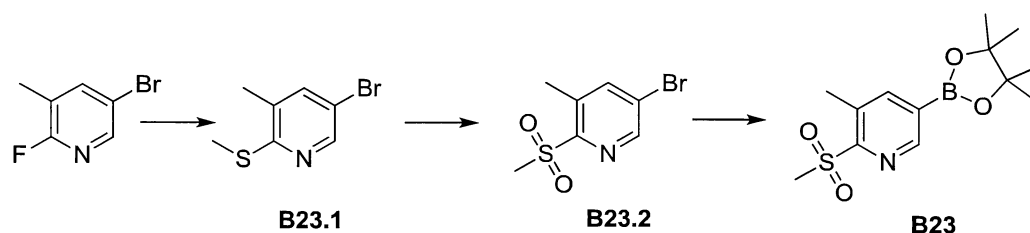
Chất trung gian B21: Thêm TBAF (412mg, 1,58mmol) vào dung dịch B21.1 (300mg, 0,79mmol) trong THF (6mL). Khuấy hỗn hợp này ở 30°C trong 3 giờ, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (100mg, 48%) dưới dạng dầu màu vàng. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 267$.

Chất trung gian B22: 1-(2-metoxyletyl)-3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol



Thêm 1-bromo-2-metoxyletan (0,95mmol, 130,5mg) vào dung dịch 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,68mmol, 150mg) trong CH_3CN (5mL). Khuấy hỗn hợp này ở 90°C trong 6 giờ, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel, PE:EA=0-20%, UV254 & UV280 nm) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (100mg, 52%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 281,5$.

Chất trung gian B23: 3-metyl-2-(metylsulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin

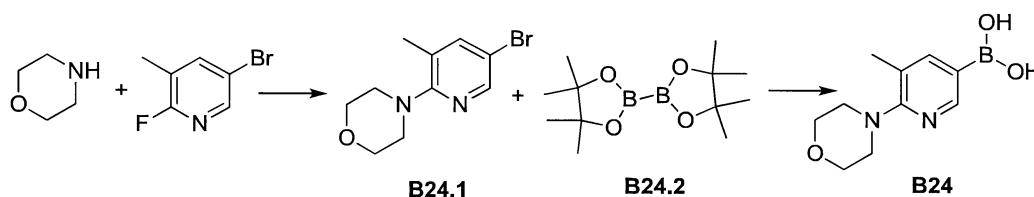


5-bromo-3-metyl-2-(metylthio)pyridin (B23.1): Khuấy hỗn hợp gồm 5-bromo-2-flo-3-metylpyridin (1g, 5,26mmol), CH_3SNa (479mg, 6,84mmol) trong DMF (10mL) trong 3,5 giờ ở 0°C trong điều kiện N_2 . Pha loãng hỗn hợp này với 50ml nước, chiết bằng etyl axetat (50mL $\times$ 3). Rửa liên tiếp các lớp hữu cơ kết hợp bằng 50ml nước và 50ml nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 , cô đặc để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (1,1g, 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 218$.

5-bromo-3-metyl-2-(metylsulfonyl)pyridin (B23.2): Thêm m-CPBA (2,58g, 15mmol) vào hỗn hợp gồm B23.1 (1,1g, 5mmol) trong DCM (11mL) ở 0°C . Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở rt, sau đó làm dừng bằng dung dịch NaOH chứa nước 2mol/l (50mL), chiết bằng etyl axetat (50mL $\times$ 2). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp liên tiếp với 50mL H_2O và 50mL nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 , cô đặc để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (1,2g, 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 249,9$.

Chất trung gian B23: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B1 bằng cách thay thế B1.4 bằng B23.2. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 216,1$ (ms^+ của axit boronic tương ứng).

Chất trung gian B24: axit (5-metyl-6-morpholinopyridin-3-yl) boronic

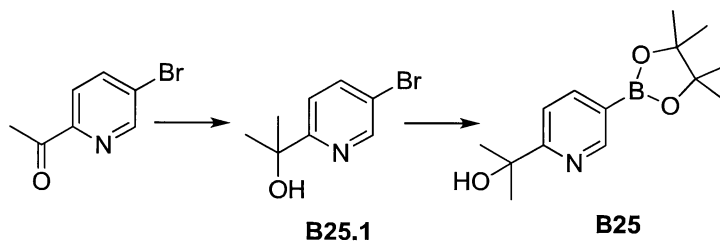


4-(5-bromo-3-metylpyridin-2-yl)morpholin (B24.1): Gia nhiệt hỗn hợp gồm 5-bromo-2-flo-3-metylpyridin (2,5g, 13,2mmol), morpholin (3,4g, 39,6mmol), K_2CO_3

(5,5g, 39,6mmol) trong 40ml DMSO đến 120°C và khuấy trong 16 giờ. Làm nguội hỗn hợp này đến rt. Thêm 200ml nước, chiết bằng etyl axetat (150mL × 3). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng 150ml nước và 150ml nước muối, sấy khô trên Na₂SO₄, cô đặc để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (1,8g, 53%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: [M+H]⁺ = 257,0.

Chất trung gian B24: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B18 bằng cách thay thế B18.1 bằng B24.1. LC-MS: [M+H]⁺ = 223,3.

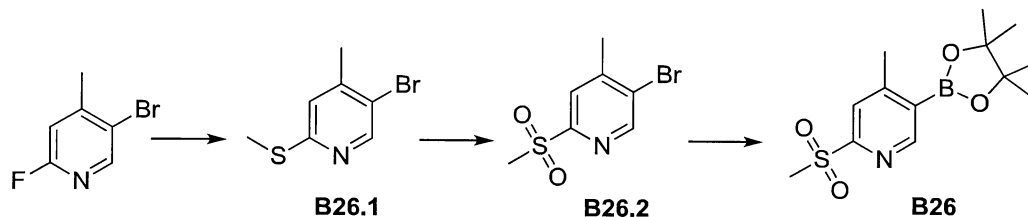
Chất trung gian B25: 2-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)propan-2-ol



2-(5-bromopyridin-2-yl)propan-2-ol (B25.1): Thêm 6mL CH₃MgBr (1mol/L) vào hỗn hợp gồm 1-(5-bromopyridin-2-yl)etanon (400mg, 2mmol) trong 8mL THF ở -15°C trong điều kiện khí quyển N₂. Khuấy hỗn hợp này trong 5 giờ ở 25°C, làm dừng bằng NH₄Cl bão hòa (30mL) và khuấy trong 1 giờ, chiết bằng etyl axetat (50mL × 2). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng 50ml nước và 50mL nước muối, sấy khô trên Na₂SO₄, cô đặc. Tinh chế phần cặn trên silicagel (PE/EA=10:1) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (180mg, 42%) dưới dạng dầu không màu. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,54 (s, 6H), 7,31 (dd, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,58 (d, 1H).

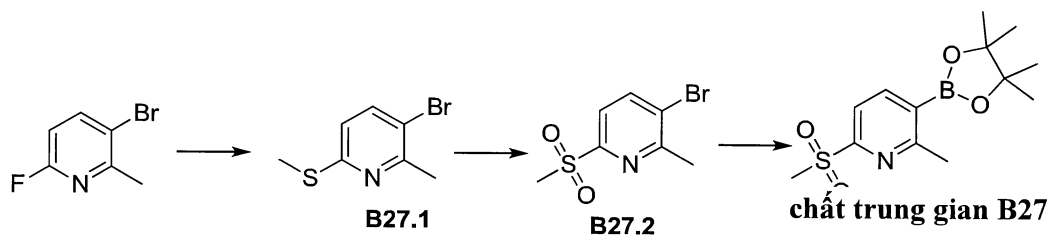
Chất trung gian B25: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B1 bằng cách thay thế B1.4 bằng B25.1. LC-MS: [M+H]⁺ = 264,2.

Chất trung gian B26: 4-metyl-2-(metylsulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin



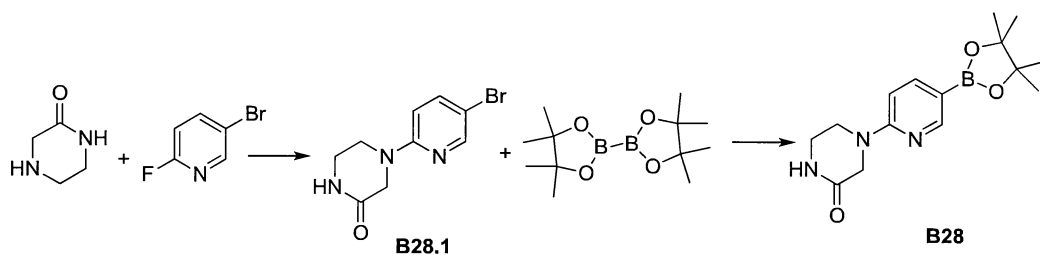
Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B23 bằng cách thay thế 5-bromo-2-fluoro-3-methylpyridin bằng 5-bromo-2-fluoro-4-methylpyridin. LC-MS: $[M+H]^+ = 298,1$.

Chất trung gian B27: 2-metyl-6-(metylsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin



Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B23 bằng cách thay thế 5-bromo-2-fluoro-3-methylpyridin bằng 3-bromo-6-fluoro-2-methylpyridin. LC-MS: $[M+H]^+ = 298,1$.

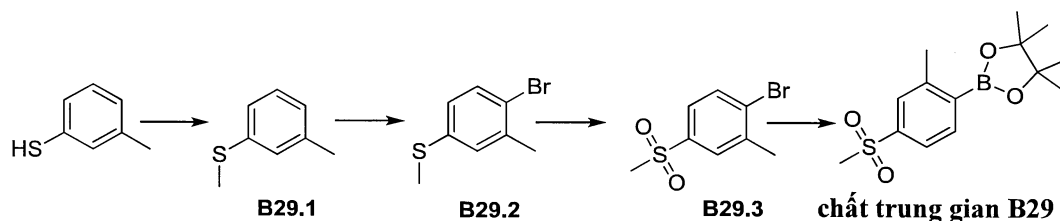
Chất trung gian B28: 4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)piperazin-2-on



4-(5-bromopyridin-2-yl)piperazin-2-on (B28.1): Gia nhiệt hỗn hợp gồm 5-bromo-2-flopyridin (1g, 5,68mmol), piperazin-2-on (1,7g, 17mmol), K_2CO_3 (2,35g, 17mmol) trong 20ml DMSO ở $120^\circ C$ và khuấy trong 16 giờ. Làm nguội hỗn hợp này đến rt, thêm 80mL nước, chiết bằng etyl axetat (60mL $\times$ 3), rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng 100mL nước, và 100mL nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 , cô đặc, tinh chế phân cận trên silicagel (DCM/MeOH=10:1) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (250mg, 17%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: $[M+H]^+ = 255,9$.

Chất trung gian B28: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B1 bằng cách thay thế B1.4 bằng B28.1. LC-MS: $[M+H]^+ = 304,3$.

Chất trung gian B29: 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2-metyl-4-(metylsulfonyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborolan



Metyl(m-tolyl)sulfan (B29.1): Thêm NaH (0,96g, 24mmol) vào hỗn hợp gồm 3-metylbenzenthion (2g, 16mmol) trong 20ml DMF ở $0^\circ C$. Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở $25^\circ C$. Sau khi làm lạnh đến $0^\circ C$, thêm từng giọt CH_3I (22,7g, 160mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở rt, pha loãng bằng 100mL nước, chiết bằng etyl axetat (60mL $\times$ 3). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (50mL $\times$ 1), sấy khô trên Na_2SO_4 , cô đặc. Tinh chế phân cận bằng silicagel (rửa giải với PE/EA=100:0) để

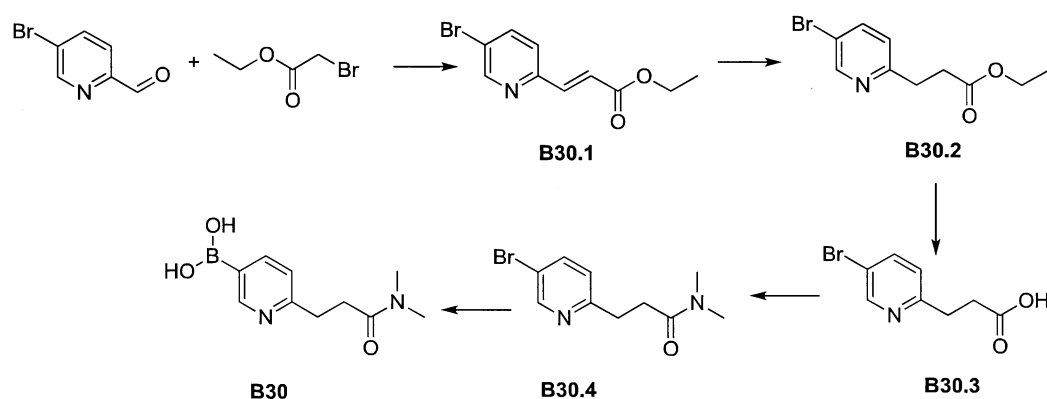
tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (1,3g, 59%) dưới dạng dầu không màu. Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

(4-bromo-3-metylphenyl)(metyl)sulfan (B29.2): Làm lạnh hỗn hợp gồm B29.1 (1,3g, 9,4mmol) trong 30ml AcOH đến 0°C, thêm từng giọt Br₂ (1,5g, 9,42mmol), và khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ ở 25°C. Cô đặc hỗn hợp này và tinh chế trên silicagel (rửa giải với PE) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (1,7g, 85%) dưới dạng dầu không màu. Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

1-bromo-2-metyl-4-(metylsulfonyl)benzen (B29.3): Thêm m-CPBA (4,04g, 23,5mmol) vào hỗn hợp gồm B29.2 (1,7g, 7,83mmol) trong 20mL DCM ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này trong 16 giờ ở 25°C, làm dừng bằng 40ml nước, sau đó chiết bằng DCM (50mL × 2), rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (50mL), sấy khô trên Na₂SO₄, cô đặc. Tinh chế phần cặn trên silicagel (rửa giải với PE/EA=7:3) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (1,3g, 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,50 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 7,62 (dd, 2,3 giờz, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,80 (d, 1H). LC-MS: [M+H]⁺ = 249,1.

Chất trung gian B29: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B1 bằng cách thay thế B1.4 bằng B29.3. Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS: [M+H]⁺ = 314,0.

Chất trung gian B30: axit (6-(3-(dimetylamino)-3-oxopropyl)pyridin-3-yl) boronic



(E)-ethyl 3-(5-bromopyridin-2-yl)acrylat (B30.1): Khuấy hỗn hợp gồm 5-bromopicolinaldehyt (0,93g, 5mmol), ethyl 2-bromoacetat (1,25g, 7,5mmol), NaHCO_3 (1,26g, 15mmol), PPh_3 (1,83g, 7mmol), nước (10mL) trong 5mL ethyl acetat trong 16 giờ ở 25°C trong điều kiện khí quyển N_2 . Pha loãng hỗn hợp này với nước (30mL), chiết bằng ethyl acetat ($40\text{mL} \times 2$), rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (40mL) và nước muối (40mL), sấy khô trên Na_2SO_4 , cô đặc. Tinh chế phần cặn trên silicagel (PE/EA=6:1) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (1,1g, 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 256,0$.

Ethyl 3-(5-bromopyridin-2-yl)propanoat (B30.2): Làm lạnh hỗn hợp gồm B30.1 (1g, 3,9mmol), CuCl (406mg, 4,1mmol) trong 20ml MeOH đến 0°C , thêm NaBH_4 (1,18g, 31,2mmol) chia thành nhiều phần, khuấy hỗn hợp này trong 5 giờ ở 0°C trong điều kiện khí quyển N_2 . Lọc hỗn hợp này, cô đặc đến khô. Tinh chế phần cặn trên silicagel (PE/EA=0 đến 20%) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (600mg, 60%) dưới dạng dầu không màu. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 260,0$.

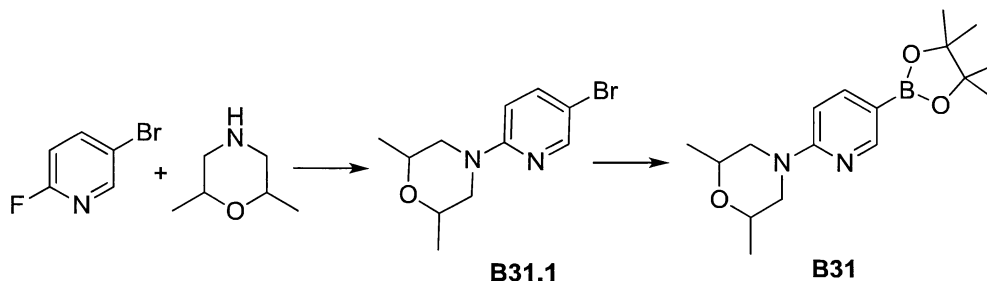
Axit 3-(5-bromopyridin-2-yl)propanoic (B30.3): Khuấy hỗn hợp gồm ethyl B30.2 (600mg, 2,32mmol), NaOH (928mg, 23,2mmol) trong dung dịch được trộn gồm THF (14mL), nước (7mL) và MeOH (7mL) trong 2 giờ ở 40°C . Điều chỉnh hỗn hợp này đến giá trị pH=2-3 bằng HCl 1N, sau đó cô đặc. Pha loãng phần cặn bằng nước (30mL), chiết bằng DCM/MeOH (10/1) ($40\text{mL} \times 4$), sấy khô trên Na_2SO_4 , cô đặc để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (375mg, 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 232,0$.

3-(5-bromopyridin-2-yl)-N,N-dimetylpropanamit (B30.4): Khuấy hỗn hợp gồm B30.3 (400mg, 1,74mmol), dimetylamin hydroclorua (570mg, 6,96mmol), HATU (992mg, 2,61mmol), DIEA (1,79g, 13,92mmol) và DCM (20mL) trong 5 giờ ở 25°C trong điều kiện khí quyển N_2 . Pha loãng hỗn hợp này với nước (30mL), chiết bằng EA ($30\text{mL} \times 3$), rửa các chất hữu cơ kết hợp bằng nước (40mL) và nước muối (40mL), sấy khô trên Na_2SO_4 , cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (260mg, 58%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 259,0$.

Chất trung gian B30: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B18 bằng cách thay thế B18.1

bằng B30.4. Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS: $[M+H]^+ = 305,3$ đối với este của axit boronic pinacol; 223,1 đối với axit boronic.

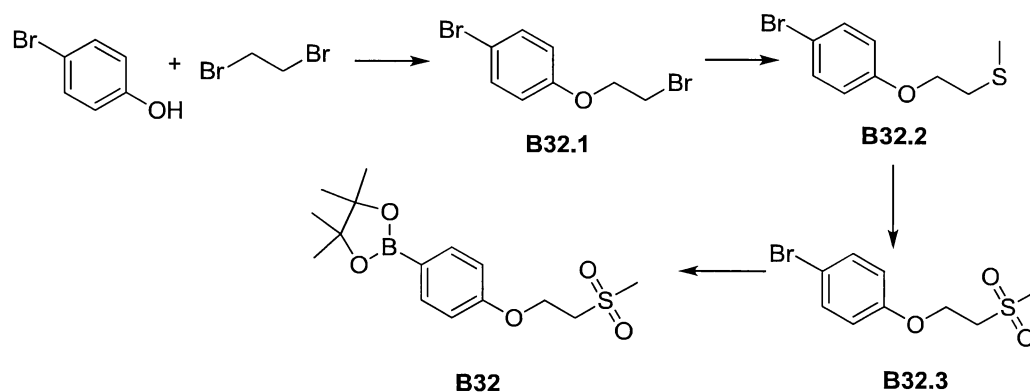
Chất trung gian B31: 2,6-dimethyl-4-(5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)morpholin



4-(5-bromopyridin-2-yl)-2,6-dimethylmorpholin (B31.1): Thêm 5-bromo-2-flopyridin (3,0g, 20mmol) vào dung dịch 2,6-dimethylmorpholin (6,9g, 60mmol) và K_2CO_3 (8,3g, 60mmol) trong 10ml DMSO. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này ở $130^\circ C$ trong 16 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến rt và thêm 100mL H_2O , sau đó chiết bằng EtOAc ($2 \times 100mL$). Rửa các lớp hữu cơ nối tiếp nhau bằng nước muối (100mL), sấy khô trên Na_2SO_4 và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (4,38g, 81%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: $[M+H]^+ = 273,0$.

Chất trung gian B31: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B1 bằng cách thay thế B1.4 bằng B31.1. LC-MS: $[M+H]^+ = 319,0$.

Chất trung gian B32: 4,4,5,5-tetramethyl-2-(4-(2-(metylsulfonyl)etoxy)phenyl)-1,3,2-dioxaborolan



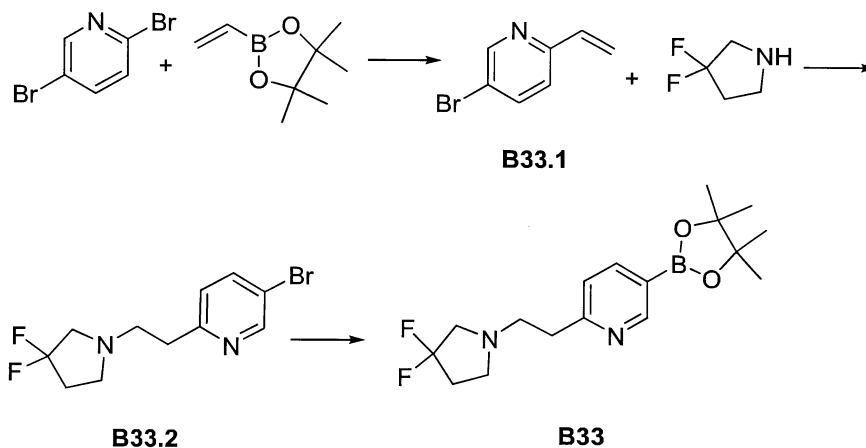
1-bromo-4-(2-bromoethoxy)benzen (B32.1): Gia nhiệt hỗn hợp gồm 4-bromophenol (4,3g, 25mmol), 4-bromophenol (12,7g, 67,5mmol), NaOH (1,6g, 40mmol) trong H₂O (20mL) để hồi lưu trong 11 giờ. Thêm DCM (50mL). Tách pha hữu cơ và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (4,2g, 60%). Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

(2-(4-bromophenoxy)etyl)(metyl)sulfan (B32.2): Gia nhiệt hỗn hợp gồm B32.1 (4,3g, 25mmol), CH₃SNa (6,12g, 45mmol) trong DMF (50mL) ở 90°C trong 18 giờ. Thêm DCM (50mL) và nước (100mL). Tách pha hữu cơ và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (2,9g, 80%). Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

1-bromo-4-(2-(metylsulfonyl)etoxy)benzen (B32.3): Khuấy hỗn hợp gồm B32.2 (2,9g, 12mmol), m-CPBA (7,28g, 36mmol) trong DCM (50mL) ở rt trong 18 giờ. Thêm DCM (50mL) và nước (100mL). Tách pha hữu cơ và cô đặc. Tinh chế phân cận bằng sắc ký silicagel rửa giải với PE/EtOAc=1/1 để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (2,7g, 80%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Chất trung gian B32: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B1 bằng cách thay thế B1.4 bằng B32.3. LC-MS: [M+H]⁺ = 327,2.

Chất trung gian B33: 2-(2-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)etyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin

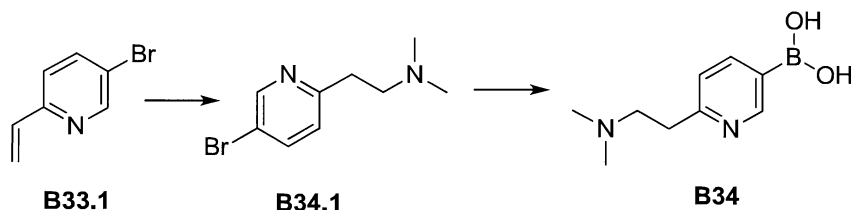


5-bromo-2-vinylpyridin (B33.1): $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (500mg, 0,4mmol) Thêm vào huyền phù đã khuấy của 2,5-dibromopyridin (5g, 21mmol) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (3,6g, 23mmol) trong hỗn hợp gồm 1,4-dioxan (40mL) và dung dịch bão hòa của natri cacbonat (12mL). Khuấy hỗn hợp này ở 100°C trong 16 giờ trong ống được bịt kín trong điều kiện nitơ. Pha loãng hỗn hợp này với diclometan (200mL) và rửa bằng nước (100mL). Tách lớp hữu cơ, sấy khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (cột silicagel, diclometan trong heptan 20/80 đến 80/20) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (2,9g, 77%). Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 186,0$.

5-bromo-2-(2-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)etyl)pyridin (B33.2): Thêm B33.1 (500mg, 2,72mmol) vào dung dịch 3,3-diflopyrrolidin (930mg, 8,16mmol) trong axit axetic (3mL), và khuấy hỗn hợp này ở 100°C trong 18 giờ. Thêm dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (50mL). Sấy khô lớp hữu cơ trên khan natri sulfat, cô đặc, và sau đó tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (hexan : etyl axetat = 10 : 1, clorofom : metanol = 10 : 1) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (500mg, 68%). Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 293,0$.

Chất trung gian B33: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B1 bằng cách thay thế B1.4 bằng B33.2. LC-MS: $[\text{MH}]^+ = 257,2$ (MH^+ của axit boronic).

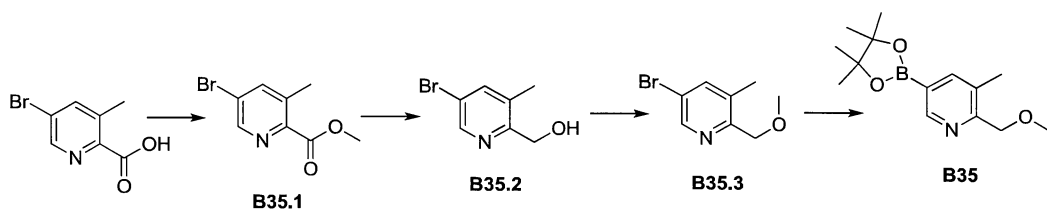
Chất trung gian B34: axit (6-(2-(dimethylamino)etyl)pyridin-3-yl) boronic



2-(5-bromopyridin-2-yl)-N,N-dimethylethanamine (B34.1): Thêm dung dịch dimethylamin 2,0M (27mL, 54mmol) trong THF vào dung dịch 5-bromo-2-vinylpyridin (1,0g, 5,4mmol) trong axit axetic (7mL). Khuấy hỗn hợp này ở 80°C qua đêm và ở 90°C trong hai ngày, sau đó làm dừng bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa, chiết bằng etyl axetat, sấy khô trên natri sulfat khan. Cô đặc, và sau đó tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (hexan: etyl axetat = 10 : 1, clorofom : metanol = 10 : 1) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (900mg, 60%). Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS: $[M+H]^+ = 231,1$.

Chất trung gian B34: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B18 bằng cách thay thế B18.1 bằng B34.1. LC-MS: $[M+H]^+ = 195,2$.

Chất trung gian B35: 2-(metoxymetyl)-3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin



Metyl 5-bromo-3-methylpicolinat (B35.1): Thêm SOCl_2 (275mg, 23,1mmol) vào dung dịch axit 5-bromo-3-methylpicolinic (500mg, 2,31mmol) trong MeOH (10mL) ở rt. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 90°C trong 4 giờ. Loại bỏ dung môi để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (500mg, 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. Sử dụng

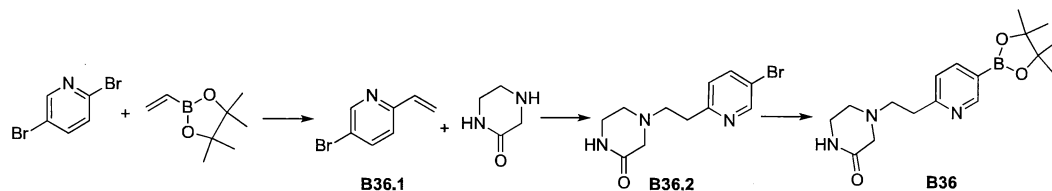
dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS: $[M+H]^+ = 232,0$.

(5-bromo-3-methylpyridin-2-yl)metanol (B35.2): Thêm NaBH_4 (826mg, 21,7mmol) vào dung dịch B35.1 (500mg, 2,17mmol) trong MeOH (15mL) ở rt. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 90°C trong 2 giờ. Loại bỏ dung môi. Hòa tan phần cặn trong EtOAc (20mL) và rửa bằng nước (15mL). Cô đặc pha hữu cơ để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (300mg, 68%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS: $[M+H]^+ = 204,2$.

5-bromo-2-(metoxymetyl)-3-methylpyridin (B35.3): Thêm methyl iodua (254mg, 1,79mmol) vào huyền phù đã khuấy của B35.2 (300mg, 1,49mmol) và NaH (89mg, 2,23mmol) trong THF (8mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở rt trong 1 giờ. Thêm DCM (20mL) và nước (15mL). Tách pha hữu cơ và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp TLC điều chế (PE/EtOAc=2/1) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (310mg, 96%) dạng chất rắn. Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS: $[M+H]^+ = 218,1$.

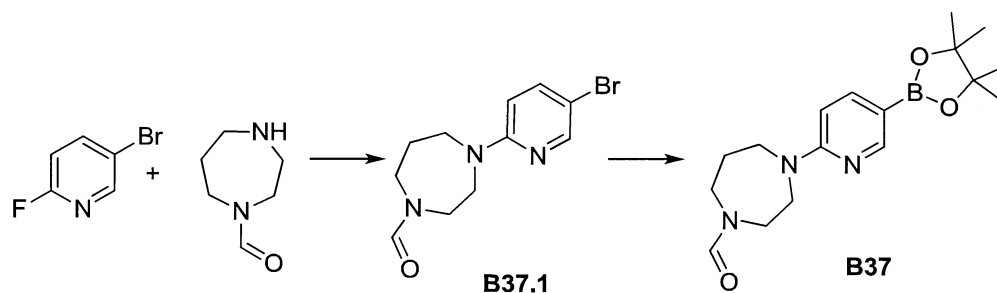
Chất trung gian B35: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B1 bằng cách thay thế B1.4 bằng B35.3. LC-MS: $[M+H]^+ = 264,0$.

Chất trung gian B36: 4-(2-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)ethyl)piperazin-2-on



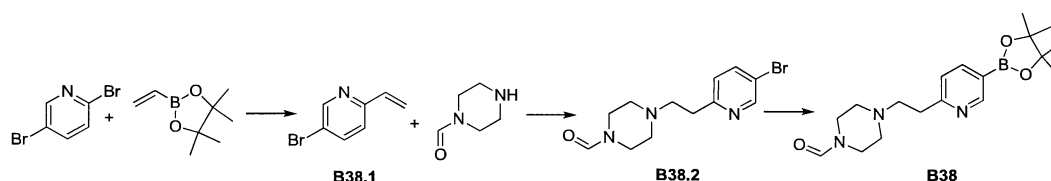
Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B33 bằng cách thay thế 3,3-diflopyrolidin bằng piperazin-2-on. LC-MS: $[M+H]^+ = 332,0$.

Chất trung gian B37: 4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)-1,4-diazepan-1-carbaldehyt



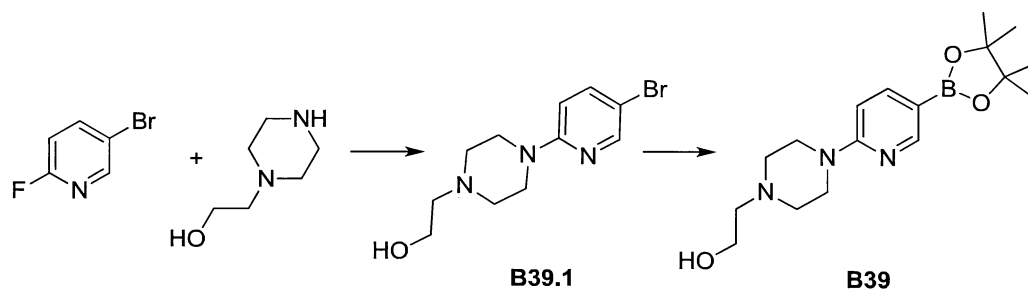
Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B31 bằng cách thay thế 2,6-dimetylmorpholin bằng 1-formyl-1,4-diazepan-6-yl. LC-MS: $[M+H]^+ = 332,3$.

Chất trung gian B38: 4-(2-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)etyl)piperazin-1-carbaldehyt



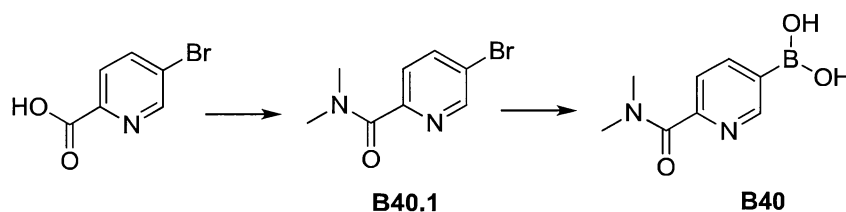
Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B33 bằng cách thay thế 3,3-diflopyrolidin bằng piperazin-1-carbaldehyt. LC-MS: $[M+H]^+ = 346,3$.

Chất trung gian B39: 2-(4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)etanol



Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B31 bằng cách thay thế 2,6-dimethylmorpholin bằng 2-(piperazin-1-yl)ethanol. LC-MS: $[M+H]^+ = 334,2$.

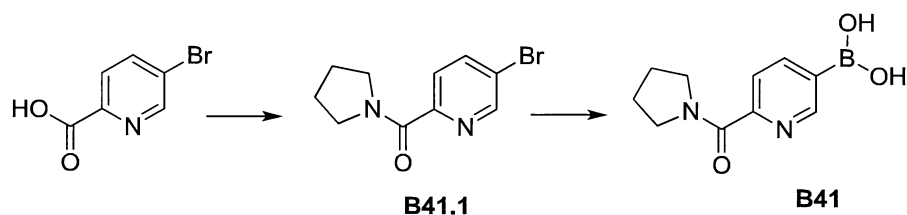
Chất trung gian B40: axit (6-(dimethylcarbamoyl)pyridin-3-yl) boronic



5-bromo-N,N-dimethylpicolinamidit (B40.1): Thêm oxalyl clorua (5mL) vào dung dịch axit 5-bromopicolinic (1,5g, 7,42mmol) trong DCM (15mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 40°C trong 1 giờ, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Pha loãng phần cặn bằng DCM (20mL), và DIPEA (1,5g) và thêm liên tiếp dimethylamin (600mg). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ, cô đặc, tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng PE/EA 5:1 để thu được hợp chất nêu trong đề mục (700mg, 49%). Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS: $[M+H]^+ = 231,1$.

Chất trung gian B40: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B18 bằng cách thay thế B18.1 bằng B40.1. Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS: $[M+H]^+ = 195,4$.

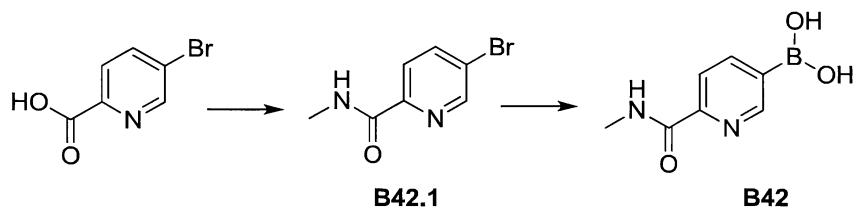
Chất trung gian B41: Pyrolidin-1-yl(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)metanon



(5-bromopyridin-2-yl)(pyrolidin-1-yl)metanon (B41.1): Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B40.1 bằng cách thay thế dimetylamin bằng pyrolidin.

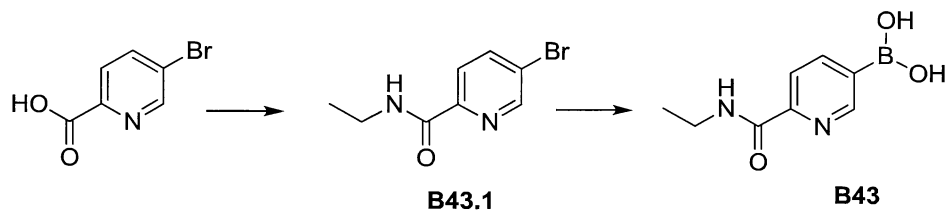
Chất trung gian B41: Thêm Pd(dppf)Cl_2 (20mg) vào dung dịch gồm B41.1 (70mg), bis(pinacolato)diboron (77mg, 0,305mmol) và KOAc (59mg, 0,604mmol) trong đioxan (2mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này ở 110°C trong 2 giờ trong điều kiện N_2 . Sau khi làm nguội đến rt, lọc hỗn hợp này, sử dụng phần dịch lọc trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 303,2$ (đối với axit boronic, LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 221,2$.)

Chất trung gian B42: N-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)picolinamit



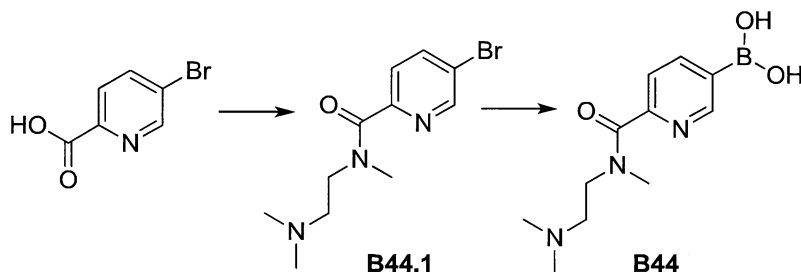
Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B41 bằng cách thay thế dimetylamin bằng metanamin. Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 181,1$.

Chất trung gian B43: N-etyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)picolinamit



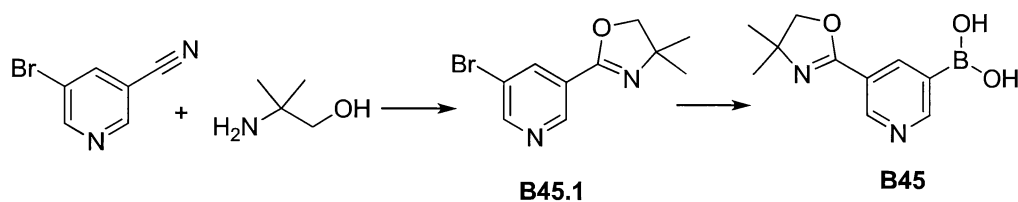
Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B41 bằng cách thay thế dimetylamin bằng etanamin. Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Chất trung gian B44: N-(2-(dimetylamin)etyl)-N-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)picolinamit



Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B41 bằng cách thay thế dimetylamin bằng N1,N1,N2-trimetyletan-1,2-diamin. Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS: $[M+H]^+ = 252,2$.

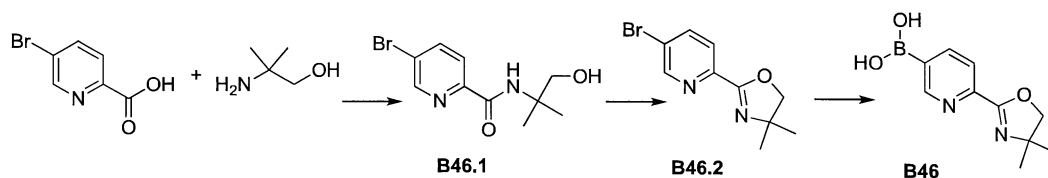
Chất trung gian B45: axit (5-(4,4-dimetyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)pyridin-3-yl)boronic



2-(5-bromopyridin-3-yl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazol (B45.1): Cho kẽm clorua (73,7mg, 0,55mmol) vào bình thốt cổ đáy tròn 10ml, làm nóng chảy trong điều kiện áp suất cao và làm nguội tới nhiệt độ môi trường trong điều kiện N_2 trước khi thêm dung dịch 5-bromonicotinonitril (1g, 5,5mmol) và 2-amino-2-metylpropan-1-ol (513mg, 5,8mmol) trong clobenzen khô (15mL). Hồi lưu hỗn hợp tạo thành trong 48 giờ trong điều kiện N_2 . Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không và thêm nước (20ml). Chiết lớp chứa nước bằng DCM ($3 \times 10\text{mL}$) và rửa phần chiết hữu cơ kết hợp này bằng nước, nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh trên silicagel (PE\EA: 100\1 đến 3\1) thu được hợp chất nêu trong đề mục (1g, 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: $[M+H]^+ = 257,1$.

Chất trung gian B45: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B18 bằng cách thay thế B18.1 bằng B45.1. LC-MS: $[M+H]^+ = 221,2$.

Chất trung gian B46: axit (6-(4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)pyridin-3-yl)boronic



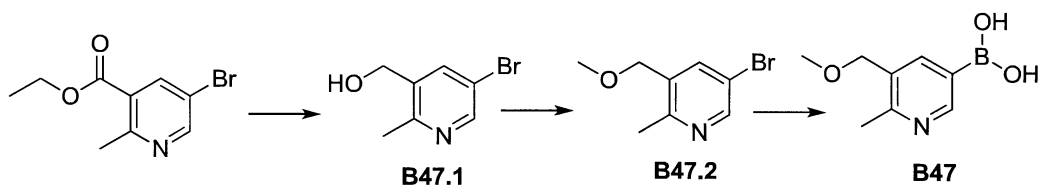
5-bromo-N-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)picolinamit (B46.1): Thêm thionyl clorua (10mL, 150mmol) vào axit 5-bromopicolinic rắn (1,2g, 6mmol) ở nhiệt độ môi trường trong điều kiện N_2 . Hồi lưu hỗn hợp tạo thành trong 2 giờ và loại bỏ các chất

để bay hơi trong chân không. Hòa tan axit clorua thô trong DCM khô (20mL) và thêm từ từ dung dịch này ở 0°C vào dung dịch 2-amino-2-metylpropan-1-ol (1,6g, 18mmol) trong DCM (5mL). Sau khi khuấy 48 giờ ở nhiệt độ môi trường, loại bỏ các dung môi trong chân không và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh trên silicagel (PE/EA= 100/1 đến 5/1) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (1,5g, 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: $[M+H]^+ = 273,1$.

2-(5-bromopyridin-2-yl)-4,4-dimetyl-4,5-dihydrooxazol (B46.2): Khuấy dung dịch B46.1 (1g, 3,7mmol) trong thionyl clorua (967mmol, 5mL) 12 giờ ở nhiệt độ môi trường. Loại bỏ dung môi trong chân không và thêm DCM khô (20mL). Rửa lớp hữu cơ đã tách bằng NaOH 2N chứa nước (2×25 mL), sấy khô trên $MgSO_4$, và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh trên silicagel (PE/EA= 100/1 đến 1/1) để thu được hợp chất nêu trong đề mục (850mg, 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: $[M+H]^+ = 257,0$.

Chất trung gian B46: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B18 bằng cách thay thế B18.1 bằng B46.2). LC-MS: $[M+H]^+ = 221,1$.

Chất trung gian B47: axit (5-(metoxymetyl)-6-metylpyridin-3-yl) boronic

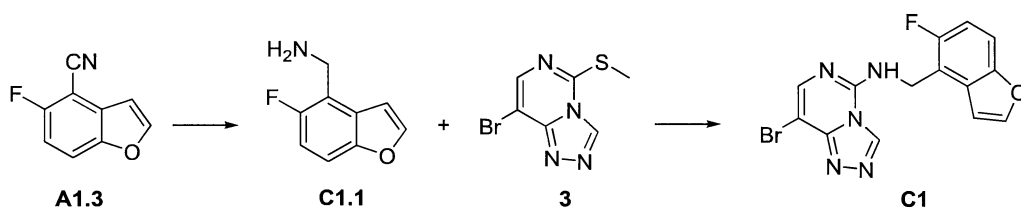


(5-bromo-2-metylpyridin-3-yl)metanol (B47.1): Thêm từng phần natri borohydrua (500mg, 12,5mmol) vào dung dịch etyl 5-bromo-2-metylnicotinat (1,0g, 4,1mmol) trong MeOH (15mL) ở 0°C. Sau 1 giờ, làm dừng phản ứng bằng cách thêm nước (10mL). Sau đó chiết phản ứng bằng DCM (3×10 mL). Kết hợp các phần chiết, sấy khô trên Na_2SO_4 , cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (PE/EA= 100/1 đến 5/1) để thu được hợp chất nêu trong đề mục (650mg, 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: $[M+H]^+ = 201,9$.

5-bromo-3-(metoxymetyl)-2-metylpyridin (B47.2): Thêm từ từ NaH (60% trọng lượng, 48mg, 1,2mmol) vào hỗn hợp gồm B47.1 (200mg, 1,0mmol) trong THF (10mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 30 phút, sau đó thêm từng giọt CH₃I (213mg, 1,5mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 0°C trong 2 giờ nữa, làm dừng bằng nước (5mL), chiết bằng EA(10mL × 3), rửa các phần chiết kết hợp bằng nước muối (10mL × 3), sấy khô trên Na₂SO₄, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (silicagel, UV254, PE/EA = 5/1) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (100mg, 70%) dưới dạng dầu sạch. LC-MS: [M+H]⁺ = 217,9.

Chất trung gian B47: Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế chất trung gian B18 bằng cách thay thế B18.1 bằng B47.2. LC-MS: [M+H]⁺ = 182,2.

Chất trung gian C1: 8-bromo-N-((5-flobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin

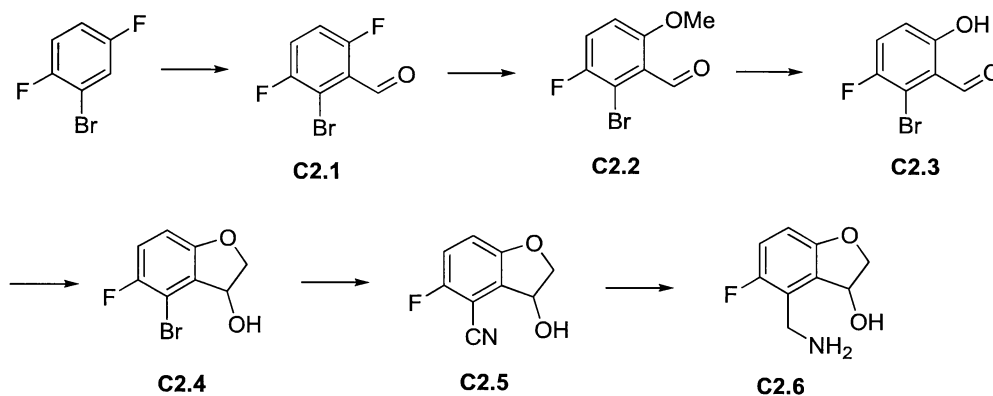


(5-flobenzofuran-4-yl)metanamin (C1.1): Thêm Raney Ni (500mg) trong điều kiện N₂ vào dung dịch 5-flobenzofuran-4-cacbonitril (A1.3) (1g, 6,2mmol) trong MeOH (15mL) và NH₄OH (2mL). Khử khí huyền phù tạo thành trong điều kiện chân không và nạp lại khí với H₂ nhờ bóng khí. Sau đó khuấy phản ứng này ở rt trong điều kiện bóng khí H₂ qua đêm, lọc qua đệm Xelit. Cô đặc phần dịch lọc được tinh chế bằng sắc ký nhanh (DCM-DCM\MeOH=10\1) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (900mg, 88%) dưới dạng dầu màu vàng. LC-MS: [M+H]⁺ = 166.

8-bromo-N-((5-flobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin (C1): Khuấy hỗn hợp gồm (5-flobenzofuran-4-yl)metanamin (C1.1) (203mg, 1,23mmol) và 8-bromo-5-(metylthio)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin (3) (200mg, 0,82mmol) ở 40°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, thêm EA (15mL). Lọc

phần chất rắn và rửa bằng EA (3mL×3). Thu lấy phần chất rắn để thu được hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (50mg, 17%). LC-MS: $[M+H]^+ = 362$.

Chất trung gian C2: (4-((8-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pyrimidin-5-ylamino)metyl)-5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol



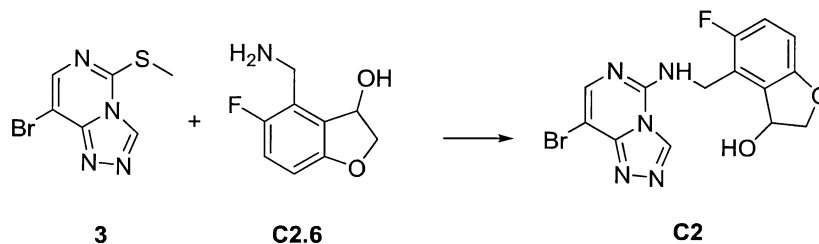
2-bromo-3,6-diflobenzaldehyt (C2.1): Thêm từng giọt LDA (54mL, 108mmol) vào dung dịch 2-bromo-1,4-diflobenzen (16g, 83mmol) trong 200mL THF trong điều kiện khí quyển N_2 ở $-78^\circ C$. Sau khi khuấy ở $-78^\circ C$ trong 45 phút, thêm DMF (18,2g, 249mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ nữa ở $-78^\circ C$. Làm ấm hỗn hợp phản ứng lên đến $0^\circ C$, thêm 200mL và thêm NH_4Cl bão hòa. Chiết hỗn hợp tạo thành bằng EtOAc (200mL×2). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (400mL×1), sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc trong điều kiện chân không để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (silica, EtOAc/PE=1/30) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (11g, 60%) dưới dạng chất rắn màu vàng. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,57 - 7,34 (m, 2H), 10,20 (dd, 1H).

2-bromo-3-flo-6-metoxibenzaldehyt (C2.2): Thêm dung dịch MeONa (2,26g, 41,8mmol) trong MeOH (40mL) ở $60^\circ C$ vào dung dịch 2-bromo-3,6-diflobenzaldehyt (C2.1) (8,4g, 38,0mmol) trong THF khô (40mL) và MeOH (80mL) trong khoảng thời gian 30 phút, và khuấy hỗn hợp tạo thành ở $60^\circ C$ trong 16 giờ. Loại bỏ dung môi và thêm nước (100ml), và khuấy hỗn hợp tạo thành ở rt trong 30 phút. Thu lấy phần chất rắn bằng cách lọc, và sau đó nghiền nhỏ với PE/EA 10:1 để thu được hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (7,04g, 80%). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,92 (s, 3H), 6,94 (dd, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 10,38 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 233,1$.

2-bromo-3-flo-6-hydroxybenzaldehyt (C2.3): Thêm từng giọt BBr_3 (26mL, 26mmol, 1,0mol/L trong DCM) vào dung dịch 2-bromo-3-flo-6-metoxibenzaldehyt (C2.2) (5g, 21,4mol) trong 100mL DCM trong điều kiện N_2 ở -78°C . Khuấy dung dịch này ở -78°C trong 30 phút và ở rt qua đêm. Thêm 100mL NH_4Cl bão hòa ở 0°C và khuấy trong 20 phút. Chiết hỗn hợp tạo thành bằng DCM (150mL $\times$ 2). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng 400mL nước muối, sấy khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô tạo thành bằng sắc ký cột (rửa giải gradien với 0-50% EA trong PE) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (4g, 85%) dưới dạng chất rắn màu vàng: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,94 (dd, 1H), 7,29 (dt, 1H), 10,33 (s, 1H), 11,78 (s, 1H).

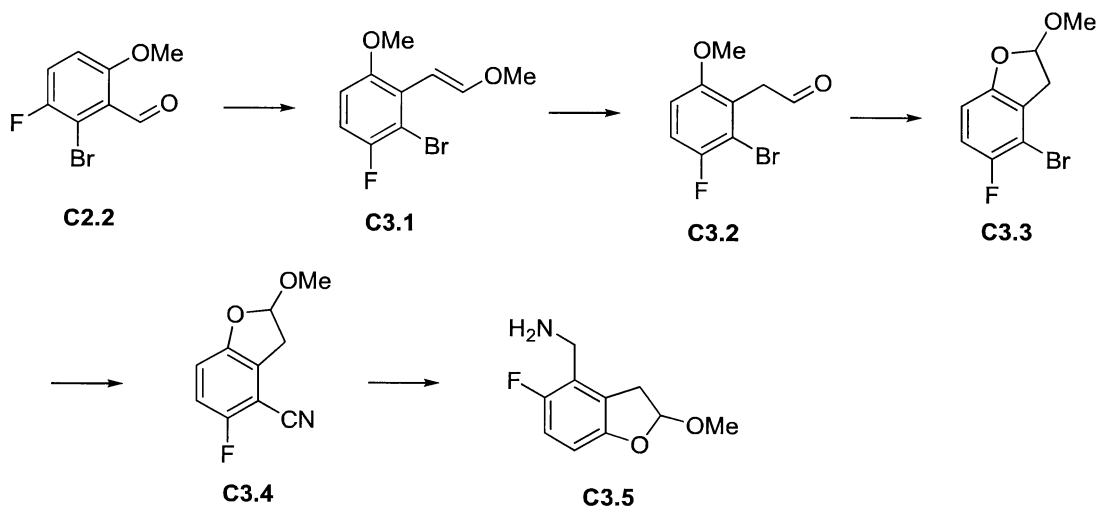
5-flo-3-hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran-4-cacbonitril (C2.5): Khuấy dung dịch 2-bromo-3-flo-6-hydroxybenzaldehyt (C2.4) (2,7g, 11,6mol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (2g, 17,4mmol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,4g, 1,2mmol) trong 50mL DMF trong điều kiện N_2 ở 120°C trong 16 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến rt và thêm 150mL nước. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (200mL $\times$ 2). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng 200mL nước muối, sấy khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô tạo thành bằng sắc ký cột (rửa giải gradien: 0-50% EA trong PE) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (1g, 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,91 (d, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,69 (dd, 1H), 5,63 (s, 1H), 7,17 - 7,01 (m, 2H).

4-(aminometyl)-5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (C2.6): Thêm từng giọt BH_3 -THF (22,4mL, 22,4mmol) vào dung dịch 5-flo-3-hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran-4-cacbonitril (C2.5) (1g, 5,6mol) trong 20ml THF. Khuấy dung dịch này ở 60°C trong 16 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến rt, và thêm cẩn thận MeOH vào. Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 30 phút. Lặp lại quy trình này ba lần. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (600mg, 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,71 (d, 1H), 3,89 (d, 1H), 4,28 (dd, 1H), 4,52 (dd, 1H), 5,47 (dd, 1H), , 6,70 (dd, 1H), 7,00 (dd, 1H).



4-(((8-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-yl)amino)methyl)-5-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (C2): Thêm 4-(aminomethyl)-5-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (C2.6) (586mg, 3,2mmol) vào dung dịch 4-(aminomethyl)-5-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (3) (400mg, 1,6mmol) trong 2mL diclometan và khuấy huyền phù tạo thành ở 100°C trong 3 giờ. Tinh chế hỗn hợp này bằng sắc ký cột (rửa giải với MeOH 10% trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (105 mg, 17%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: $[M+H]^+ = 382,0$.

Chất trung gian C3: 8-bromo-N-((5-fluoro-2-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin



2-bromo-1-fluoro-4-methoxy-3-(2-methoxyvinyl)benzen (C3.1): Thêm LHMDS (1M trong THF, 178,5mL, 178,5mmol) ở 0°C vào huyền phù của (metoxymethyl)triphenylphosphoni (57,41g, 0,167mol) trong THF khô (250mL) trong khoảng thời gian hơn 30 phút. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở 0°C trong 45 phút, sau đó thêm dung dịch 2-bromo-3-fluoro-6-methoxybenzaldehyt (C2.2) (26,0g, 0,11mol) trong

THF khô (100mL) trong hơn 30 phút. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở 25°C trong 2,5 giờ, và làm dừng bằng NH₄Cl (200mL), và chiết bằng Et₂O (150mL×2). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (150mL×1), sấy khô (Na₂SO₄), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (silica, dung môi rửa giải: EtOAc trong PE: 3%) để thu được hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (25,68g, 88,2%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,53 (d, 1H), 6,92 - 6,82 (m, 1H), 6,77 (dd, 1H), 5,99 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).

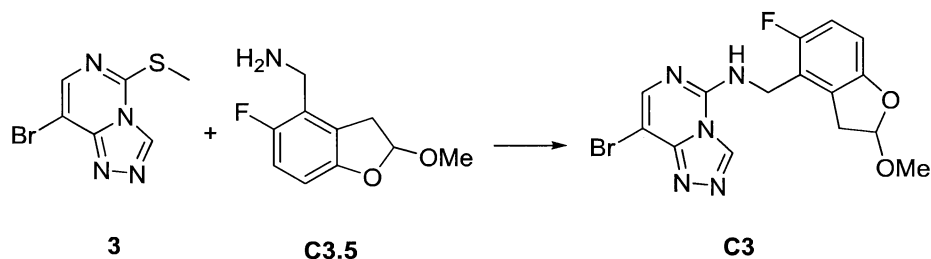
2-(2-bromo-3-flo-6-metoxypheyl)axetaldehyt (C3.2): Thêm HCl 3N (100mL, 300mmol) vào dung dịch 2-bromo-1-flo-4-metoxi-3-(2-metoxivinyl)benzen (C3.1) (25,68g, 98,4mmol) trong THF (200mL). Gia nhiệt hỗn hợp tạo thành ở 60°C trong 10 giờ, làm nguội đến rt và chiết bằng DCM (130mL×3). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch NaHCO₃ (150mL×1), nước muối (150mL×1), sấy khô (Na₂SO₄), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (silica, rửa giải với EtOAc trong PE: 2%~4%). Nghiền nhỏ sản phẩm thô với PE/EtOAc (10:1, 30mL) trong 1 giờ. Thu lấy phần chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng PE, và sấy khô trong chân không để thu được hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (13,5g, 55,5%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,80 (s, 3H), 3,96 (d, 2H), 6,82 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 9,67 (t, 1H).

4-bromo-5-flo-2-metoxi-2,3-dihydrobenzofuran (C3.3): Thêm từng giọt BBr₃ (1M trong DCM, 140mL, 140mmol) vào dung dịch 2-(2-bromo-3-flo-6-metoxypheyl)axetaldehyt (C3.2) (11,5g, 46,56mmol) trong DCM (100mL) ở -78°C trong 30 phút. Làm ấm hỗn hợp tạo thành đến rt và khuấy trong 4giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến 0°C, làm dừng cẩn thận bằng MeOH (30mL) và khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Chiết hỗn hợp tạo thành bằng DCM (100mL×3), và rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng NaHCO₃ bão hòa (150mL×1), nước muối (150mL×1), sấy khô (Na₂SO₄), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (silica, rửa giải với EtOAc trong PE 1,0%~4,0%) để thu được hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (8,6g, 75%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,06 (dd, 1H), 3,33 (dd, 1H), 3,52 (s, 3H), 5,67 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,90 (t, 1H).

5-flo-2-metoxi-2,3-dihydrobenzofuran-4-cacbonitril (C3.4): Gia nhiệt hỗn hợp gồm 4-bromo-5-flo-2-metoxi-2,3-dihydrobenzofuran (C3.3) (4,0g, 16,19mmol),

Zn(CN)₂ (3,8g, 32,39mmol), Pd(PPh₃)₄ (936mg, 0,81mmol) trong DMF (35mL) ở 120°C trong 16 giờ. Chiết hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc (50mL×4). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp rửa bằng LiCl (5% trong nước 30mL×2), nước muối (15mL×1), sấy khô (Na₂SO₄), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (silica, rửa giải với EtOAc trong PE 2%~4%) để thu được hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (2,0g, 64%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,21 (dd, 1H), 3,48 (dd, 1H), 3,53 (s, 3H), 5,73 (dd, 1H), 7,04 - 6,92 (m, 2H).

(5-flo-2-metoxi-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metanamin (C3.5): Làm sạch hỗn hợp gồm 5-flo-2-metoxi-2,3-dihydrobenzofuran-4-cacbonitril (C3.4) (2,0g, 8,1mmol), Raney Ni (0,2g), trong NH₃ 7N trong MeOH (60mL) và MeOH (30mL) bằng H₂ và khuấy ở rt trong điều kiện H₂ trong 30 phút. Lọc hỗn hợp phản ứng này bằng Xelit và rửa bằng MeOH (100mL). Cô đặc phần dịch lọc trong chân không, và tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (silica, rửa giải với EtOAc trong PE 10%~40%; sau đó NH₃ 1N trong MeOH / DCM 10%~15%) để thu được hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng dầu màu vàng (1,85g, 90%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,07 (d, 1H), 3,36 (dd, 1H), 3,55 - 3,48 (m, 3H), 3,81 (d, 2H), 5,65 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,84 (t, 1H). LC-MS: [M+H]⁺=198,2.

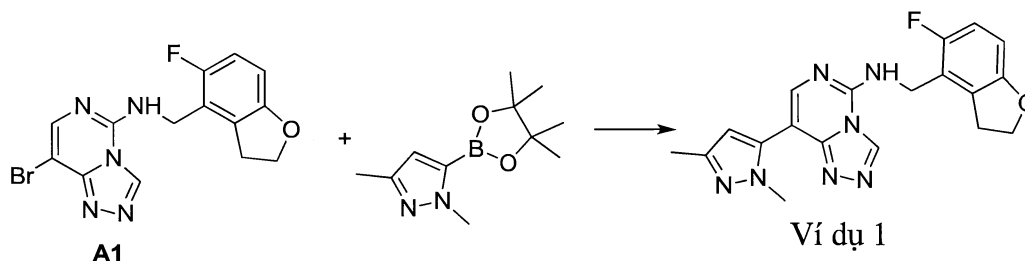


8-bromo-N-((5-flo-2-metoxi-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin (C3): Gia nhiệt hỗn hợp gồm (5-flo-2-metoxi-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metanamin (C3.5) (500mg, 2,54mmol), 8-bromo-5-(metylthio)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin (3) (320mg, 1,30mmol) trong DCM (2mL) ở 50°C trong bình mở qua đêm. Tinh chế hỗn hợp phản ứng này bằng sắc ký cột (silica, rửa giải với EtOAc trong PE 10%~50%; sau đó MeOH trong DCM 1%~3,5%) để thu được hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (230mg, 46%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,20 (d, 1H), 3,44 (dd, 1H), 3,48 (s, 3H), 4,79 -

4,69 (m, 2H), 5,63 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,79 (t, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,79 (s, 1H), 9,10 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 394,0$.

Ví dụ 1

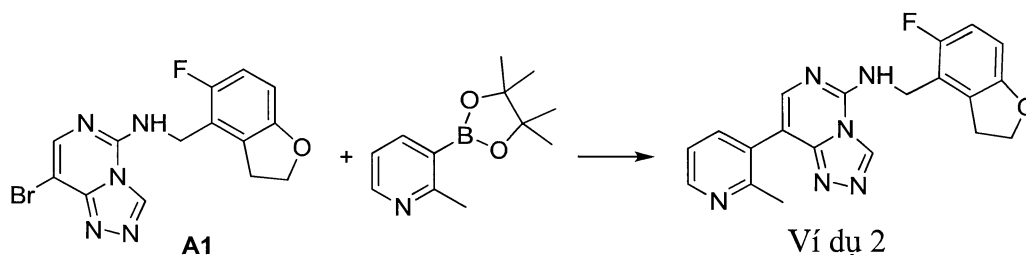
8-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin



Thêm axit 1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-ylboronic (43,2mg, 0,31mmol), NaHCO_3 (49mg, 0,58mmol) và Pd(dppf)Cl_2 (14,1mg, 0,019mmol) vào dung dịch A1 (70mg, 0,19mmol) trong dioxan (3mL) và H_2O (1mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở 95°C và khuấy trong 40 phút, sau đó cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (11mg, 15%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,19 (s, 3H), 3,18 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,55 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,84 (br s, 1H), 9,47 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 380,2$.

Ví dụ 2

N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin



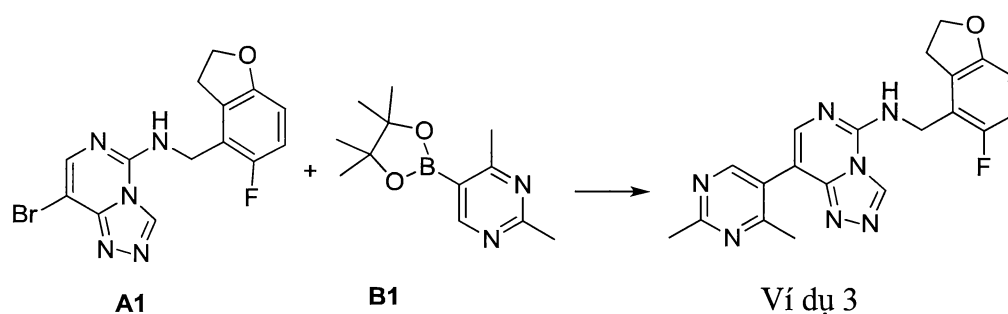
Thêm axit (2-methylpyridin-3-yl) boronic (30,1mg, 0,220mmol), kali cacbonat (45,5mg, 0,330mmol) và $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (12,69mg, 10,98 μmol) vào hỗn hợp gồm A1 (40mg, 0,110mmol) trong 1,4-dioxan (3mL), MeCN (0,30mL) và nước (0,30mL). Khuấy hỗn hợp tạo thành trong điều kiện N_2 ở 110°C trong 3 giờ, làm nguội đến rt, và làm bay hơi trong điều kiện chân không. Tinh chế phần cặn trên sắc ký nhanh (DCM: MeOH = 10:1) để thu được ví dụ 2 dưới dạng chất rắn màu trắng (20mg, 46,0%).

Theo cách khác, điều chế ví dụ 2 như sau. Thêm $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (5,94g, 612mmol) vào huyền phù của A1 (25,5g, 70mmol), 2-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (30,6g, 140mmol) và NaHCO_3 (35,3g, 420mmol) trong dung dịch hỗn hợp của 1,4-dioxan (300mL) và H_2O (100mL). Khử khí hỗn hợp này bằng N_2 , gia nhiệt ở 110°C trong 1 giờ. Làm nguội hỗn hợp tạo thành đến rt và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn trên sắc ký cột (EtOAc: MeOH = 20:1) để tạo ra 14g sản phẩm mong muốn. Thêm 200mL axeton vào sản phẩm này, và gia nhiệt huyền phù tạo thành ở 50°C trong 2 giờ. Thu lấy chất rắn màu trắng bằng cách lọc và sấy khô trong điều kiện chân không để tạo ra ví dụ 2 (13,6g, 52%) ^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,40 (s, 3H), 3,33 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,72 (t, 1H), 9,49 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 376,9$.

Thêm từng giọt dung dịch HCl 0,5N trong IPA (33,0mL, 16,50mmol) vào huyền phù của ví dụ 2 (6,0g, 15,94mmol) trong 100mL IPA ở rt. Khuấy huyền phù này ở 50°C trong 12 giờ, sau đó làm nguội đến rt và khuấy trong 5 giờ. Thu lấy chất rắn tạo thành bằng cách lọc, và sấy khô ở 40°C trong điều kiện chân không trong 2 ngày để thu được muối hydroclorua của ví dụ 2 dưới dạng chất rắn màu trắng (6,5g, 98%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,65 (s, 3H), 3,35 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 4,74 (d, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,85 - 7,94 (m, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,80 (dd, 1H), 9,07 (t, 1H), 9,58 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 376,9$.

Ví dụ 3

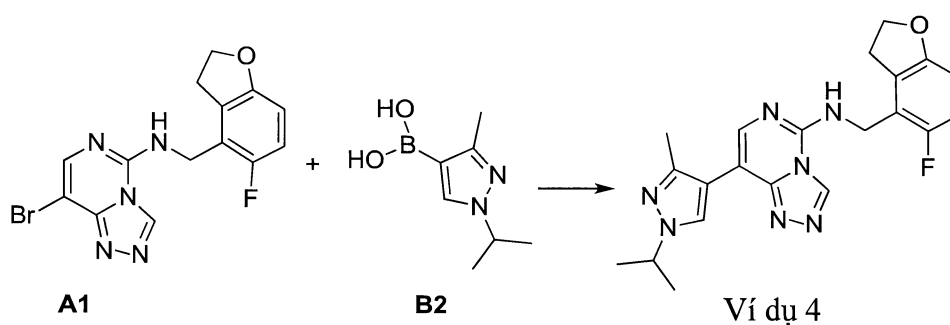
8-(2,4-dimethylpyrimidin-5-yl)-N-((5-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin



Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế ví dụ 1 bằng cách thay thế axit 1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl boronic bằng B1. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,39 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,33 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,73 (d, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,83 (br s, 1H), 9,50 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 392,1$.

Ví dụ 4

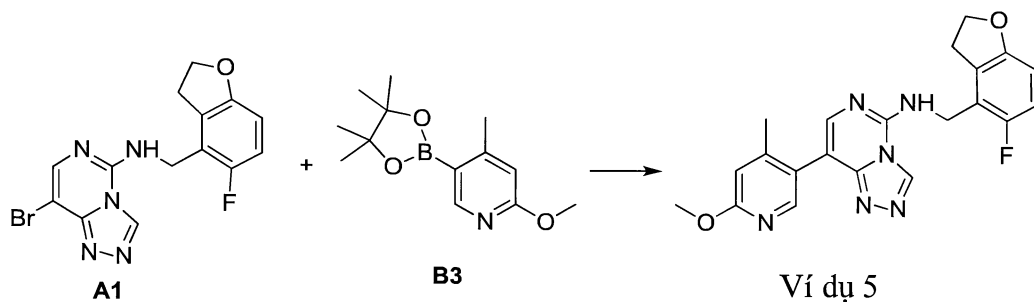
N-((5-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(1-isopropyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin



Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế ví dụ 1 bằng cách thay thế axit 1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl boronic bằng B2. ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,43 (d, 6H), 2,35 (s, 3H), 3,30 (t, 2H), 4,48 - 4,56 (m, 3H), 4,69 (d, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,50 (br s, 1H), 9,45 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 408,2$.

Ví dụ 5

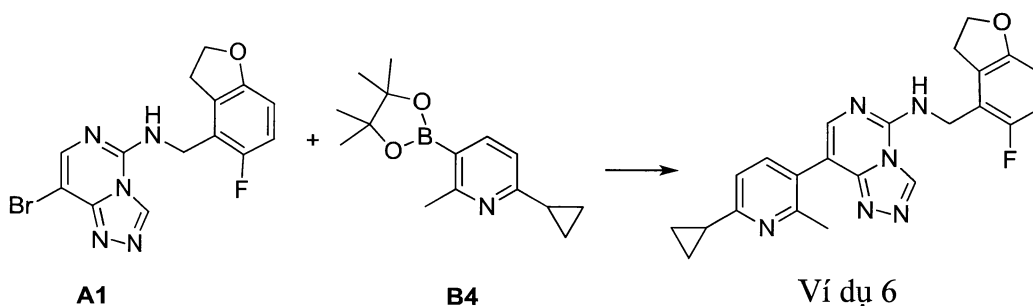
N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(6-metoxi-4-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin



Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế ví dụ 1 bằng cách thay thế axit 1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl boronic bằng B3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,18 (s, 3H), 3,35 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,56 (t, 2H), 4,71 (d, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,68 (br s, 1H), 9,46 (s, 1H). LC-MS: [M+H]⁺ = 407,1.

Ví dụ 6

8-(6-xyclopropyl-2-metylpyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin

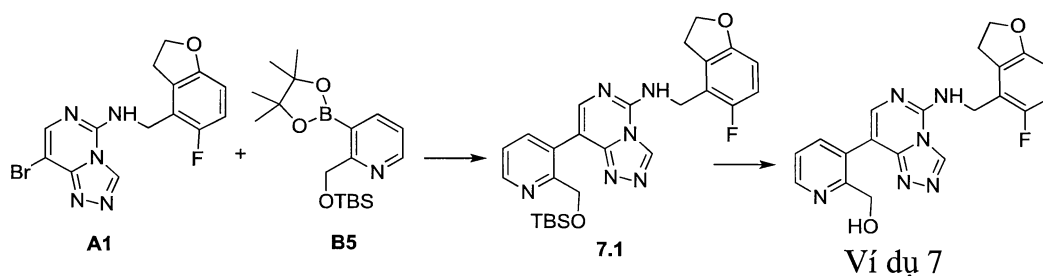


Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế ví dụ 1 bằng cách thay thế axit 1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl boronic bằng B4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,90 - 0,97 (m, 4H), 2,09 - 2,13 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 3,30 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H),

7,18 (d, 1H), 7,56 - 7,60 (m, 2H), 8,68 (br s, 1H), 9,46 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 417,2$.

Ví dụ 7

(3-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)metanol

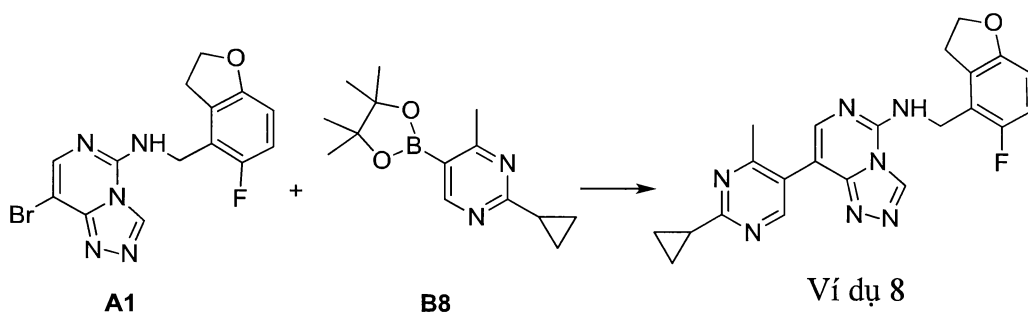


8-(2-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)metyl)pyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin (7.1): Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế ví dụ 1 bằng cách thay thế axit 1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl boronic bằng B5. LC-MS: $[M+H]^+ = 507,1$.

Ví dụ 7: Thêm TBAF (0,6mL, 0,6mmol) vào hỗn hợp 7.1 (30mg, 0,08mmol) trong THF (3mL) và khuấy trong 4 giờ. Cô đặc hỗn hợp này và tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu trong đề mục (20mg, 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 3,34 (t, 2H), 4,51 (d, 2H), 4,57 (t, 2H), 4,73 (d, 2H), 5,11 (t, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,74 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,74 (br s, 1H), 9,48 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 393,1$.

Ví dụ 8

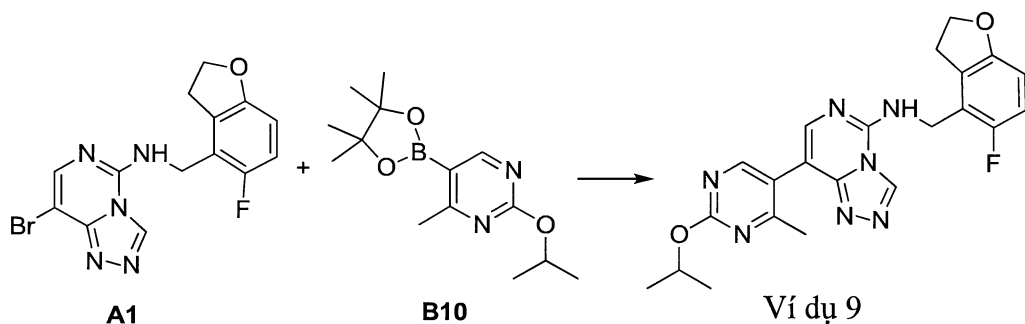
8-(2-xyclopropyl-4-metylpyrimidin-5-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin



Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình của ví dụ 1 bằng cách thay thế axit 1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl boronic bằng B8. ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,04 – 1,08 (m, 4H), 2,21 – 2,24 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 3,33 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,72 (d, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,80 (br s, 1H), 9,48 (s, 1H). LC-MS: [M+H]⁺ = 418,1.

Ví dụ 9

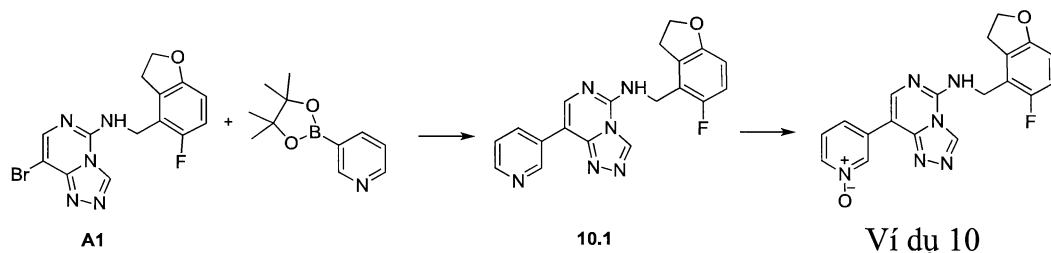
N-((5-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(2-isopropoxy-4-methylpyrimidin-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin



Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình của ví dụ 1 bằng cách thay thế axit 1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl boronic bằng B10. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,35 (d, 6H), 2,34 (s, 3H), 3,36 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 5,28 (t, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,76 (br s, 1H), 9,48 (s, 1H). LC-MS: [M+H]⁺ = 436,1.

Ví dụ 10

3-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin 1-oxit

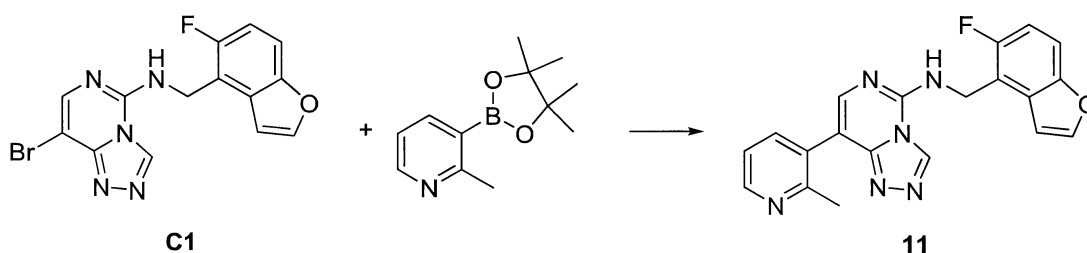


N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(pyridin-3-yl)-

[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin (10.1): Điều chế hợp chất nêu trong đề mục bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế ví dụ 1 bằng cách thay thế axit 1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl boronic bằng 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin. Ví dụ 10: Thêm mCPBA (163mg, 0,6mmol) vào hỗn hợp gồm 10,1 (110mg, 0,3mmol) trong CHCl_3 (5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 16 giờ ở rt. Cô đặc hỗn hợp này và tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (7mg, 6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,30 (s, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,52 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 379,2$.

Ví dụ 207

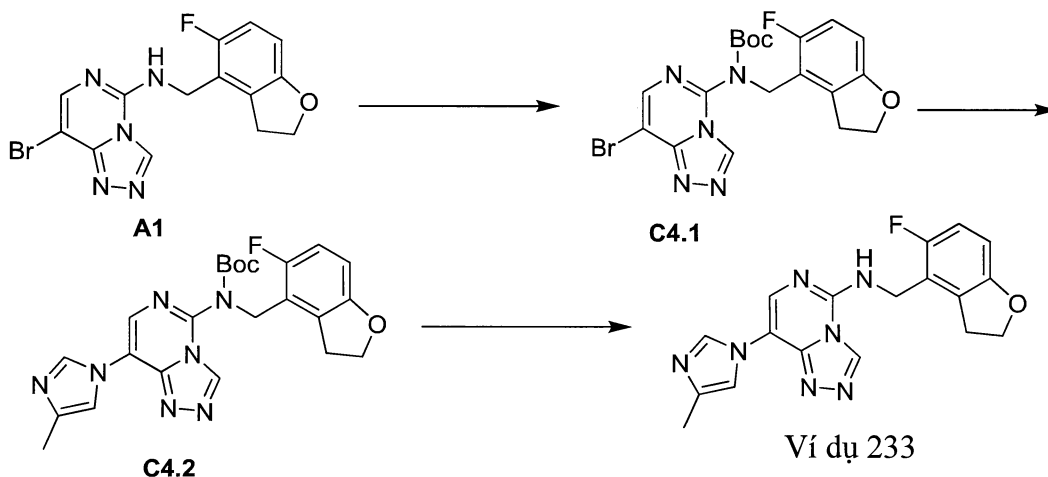
N-((5-flobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin



Thêm 2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (45mg, 0,21mmol), Pd(dppf)Cl₂ (23mg, 0,028mmol), NaHCO₃ (35mg, 0,42mmol) và nước (1mL) vào dung dịch 8-bromo-N-((5-flobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin (C1) (50mg, 0,14mmol) trong dioxan (2mL). Làm sạch hỗn hợp phản ứng bằng N₂ 3 lần, sau đó khuấy ở 90°C trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp này, rửa phần chất rắn bằng DMSO (2mL). Cô đặc phần dịch lọc và tinh chế bằng HPLC điều chế (NH₄HCO₃) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (13mg, 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,40 (s, 3H), 5,01 (s, 2H), 7,21 - 7,25 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,50 (t, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,46 (s, 1H). LC-MS: [M+H]⁺ = 375,1.

Ví dụ 233

N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin



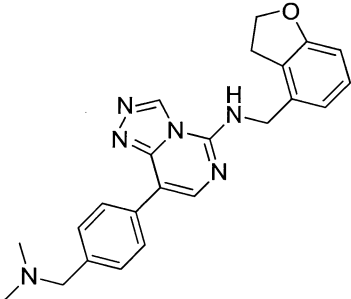
tert-butyl (5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl(8-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-yl)carbamate (C4.2): Gia nhiệt huyền phù của Pd₂(dba)₃ (18mg, 0,02mmol) và Me₄-*t*-BuXPhos (19,2mg, 0,04mmol) trong 1,0mL dioxan khan ở 100°C trong 10 phút trong điều kiện N₂. Chuyển hỗn hợp tạo thành vào huyền phù đang khuấy của C4.1 (90mg, 0,2mmol), 4-metyl-1H-imidazol (72mg,

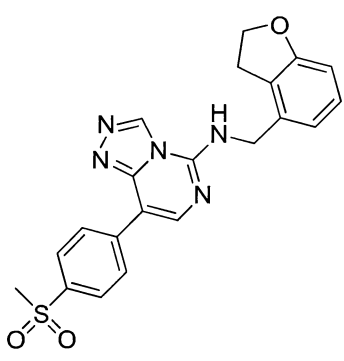
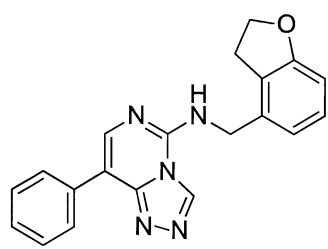
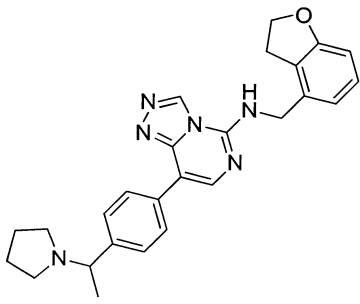
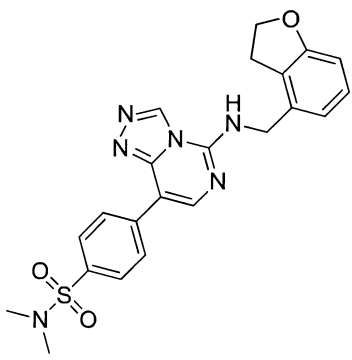
0,88mmol) và K_3PO_4 (110mg, 0,52mmol) trong 2,0mL dioxan khan. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở $120^\circ C$ qua đêm, sau đó làm nguội đến rt và lọc, rửa phần cặn rắn bằng EtOAc vài lần. Kết hợp phần dịch lọc và các chất rửa EtOAc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô C4.2, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế. LC-MS: $[M+H]^+ = 466,2$.

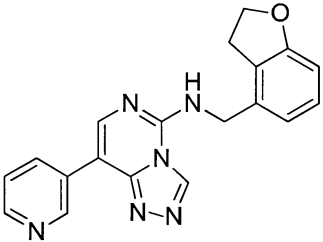
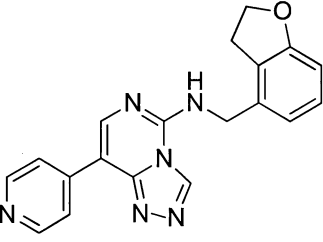
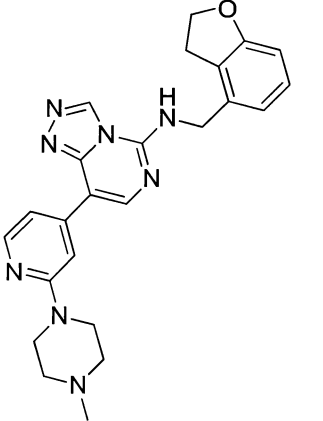
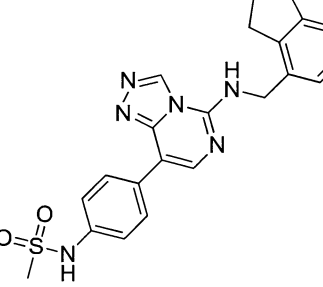
N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin (233): Gia nhiệt dung dịch C4.2 (93mg, 0,2mmol) trong 6mL 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol trong lò phản ứng vi sóng Biotage ở $100^\circ C$ trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi trong điều kiện chân không để tạo ra dầu màu vàng và tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất 19%, 8mg). 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ ppm 2,19 (s, 3H), 3,31 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,93 – 6,98 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,52 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 366,1$.

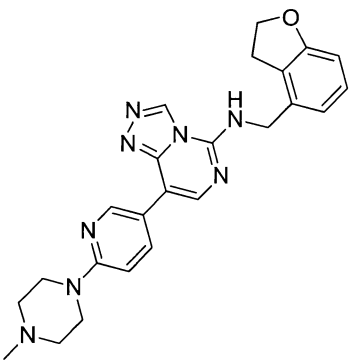
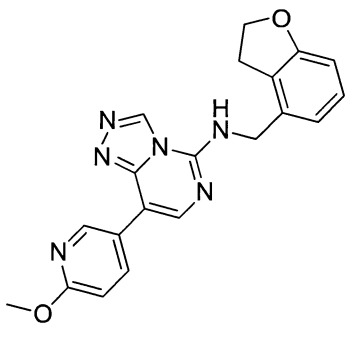
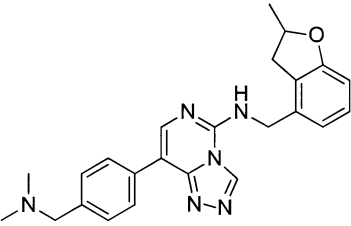
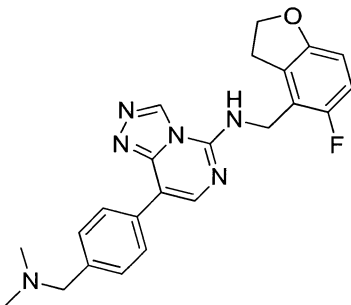
Các hợp chất sau đây, như được xác định trong bảng 2, được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình chung cũng như các quy trình từ phần ví dụ được mô tả ở trên bằng các nguyên liệu ban đầu và chất phản ứng thích hợp.

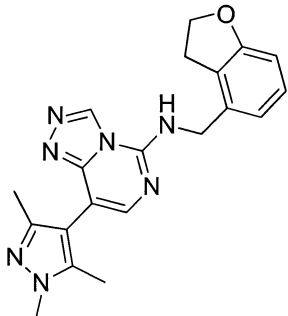
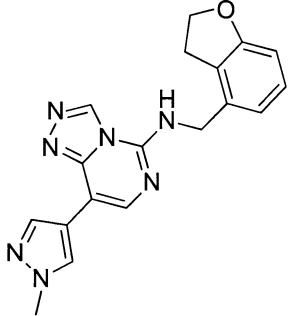
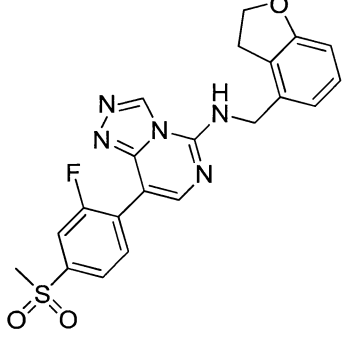
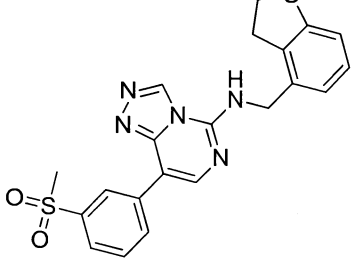
Bảng 2

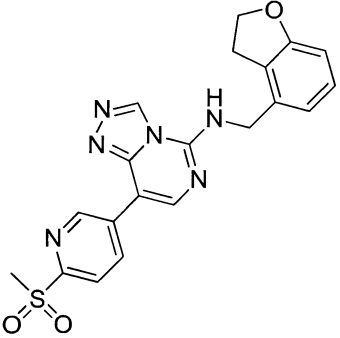
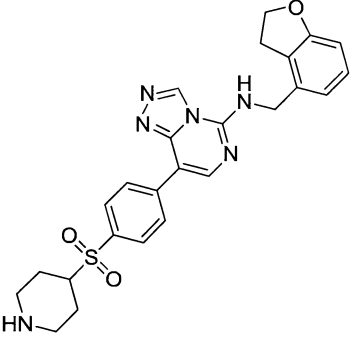
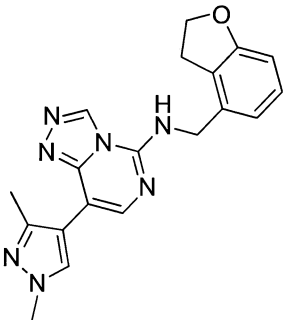
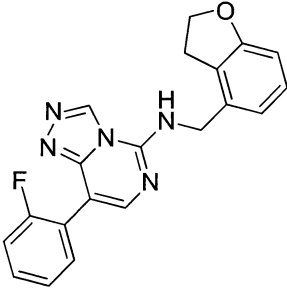
Ví dụ #	Cấu trúc	1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) hoặc được chỉ định khác / dữ liệu LC-MS
11		δ ppm 2,18 (s, 6H), 3,25 (t, 2H), 3,43 (s, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,38 (d, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 8,80 (s, 1H), 9,51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 401,2$

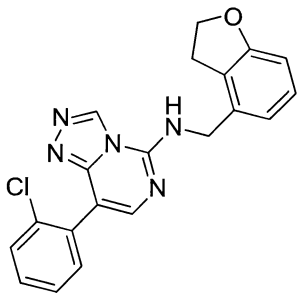
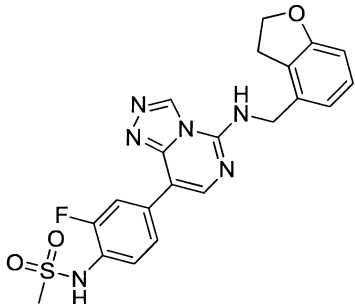
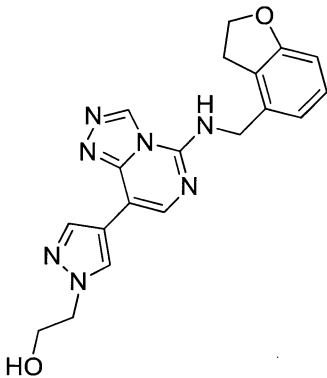
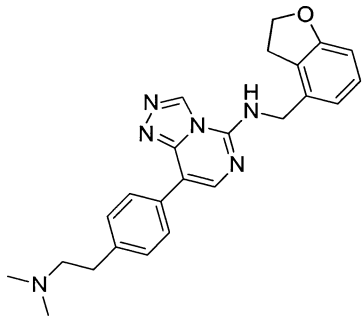
12		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,12 - 3,13 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,47 - 3,48 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 8,05 (d, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,27 (d, 2H), 9,32 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 421,8$
13		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,13 - 3,14 (m, 1H), 3,47 - 3,48 (m, 1H), 4,58 (t, 2H), 4,79 (s, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,50 - 7,51 (m, 2H), 7,89 - 7,91 (m, 3H), 9,32 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 343,9$
14		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,57 - 1,58 (m, 3H), 1,90 - 1,92 (m, 4H), 2,73 - 2,74 (m, 2H), 2,94 - 2,95 (m, 2H), 3,26 - 3,27 (m, 2H), 3,74 - 3,75 (m, 1H), 4,56 (t, 2H), 4,78 (s, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,93 - 7,95 (m, 3H), 9,32 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 440,9$
15		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,74 (s, 6H), 2,32 (t, 2H), 4,82 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,24 (d, 2H), 9,34 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 450,8$

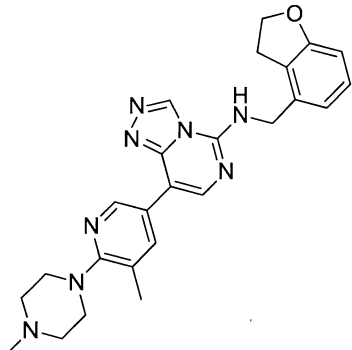
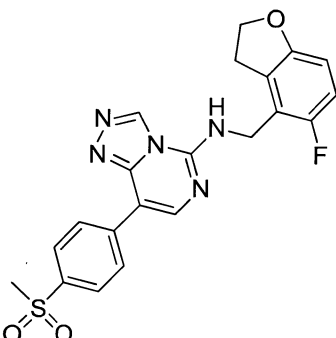
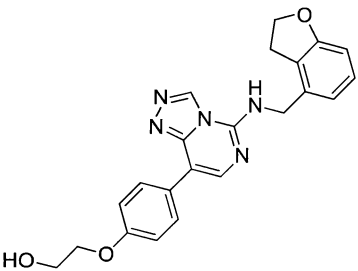
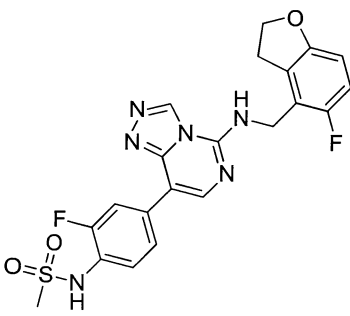
16		δ ppm 3,25 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,50 (dd, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,51 (t, 1H), 8,55 (t, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,28 (d, 1H), 9,53 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 345,1$
17		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,48 - 3,50 (m, 2H), 4,58 (t, 2H), 4,83 (s, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 8,14 - 8,15 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,59 - 8,61 (m, 2H), 9,34 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 344,9$
18		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,38 (s, 3H), 2,63 - 2,64 (m, 4H), 3,48 - 3,49 (m, 2H), 3,64 - 3,65 (m, 4H), 4,57 (t, 2H), 4,81 (s, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,15 - 8,17 (m, 2H), 9,33 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 442,9$
19		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,01 (s, 3H), 3,47 - 3,48 (m, 2H), 4,57 (t, 2H), 4,79 (s, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,91 - 7,92 (m, 3H), 9,31 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 436,8$

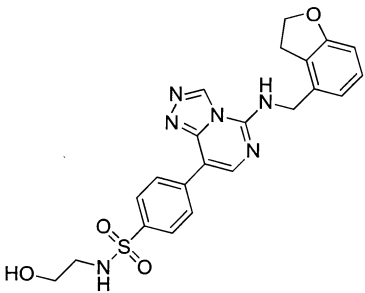
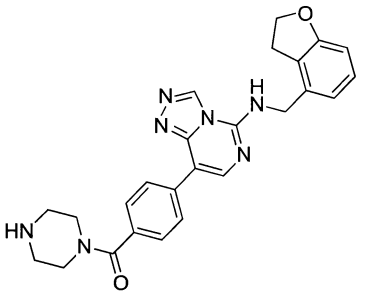
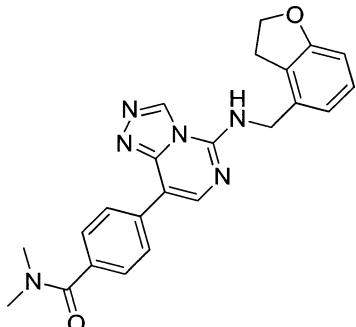
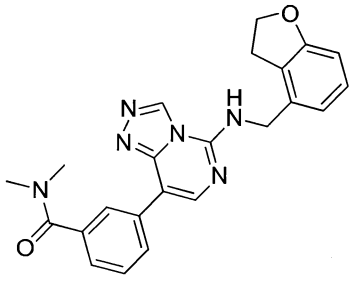
20		δ ppm 2,22 (s, 3H), 2,41 (s, 4H), 3,23 (t, 2H), 3,54 (s, 4H), 4,54 (t, 2H), 4,69 (s, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,47 (s, 1H). LC-MS : $[M+H]^+ = 442,9$
21		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,97 (s, 3H), 4,55 - 4,60 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,90 - 6,94 (m, 2H), 7,09 (t, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,21 - 8,23 (m, 1H), 8,69 (d, 1H), 9,32 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 374,9$
22		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,21 - 1,28 (m, 3H), 2,30 (s, 6H), 2,85 - 2,91 (m, 1H), 3,41 - 3,42 (m, 1H), 3,47 - 3,54 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,89 - 7,91 (m, 3H), 9,31 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 414,9$
23		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,43 (s, 6H), 3,39 - 3,41 (m, 2H), 3,72 - 3,73 (m, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,85 (s, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,88 (t, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,95 - 7,99 (m, 3H), 9,36 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 419,1$

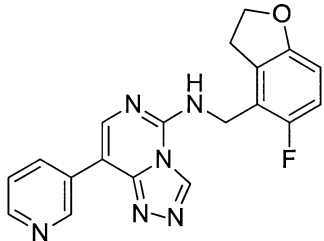
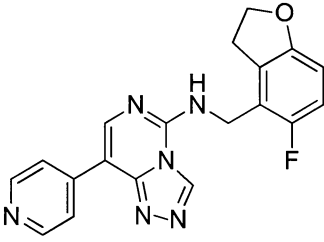
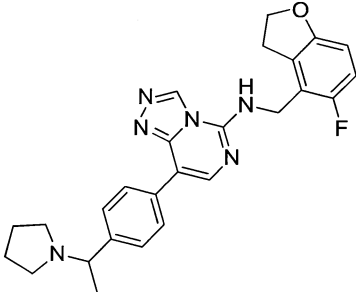
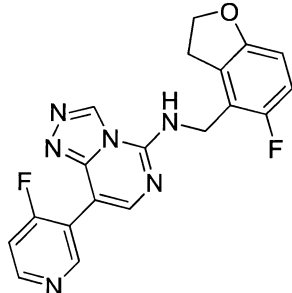
24		δ ppm 2,06 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,55 (t, 2H), 4,68 (d, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,44(s, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,45 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 376,2$
25		δ ppm 3,23 (t, 2H), 3,91(s, 3H), 4,54 (t, 2H), 4,67 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,43(s, 1H), 8,66 (t, 1H), 9,47 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 348,1$
26		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,22 (s, 3H), 3,28 - 3,29 (m, 2H), 4,59 (t, 2H), 4,83 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,86 - 7,92 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,13 - 8,16 (m, 1H), 9,35 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 440,1$
27		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,24 (s, 3H), 3,35 - 3,36 (m, 2H), 4,59 (t, 2H), 4,83 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,37(s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 422,1$

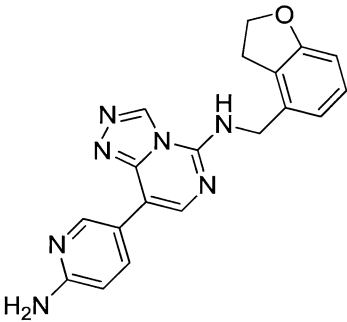
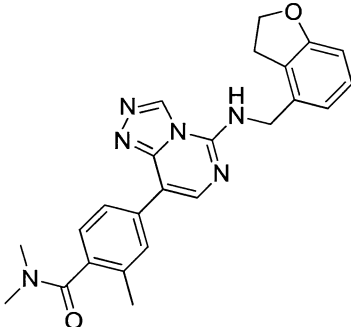
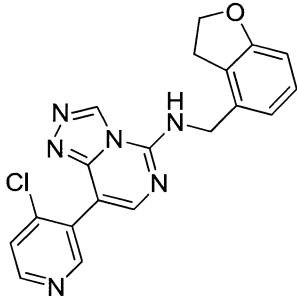
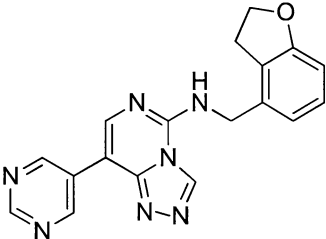
28		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 3,27 - 3,29 (m, 5H), 4,59 (t, 2H), 4,84 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,42 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 423,1
29		δ ppm 1,37 (m, 2H), 1,75 (d, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,96 (d, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,33 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,45 (d, 2H), 9,05 (s, 1H), 9,55 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 491,0
30		δ ppm 2,33 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,54 (t, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,47 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 362,2
31		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 3,28 - 3,29 (m, 2H), 4,59 (t, 2H), 4,81 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,43 - 7,49 (m, 1H), 7,76 - 7,78 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 362,1

32		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,30 (s, 2H), 4,59 (t, 2H), 4,81 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,43 - 7,46 (m, 2H), 7,54 - 7,59 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 9,32 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 378,2$
33		δ ppm 3,05 (s, 3H), 3,24 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,15 (m, 2H), 8,92 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,52 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 454,9$
34		δ ppm 3,21 (t, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,52 (t, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,93 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,45 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 378,2$
35		δ ppm 2,19 (s, 6H), 2,47 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,71 (d, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,51 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 415,0$

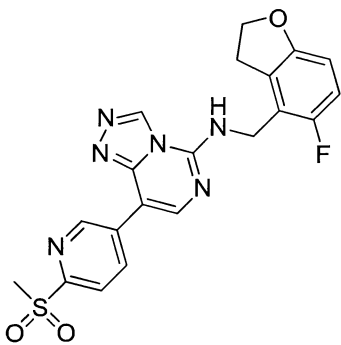
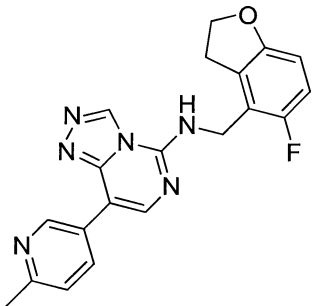
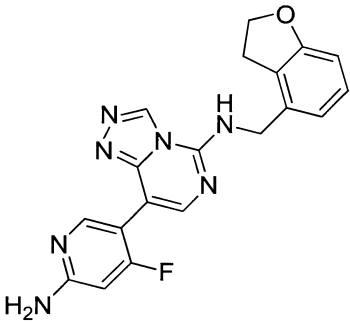
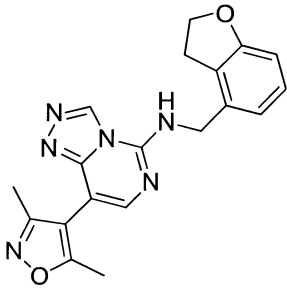
36		δ ppm 2,24 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,50 (t, 4H), 3,12 (t, 4H), 3,24 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 457,0$
37		δ ppm 3,27 (s, 3H), 3,33 (d, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,97 (t, 1H), 8,00 (d, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,46 (d, 2H), 9,55 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 440,1$
38		$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 3,25 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,89 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 7,06 (m, 3H), 7,94 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,71 (m, 1H), 9,50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 404,4$
39		δ ppm 3,26 (s, 3H), 3,33 (s, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,71 (m, 1H), 6,96 (t, 1H), 8,00 (d, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,46 (d, 2H), 9,52 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 473,2$

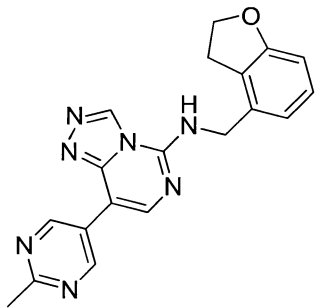
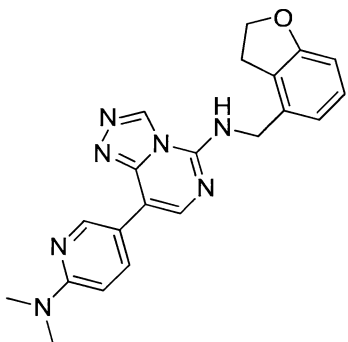
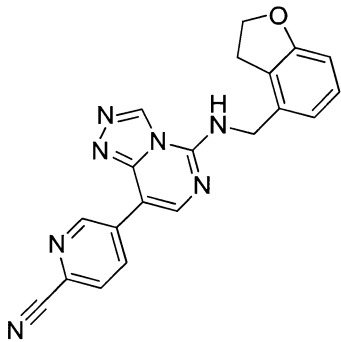
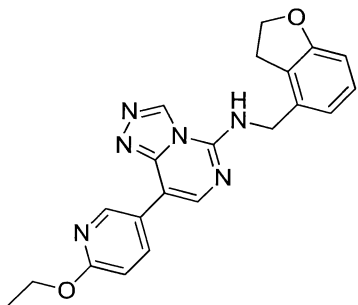
40		δ ppm 2,79 - 2,82 (m, 2H), 3,20 - 3,24 (m, 2H), 3,36 - 3,40 (m, 2H), 4,51 - 4,55 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,78 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,34 (d, 2H), 9,23 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 467,1$
41		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,82 - 2,93 (m, 4H), 3,49 - 3,51 (m, 2H), 3,76 - 3,77 (m, 2H), 4,59 (t, 2H), 4,81 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,55 (d, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,08 (d, 2H), 9,35 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 456,2$
42		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,09 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 4,59 (t, 2H), 4,82 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,57 (d, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,07 (d, 2H), 9,35 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 415,2$
43		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,09 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 4,59 (t, 2H), 4,82 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,57 (d, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,07 (d, 2H), 9,35 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 415,2$

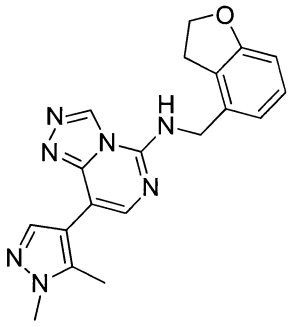
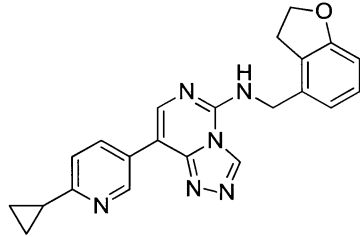
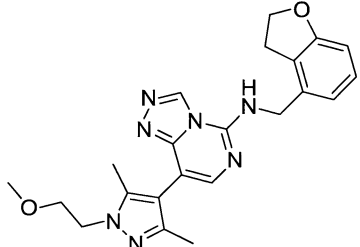
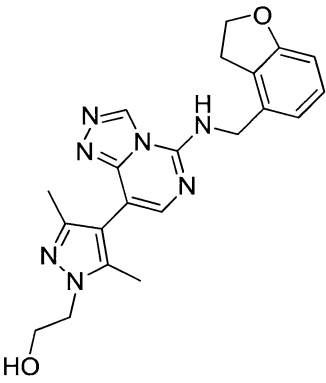
44		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,41 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,85 (s, 2H), 6,65 - 6,68 (m, 1H), 6,88 (t, 1H), 7,56 - 7,59 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,44 - 8,47 (m, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ =$ 363,1
45		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,41 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,87 (s, 2H), 6,66 - 6,69 (m, 1H), 6,88 (t, 1H), 8,15 - 8,17 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,60 - 8,62 (m, 2H), 9,38 (s, 1H). LC-MS: LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 363,1$
46		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ ppm 1,48 (d, 3H), 1,82-1,85 (m, 4H), 2,46-2,50 (m, 2H), 2,68-2,70 (m, 2H), 3,37-3,42 (m, 3H), 4,60 (t, 2H), 4,83 (s, 2H), 6,65-6,68 (m, 1H), 6,88 (t, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 7,96 (s, 1H), 9,35 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ =$ 459,2
47		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,36 - 3,43 (m, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,86 (s, 2H), 6,66 - 6,69 (m, 1H), 6,89 (t, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,60 - 8,63 (m, 1H), 8,99 (d, 1H), 9,36 (s, 1H). LC- LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 381,1$

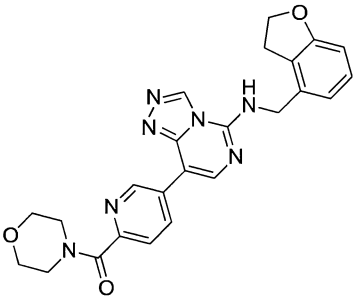
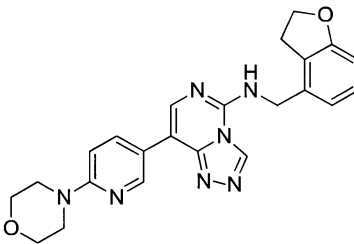
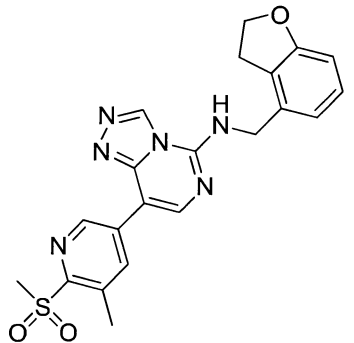
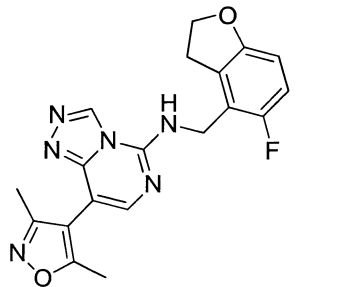
48		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm, 3,15-3,28 (m, 2H), 4,54 (t, 2H), 4,69 (d, 2H), 6,08 (d, 2H), 6,54 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,05 (q, 1H), 8,66 (d, 2H), 9,48 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 360,2
49		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,26 (s, 3H), 2,81(s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 4,53 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,97 (m, 3H), 8,86 (s, 1H), 9,51 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 429,5
50		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 3,24 - 3,30 (m, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,72 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 378,9
51		δ ppm 3,25 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,54 (s, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 346,5

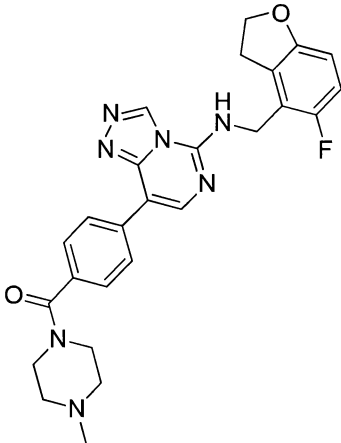
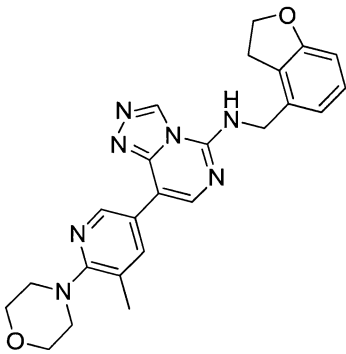
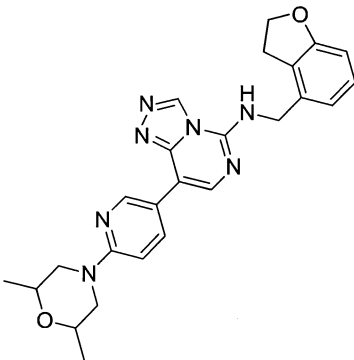
52		δ ppm 2,49 (s, 4H), 3,24 (t, 2H), 4,54 (t, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 359,2$
53		δ ppm 2,28 (s, 6H), 2,75 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 4,57 (m, 2H), 4,72 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,95 (m, 1H), 9,30 (m, 1H), 9,52 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 416,2$
54		δ ppm 3,19 - 3,25 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,52 - 4,56 (t, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,68 - 6,70 (d, 1H), 6,86 - 6,88 (d, 1H), 7,05 - 7,08 (t, 1H), 8,12 (s, 1H), 9,29 (s, 2H), 9,51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 376,3$
55		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,09 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,40 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,83 (s, 2H), 6,65 - 6,69 (m, 1H), 6,87 (t, 1H), 7,57 (d, 2H), 8,06 - 8,08 (m, 3H), 9,36 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 433,2$

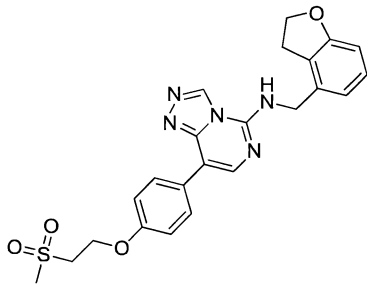
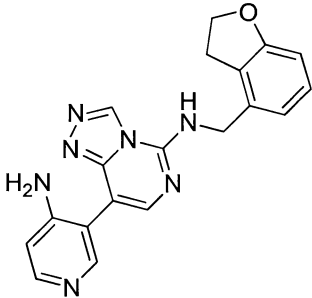
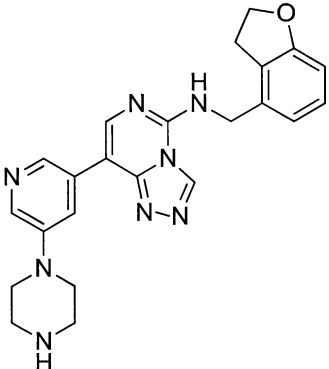
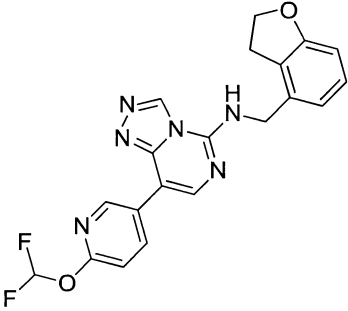
56		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 3,31 (s, 3H), 3,44 (t, 2H), 4,61 (t, 2H), 4,87 (s, 2H), 6,66 - 6,69 (m, 1H), 6,88 (t, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,42 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 441,1
57		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,61 (s, 3H), 3,41 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,84 (s, 2H), 6,65 - 6,68 (m, 1H), 6,88 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 377,2
58		δ ppm 3,25 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,72 (d, 2H), 6,71 (q, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,65 (s, 2H), 8,34 (d, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,47 (s, 1H). LC-MS [M+H] ⁺ = 378,5
59		δ ppm 2,20 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,48 (s, 1H). LC-MS [M+H] ⁺ = 363,2

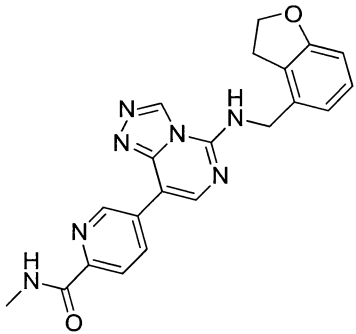
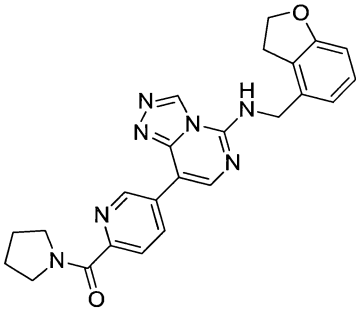
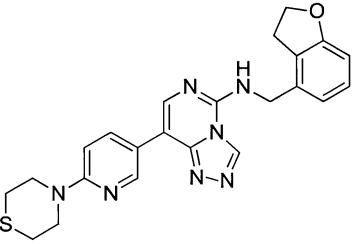
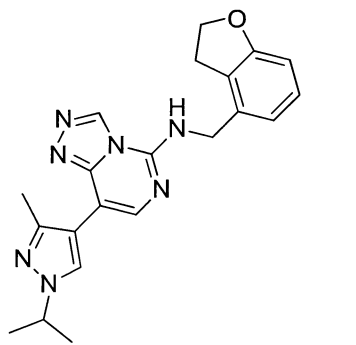
60		δ ppm 2,66 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 4,54 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 8,20 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,39 (s, 2H), 9,51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 360,0$
61		δ ppm 3,08 (s, 6H), 3,25 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,80 (d, 2H), 9,49 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 388,2$
62		δ ppm 3,24 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,86 (q, 1H), 9,08 (d, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,55 (d, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 370,1$
63		δ ppm 1,35 (t, 3H), 3,23 (t, 2H), 4,35 (q, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,89 (q, 2H), 7,07 (t, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,39 (q, 1H), 8,56 (d, 2H), 9,50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 389,0$

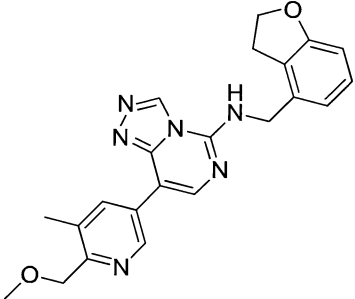
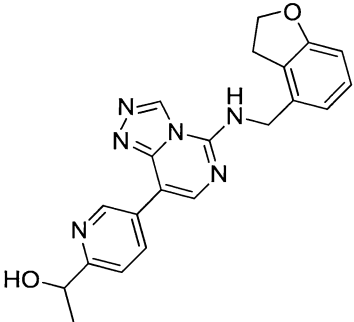
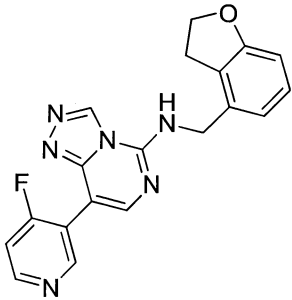
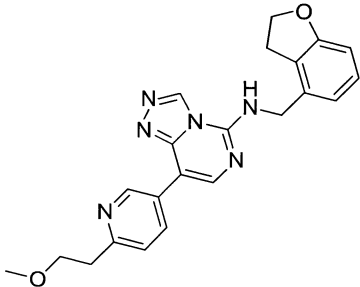
64		δ ppm 2,36 (s, 3H), 3,27 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,56 (t, 2H), 4,69 (d, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,65 (t, 1H), 9,46 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 362,0$
65		δ ppm 0,96-1,00 (m, 4H), 2,15 (t, 1H), 3,24 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,36 (q, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 385,0$
66		δ ppm 2,09 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 3,27 (t, 5H), 3,69 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,58 (t, 2H), 4,69 (d, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,66 (t, 1H), 9,45 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 420,7$
67		δ ppm 2,08 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,27 (q, 2H), 3,74 (q, 2H), 4,07 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,91 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,91(d, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,44 (s, 1H), 9,15(s, 1H), 9,45 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 406,6$

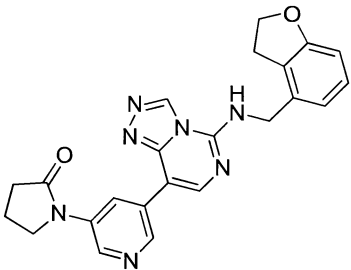
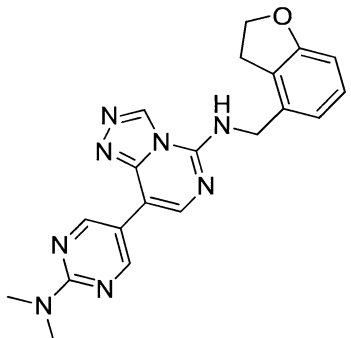
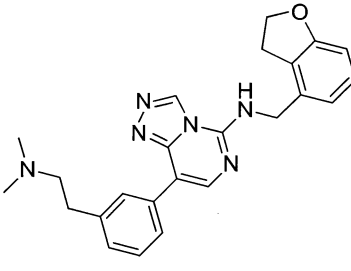
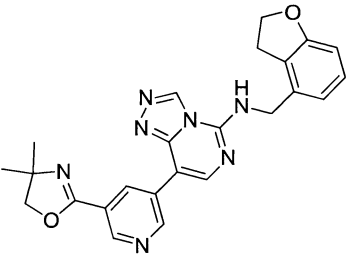
68		δ ppm 3,25 (t, 2H), 3,57 (d, 4H), 3,68 (s, 4H), 4,55 (t, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,70 (q, 1H), 9,33 (d, 1H), 9,53 (s, 1H). LC-MS $[M+H]^+ = 458,1$
69		^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,24 (t, 2H), 3,50 (s, 4H), 3,73 (s, 4H), 4,55 (t, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,28 (t, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,86(s, 1H), 9,50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 430,4$
70		δ ppm 2,68 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 3,42 (s, 3H), 4,55 (t, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,06(d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 9,55 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 437,6$
71		^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,20 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,33 (d, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,46 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 381,1$

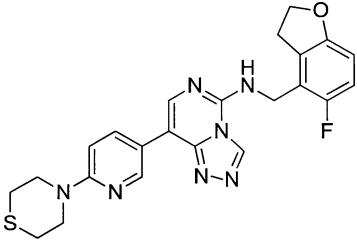
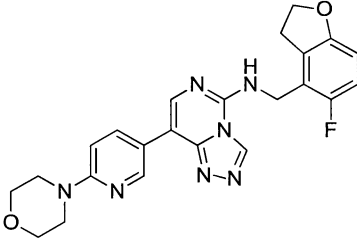
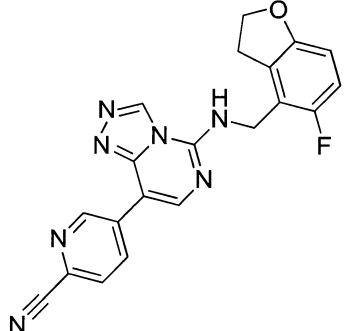
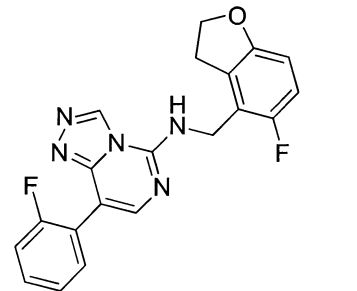
72		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,36 (s, 3H), 2,47 - 2,56 (m, 4H), 3,39 (t, 2H), 3,56 - 3,58 (m, 2H), 3,81 - 3,83 (m, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,85 (s, 2H), 6,65 - 6,68 (m, 1H), 6,88 (t, 1H), 7,56 (d, 2H), 8,06 - 8,09 (m, 3H), 7,96 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 488,2
73		δ ppm 2,33 (s, 3H), 3,11 (t, 4H), 3,24 (t, 2H), 3,75 (s, 4H), 4,55 (t, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,80 (d, 2H), 9,50 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 444,5
74		δ ppm 1,17 (d, 6H), 2,44 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,64 (t, 2H), 4,21 (d, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,70 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,75 (t, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,49 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 458,6

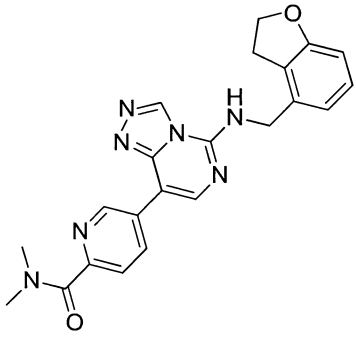
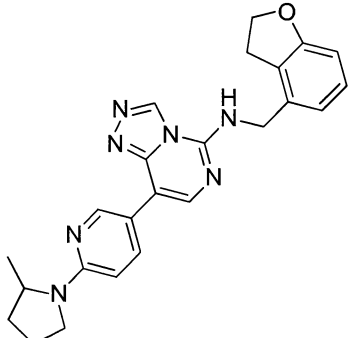
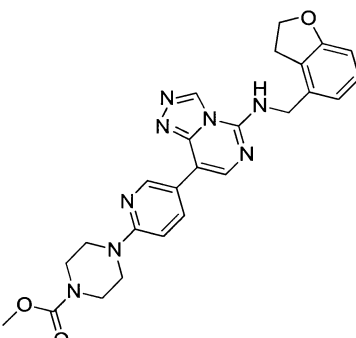
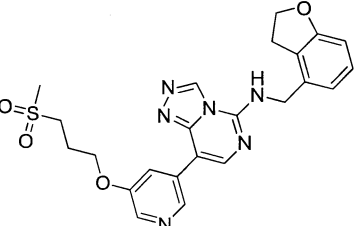
75		δ ppm 3,11 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 3,66 (t, 2H), 4,43 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,06 - 7,12 (m, 3H), 7,96 (s, 1H), 8,08 (d, 2H), 8,76 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 466,1$
76		δ ppm 3,25 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,70 (s, 2H), 5,82 (s, 2H), 6,62 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,54 (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 9,45 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 360,0$
77		δ ppm 2,85 (t, 4H), 3,15 (t, 4H), 3,23 (t, 2H), 4,54 (t, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 429,0$
78		δ ppm 3,25 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,59 - 7,96 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,99 (d, 1H), 9,52 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 411,2$

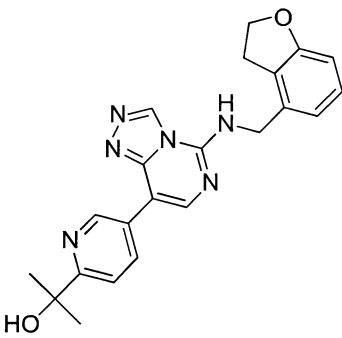
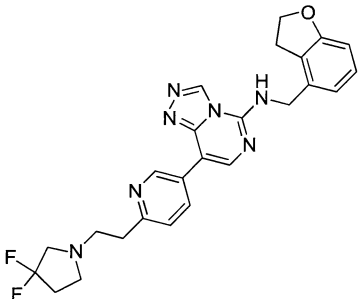
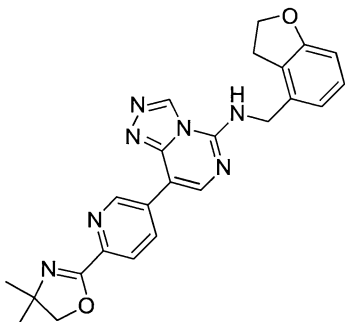
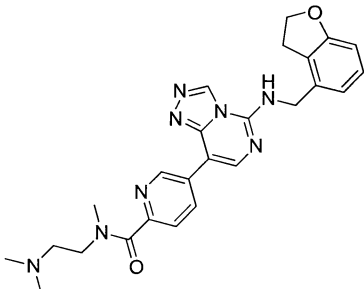
79		¹ H-NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,84 (d, 3H), 3,25 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,73 (dd, 1H), 8,81 (dd, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,39 (d, 1H), 9,54 (s, 1H),). LC-MS: [M+H] ⁺ = 402,3
80		δ ppm 1,88 (d, 4H), 3,25 (t, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,70 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,69 (q, 1H), 9,33 (d, 1H), 9,53 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 442,4
81		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,67 - 2,70 (m, 4H), 3,29 - 3,31 (m, 2H), 4,01 - 4,04 (m, 4H), 4,59 (t, 2H), 4,79 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,32 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 446,2
82		¹ H-NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm 1,54-1,56 (m, 6H), 2,40 (s, 3H), 3,27-3,28 (m, 2H), 4,49-4,53 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 9,31 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 390,2

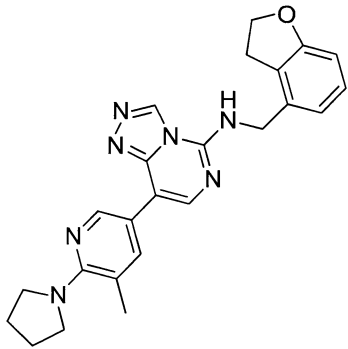
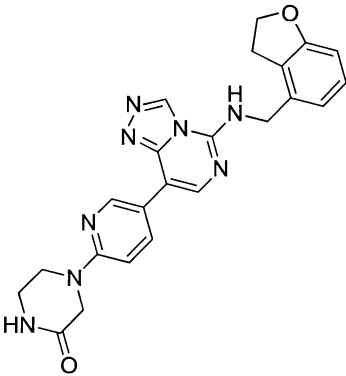
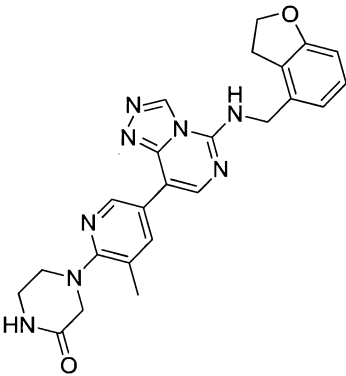
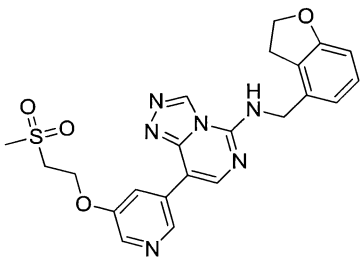
83		δ ppm 2,42 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 4,53 – 4,58 (m, 4H), 4,73 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,93 (t, 1H), 9,05 (d, 1H), 9,52 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 403,3$
84		^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,41 (d, 3H), 3,25 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,75 – 4,84 (m, 1H), 5,43 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,15 (d, 1H), 9,52 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 389,2$
85		δ ppm 3,25 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 9,02 (d, 2H), 9,51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 363,2$
86		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,00 (t, 2H), 3,22 – 3,27 (m, 5H), 3,72 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,16 (d, 1H), 9,52 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 403,3$

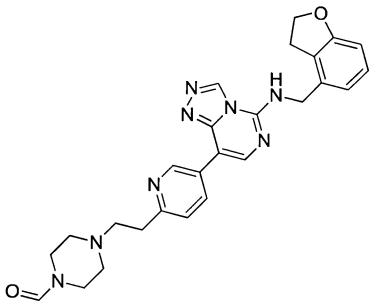
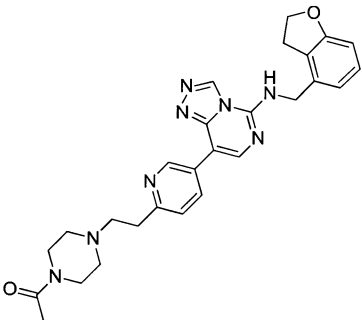
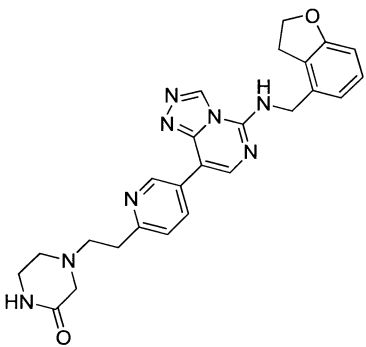
87		δ ppm 2,14 (t, 3H), 2,55 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,08 (t, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,53 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 428,2$
88		δ ppm 3,15 (s, 6H), 3,31 (s, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,97 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 389,2$
89		δ ppm 2,19 (s, 6H), 2,52 - 2,54 (m, 2H), 2,78 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,37 (t, 3H), 7,90 - 8,00 (m, 3H), 8,83 (s, 1H), 9,51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 415,2$
90		δ ppm 1,34 (s, 6H), 3,26 (t, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,82-9,49 (m, 4H), 9,54 (s, 1H). LC-MS $[M+H]^+ = 442,2$

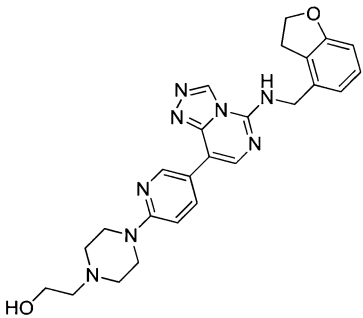
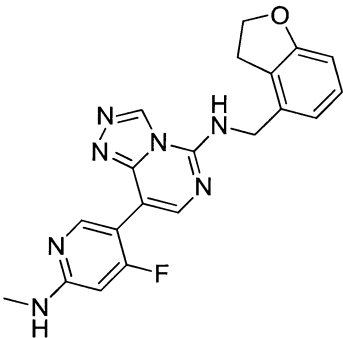
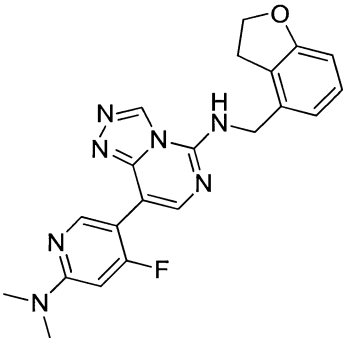
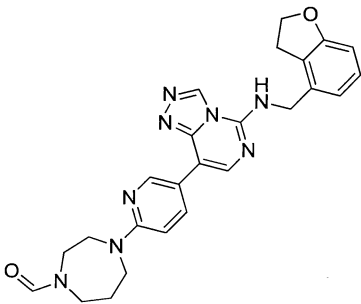
91		¹ H-NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm 2,67-2,70 (m, 4H), 3,37-3,39 (m, 2H), 4,01-4,04 (m, 4H), 4,59-4,60 (m, 2H), 4,80-4,82 (m, 2H), 6,65-6,68 (m, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,10-8,13 (m, 1H), 8,68 (d, 1H), 9,34 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 464,2
92		¹ H-NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm 3,40-3,42 (m, 2H), 3,55-3,58 (m, 4H), 3,82-3,85 (m, 4H), 4,58-4,62 (m, 2H), 4,80-4,82 (m, 2H), 6,65-6,68 (m, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,14-8,16 (m, 1H), 8,71 (d, 1H), 9,35 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 448,2
93		δ ppm 3,30 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,96 (t, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,85 (dd, 1H), 9,06 (d, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,56 (d, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 388,1
94		δ ppm 3,33 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,74 (d, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,33 (dd, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,85 (t, 2H), 8,84 (d, 1H), 9,49 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 380,0

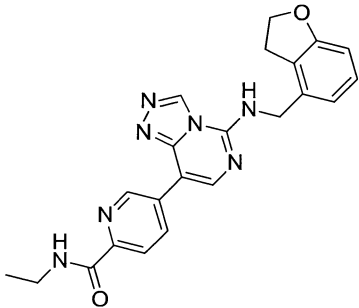
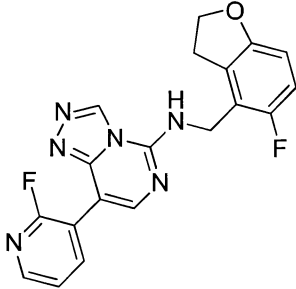
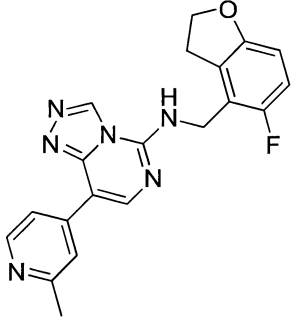
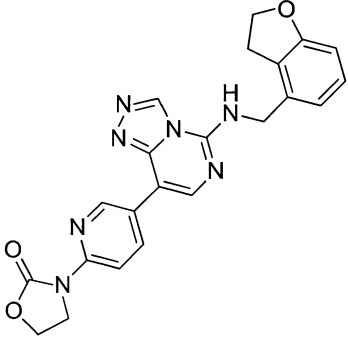
95		δ ppm 3,03 (d, 6H), 3,25 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,74 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,67 (dd, 1H), 9,02 (t, 1H), 9,32 (d, 1H), 9,54 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 416,2$
96		δ ppm 1,36 (d, 3H), 1,95 - 1,99 (m, 1H), 2,22 - 2,37 (m, 3H), 3,31 (t, 2H), 3,62 (dd, 1H), 3,80 (t, 1H), 4,38 (t, 1H), 4,60 (t, 2H), 4,82 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 428,2$
97		δ ppm 3,23 (t, 2H), 3,57 - 3,64 (m, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,50 (d, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 487,2$
98		δ ppm 2,16 - 2,23 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 3,30 (s, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,54 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,06 (t, 1H), 8,16 (t, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,92 (s, 2H), 9,52 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 481,2$

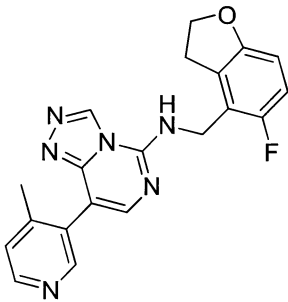
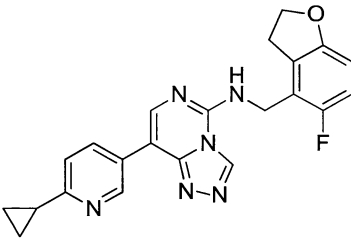
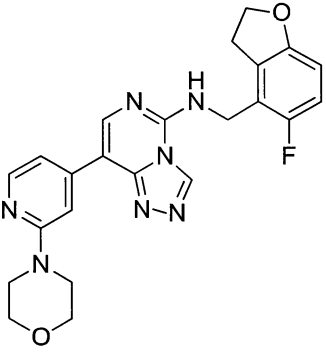
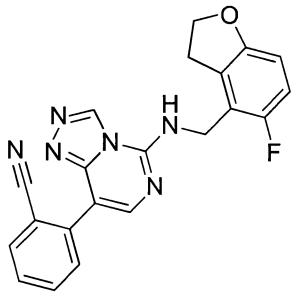
99		δ ppm 1,48 (s, 6H), 3,25 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 5,27 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,53 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 403,1$
100		δ ppm 2,18 – 2,27 (m, 2H), 2,73 (d, 2H), 2,84 (d, 2H), 2,88 – 3,00 (m, 4H), 3,24 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,16 (d, 1H), 9,54 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 478,2$
101		δ ppm 1,32 (s, 6H), 3,24 (t, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,70 (dd, 1H), 9,41 (d, 1H), 9,53 (s, 1H), 10,23 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 442,0$
102		δ ppm 2,04 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,52 (t, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 3,50 (m, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,73 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,66 (dd, 1H), 9,04 (t, 1H), 9,32 – 9,34 (m, 1H), 9,56 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 473,0$

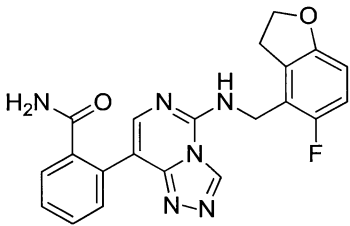
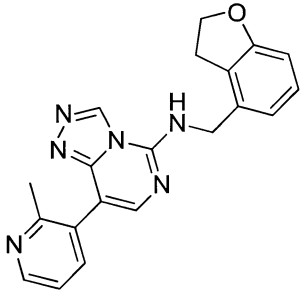
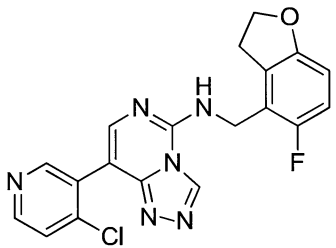
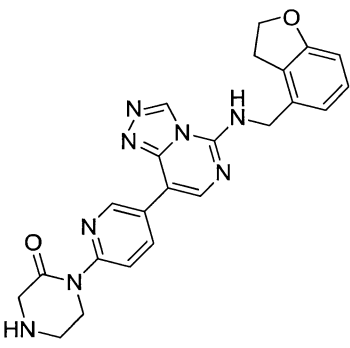
103		δ ppm 1,87 (dd, 4H), 2,38 (s, 3H), 3,24 (t, 2H), 3,53 (t, 4H), 4,55 (t, 2H), 4,69 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,48 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 428,3$
104		δ ppm 2,46 (s, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,70 (d, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,06 – 7,09 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,90 (d, 1H), 9,50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 443,1$
105		δ ppm 2,34 (s, 3H), 3,24 (t, 4H), 3,35 (t, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 457,2$
106		δ ppm 3,10 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 4,51 – 4,56 (m, 4H), 4,72 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 8,16 – 8,23 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,52 (s, 1H). LC-

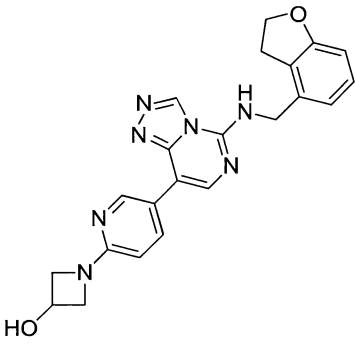
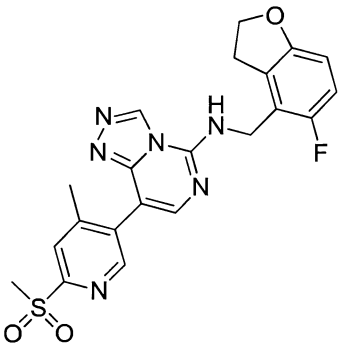
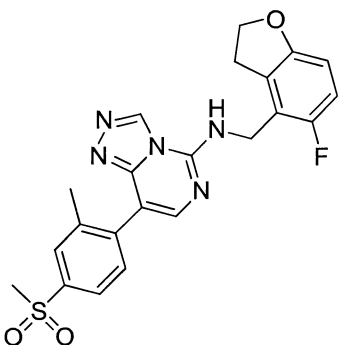
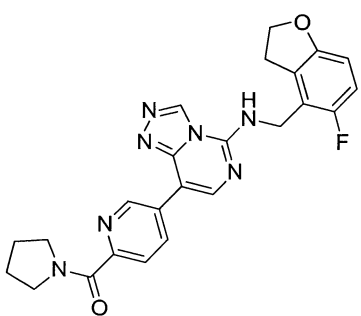
		MS: $[M+H]^+ = 466,9$
107		δ ppm 2,40-2,48 (m, 4H), 2,74 (t, 2H), 2,96 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,33 - 3,37 (m, 4H), 4,55 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,91 (Brs, 1H), 9,16 (d, 1H), 9,51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 485,2$
108		δ ppm 1,98 (s, 3H), 2,39 - 2,47 (m, 4H), 2,72 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,37 - 3,44 (m, 4H), 4,55 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,91 (Brs, 1H), 9,16 (d, 1H), 9,51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 499,2$
109		δ ppm 2,63 (t, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,94 - 3,00 (m, 4H), 3,14 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,91 (Brs, 1H), 9,17 (d, 1H), 9,51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 471,3$

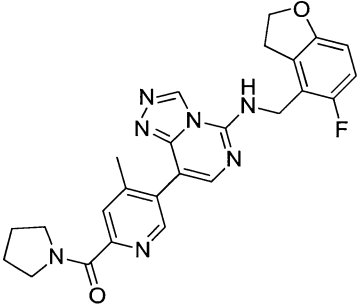
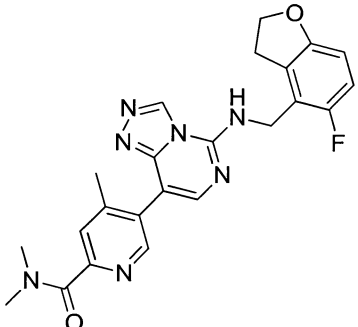
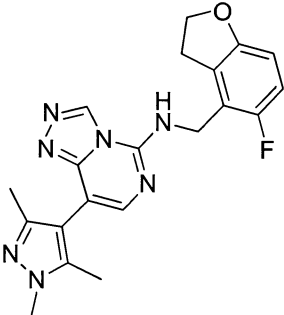
110		δ ppm 2,44 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,54 - 3,57 (m, 6H), 4,47 (t, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,70 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,74 (Brs, 1H), 8,82 (d, 1H), 9,49 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 473,2$
111		δ ppm 2,82 (d, 3H), 3,24 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,69 (s, 2H), 6,35 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,87 - 6,95 (m, 2H), 7,07 (t, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,47 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 392,0$
112		δ ppm 3,08 (s, 6H), 3,24 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,70 (d, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,47 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 406,2$
113		δ ppm 1,79 - 1,80 (m, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,68 - 3,76 (m, 2H), 3,81 - 3,89 (m, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,21 - 8,24 (m, 1H), 8,71

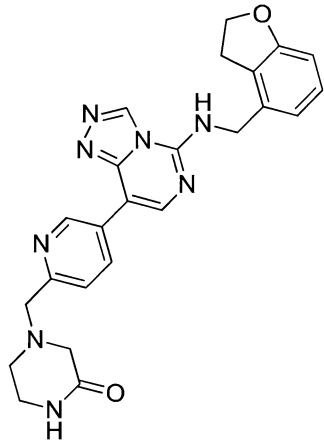
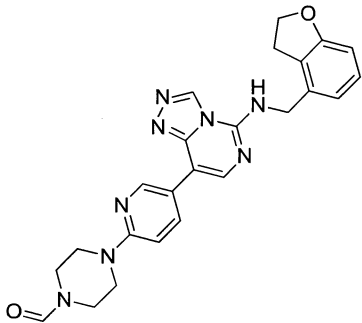
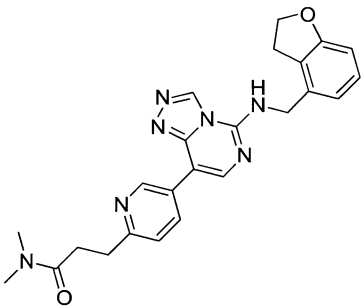
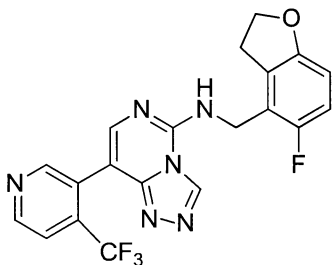
		(s, 1H), 8,80 (dd, 1H), 9,49 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 471,2$
114		δ ppm 1,15 (t, 3H), 3,25 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,75 (dd, 1H), 8,83 (t, 2H), 9,38 (d, 1H), 9,55 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 416,0$
115		δ ppm 3,13 (t, 2H), 4,54 (t, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,25 (t, 1H), 8,51 (td, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,49 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 381,0$
116		δ ppm 2,51 (t, 3H), 3,29 (t, 2H), 4,54 (t, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 376,9$
117		δ ppm 3,23 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 4,48 (t, 2H), 4,54 (t, 4H), 4,71 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,51 (s, 1H); LC-MS: $[M+H]^+ = 430,2$

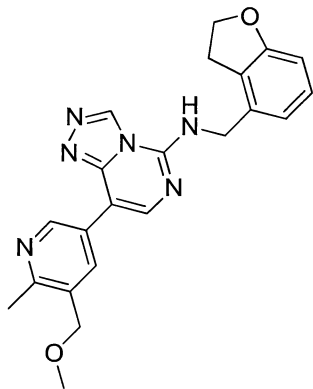
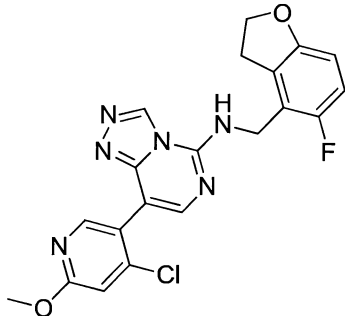
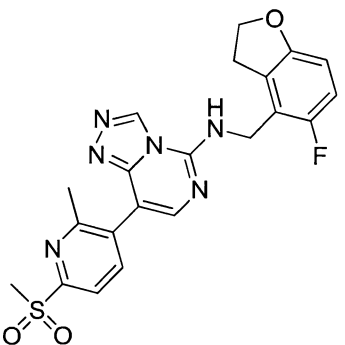
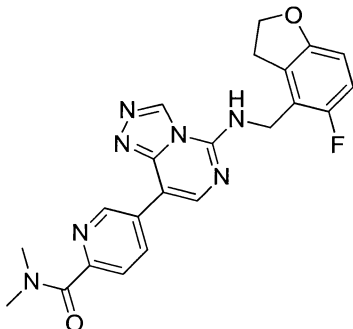
118		δ ppm 2,24 (s, 3H), 3,34 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,48 (t, 2H), 9,48 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 377,2$
119		^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 1,04 (dt, 2H), 1,09 (dt, 3H), 2,22 (s, 4H), 3,41 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,84 (d, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,35 (d, $J = 8,3$ hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,94 (d, 1H), 9,36 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 403,2$
120		^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 3,41 (t, 2H), 3,55 - 3,59 (m, 4H), 3,83 - 3,87 (m, 4H), 4,61 (t, 2H), 4,86 (s, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,84 - 6,91 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,17 - 8,21 (m, 2H), 9,36 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 448,0$
121		δ ppm 3,32 (d, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,71 (d, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,92 - 7,01 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,45 (td, 1H), 7,49 - 7,57 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,45 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 387,0$

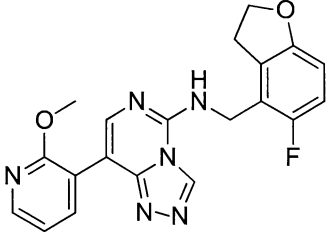
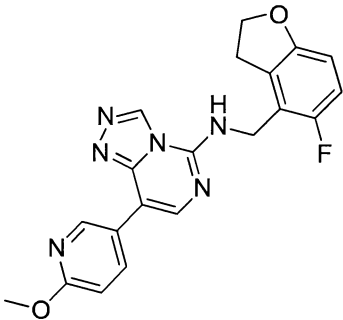
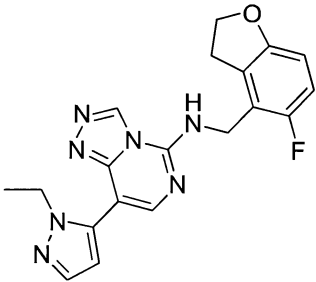
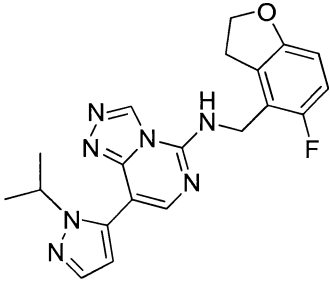
122		^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ ppm 3,41 (d, 3H), 4,61 (t, 2H), 4,87 (d, 2H), 5,52 (s, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,86 - 6,95 (m, 1H), 7,56 - 7,65 (m, 2H), 7,78 - 7,88 (m, 2H), 7,90 - 7,97 (m, 2H), 9,37 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 405,0$
123		^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ ppm 2,49 (s, 3H), 3,34 - 3,36 (m, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,82 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,51 (dd, 1H), 9,34 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 359,0$
124		δ ppm 3,32 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,72 (d, 2H), 9,49 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 397,1$
125		δ ppm 3,05 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,50 (dd, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,53 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 443,2$

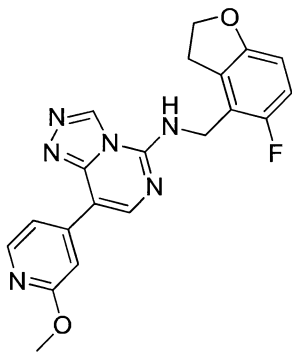
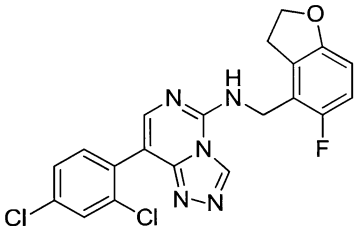
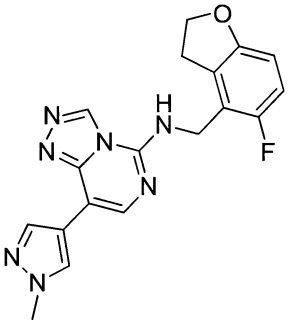
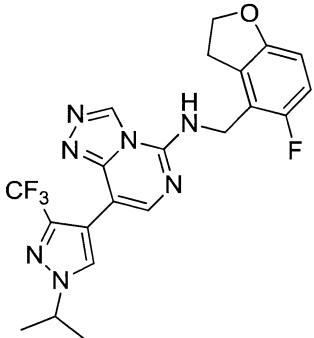
126		δ ppm 3,24 (t, 2H), 3,71 (q, 2H), 4,20 (t, 2H), 4,53 - 4,61 (m, 3H), 4,70 (d, 2H), 5,69 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,74 - 8,76 (m, 2H), 9,49 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 416,2$
127		δ ppm 2,41 (s, 3H), 3,35 (t, 5H), 4,56 (t, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,72 (d, 2H), 9,51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 455,1$
128		δ ppm 2,33 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,35 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 4,73 (t, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,49 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 454,1$
129		δ ppm 1,87 (t, 4H), 3,34 (t, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,68 (dd, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,36 (d, 1H), 9,53 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 460,2$

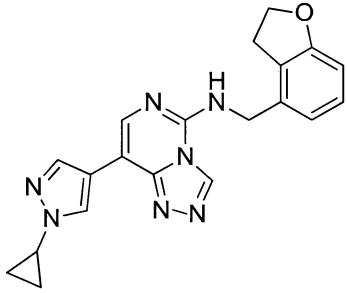
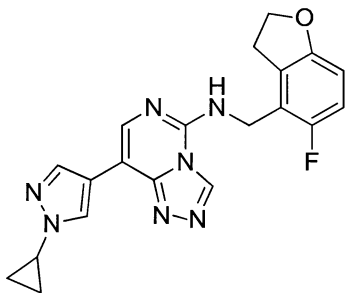
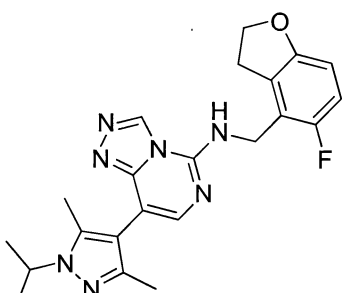
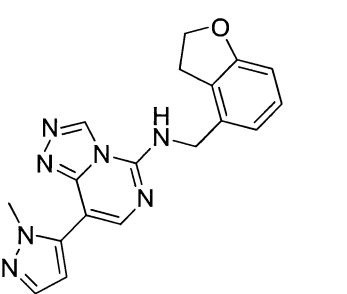
130		δ ppm 1,83 - 1,88 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 4,74 (d, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,49 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 474,1$
131		δ ppm 2,30 (s, 3H), 3,03 (d, 6H), 3,37 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 448,2$
132		δ ppm 2,07 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,32 (t, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,58 (t, 2H), 4,70 (d, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,47 (s, 1H), 8,54 (t, 1H), 9,43 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 394,2$

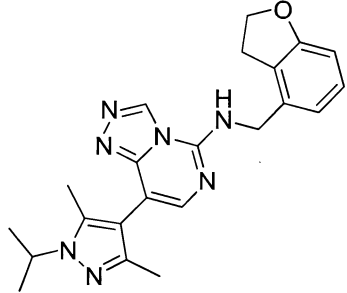
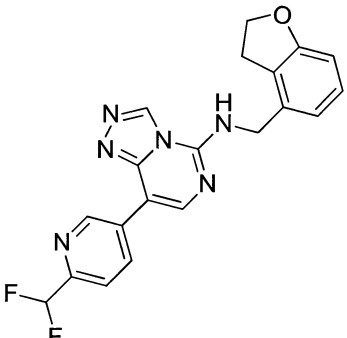
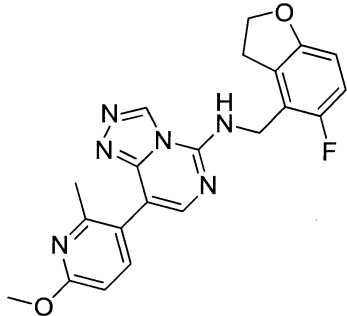
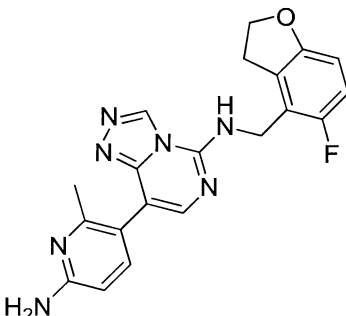
133		δ ppm 2,64 (t, 2H), 3,02 (s, 2H), 3,18 (s, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,72 (s, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,21 (d, 1H), 9,52 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 457,2$
134		δ ppm 3,24 (t, 2H), 3,50 - 3,62 (m, 8H), 4,55 (t, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,00 - 7,08 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,44 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 457,2$
135		δ ppm 2,76 - 2,82 (m, 5H), 2,98 - 3,02 (m, 5H), 3,22 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,14 (d, 1H), 9,51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 444,0$
136		δ ppm 3,33 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,96 (t, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,96 (dd, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,54 (d, 2H). LC-MS: $[M+H]^+ = 431,1$

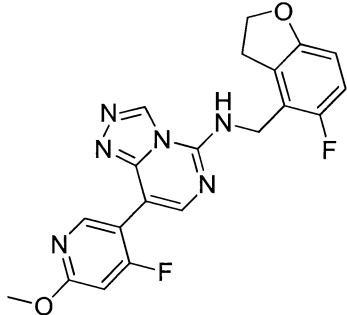
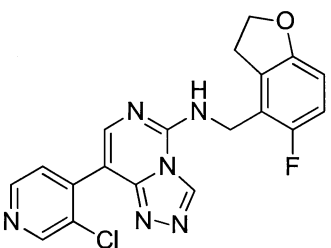
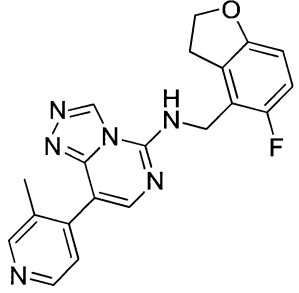
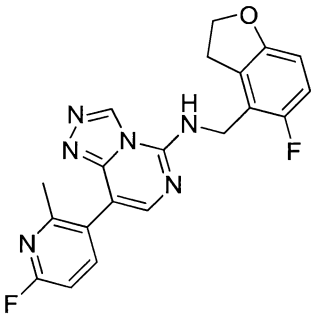
137		δ ppm 2,49 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 3,41 (s, 3H), 4,53 (t, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,90 (t, 1H), 9,03 (d, 1H), 9,51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 403,2$
138		δ ppm 3,36 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,57 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,82 (Brs, 1H), 9,48 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 427,0$
139		δ ppm 2,54 (s, 3H), 3,24 – 3,34 (m, 5H), 4,56 (t, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 454,9$
140		δ ppm 2,50 (s, 2H), 2,54 (s, 2H), 3,33 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 434,1$

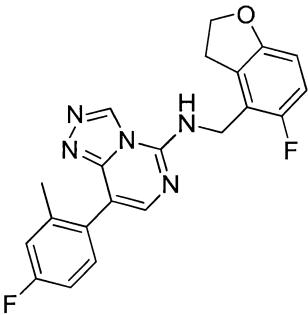
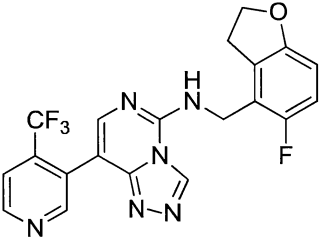
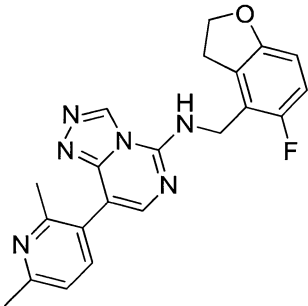
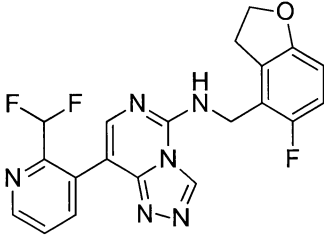
141		¹ H NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm 3,38 (t, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,56 - 4,60 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 6,62 - 6,68 (m, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,18 (dd, 1H), 9,30 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 393,0
142		¹ H NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm 3,34 - 3,40 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,58 (d, 2H), 4,81 (s, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,68 (d, 1H), 9,32 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 393,0
143		δ ppm 1,34 (t, J=7,18 hz, 3H) 3,29 - 3,38 (m, 2H) 4,17 (q, J=7,15 hz, 2H) 4,60 (t, J=8,72 hz, 2H) 4,76 (s, 2H) 6,40 - 6,50 (m, 1H) 6,75 (dd, J=8,63, 3,80 Hz, 1H) 7,00 (t, J=9,44 Hz, 1H) 7,55 - 7,62 (m, 1H) 7,72 (s, 1H) 9,44 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 379,9
144		δ ppm 1,31-1,39 (m, 6H), 3,39 (m, 2H), 4,40 - 4,49 (m, 1H), 4,56 (t, J=8,8Hz, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,36 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,73 (dd, J=8,7, 3,9 Hz, 1H), 6,93-7,01 (m, 1H), 7,57 (d, J=1,5 hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 9,48 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 394,0

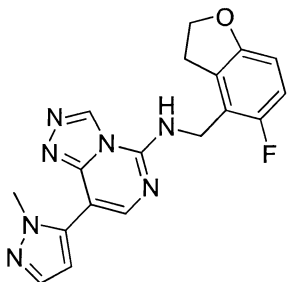
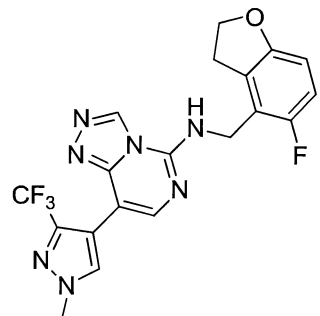
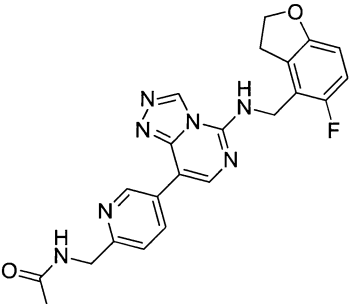
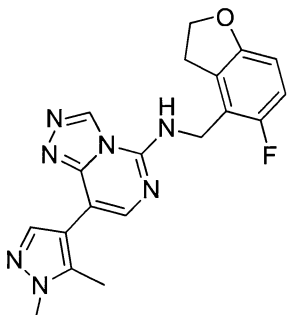
145		δ ppm 3,31 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,55 (t, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,71 (q, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,77 (t, 2H), 8,21 (t, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 393,2$
146		^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 3,38 (t, 2H), 4,58 (td, 2H), 4,82 (s, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,81 - 6,89 (m, 1H), 7,45 - 7,49 (m, 2H), 7,55 (ddd, 2H), 7,61 - 7,66 (m, 2H), 7,91 - 7,95 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 9,33 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ : [M+H]^+ = 429,9$
147		δ ppm 3,25 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,54 (t, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,46 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 366,1$
148		δ ppm 1,50 (d, 6H), 3,30 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,71 (s, 3H), 6,72 (dd, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,48 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 462,0$

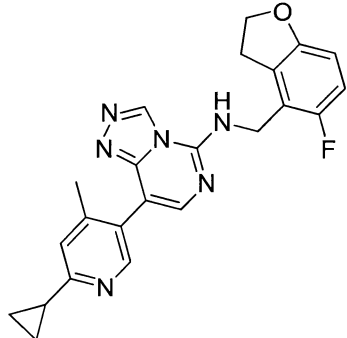
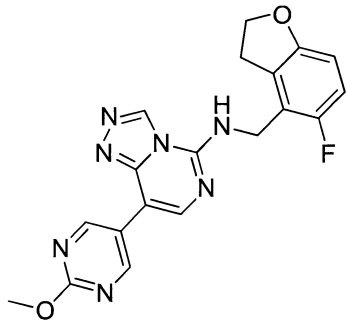
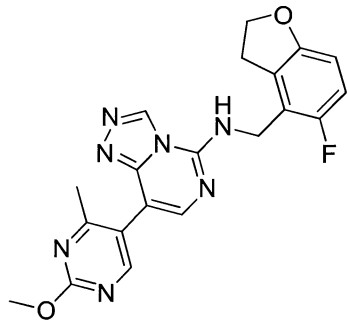
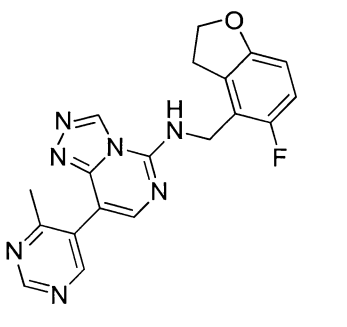
149		δ ppm 1,00 -1,09 (m, 4H), 3,23 (t, 2H), 3,81 (dd, 1H), 4,54 (t, 2H), 4,68 (d, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,47 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 374,2$
150		δ ppm 0,97 -1,09 (m, 4H), 3,30 (t, 2H), 3,79 - 3,83 (m, 1H), 4,54 (t, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,95 (t, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,46 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 392,2$
151		δ ppm 1,39 (d, 6H), 2,08 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 3,36 (t, 2H), 4,48 - 4,58 (m, 3H), 4,70 (d, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,99 (t, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,54 (t, 1H), 9,44 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 422,2$
152		δ ppm 3,25 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,56 (t, 2H), 4,72 (d, 2H), 6,51 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,98 (d, 1H), 9,50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 348,2$

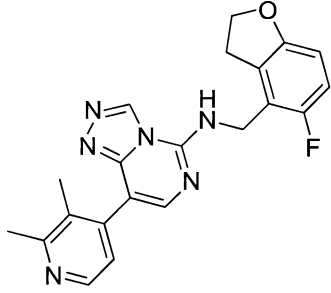
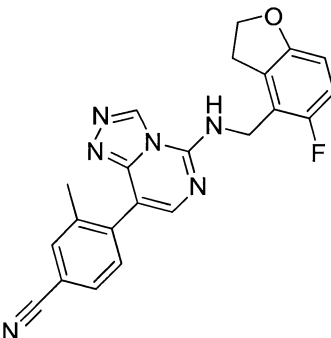
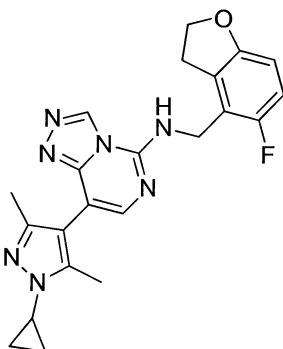
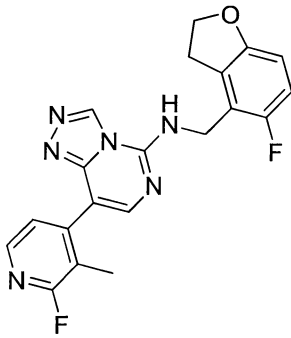
153		δ ppm 1,39 (d, 6H), 2,08 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 4,46 - 4,57 (m, 3H), 4,69 (s, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,45 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 404,2$
154		δ ppm 3,25 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,74 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 7,02 - 7,16 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,77 (dd, 1H), 9,05 (t, 1H), 9,41 (d, 1H), 9,54 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 395,1$
155		^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ ppm 2,35 (s, 3H), 3,36 - 3,42 (m, 2H), 3,94 (s, 4H), 4,57 (d, 2H), 4,81 (s, 2H), 6,62 - 6,67 (m, 1H), 6,68 - 6,74 (m, 1H), 6,87 (t, 1H), 7,62 (d, 2H), 9,31 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 407,0$
156		^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ ppm 2,25 (s, 3H), 3,36 - 3,41 (m, 2H), 4,58 (t, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,52 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,83 - 6,89 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 9,29 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 392,0$

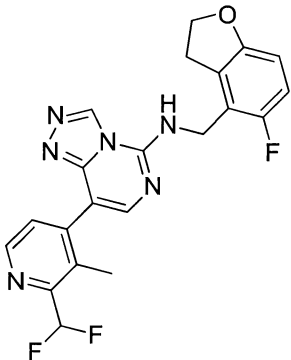
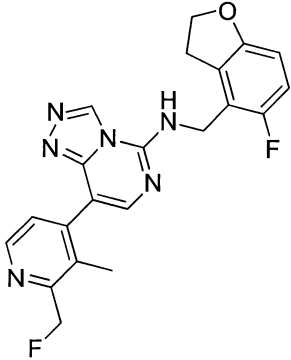
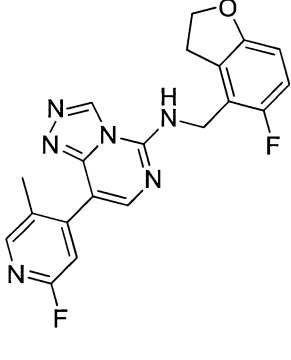
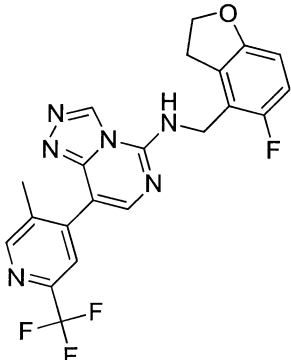
161		δ ppm 3,30 - 3,33 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,57 (t, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,92 - 6,99 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,48 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 411,2$
162		δ ppm 3,28 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,73 (m, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 397,1$
163		δ ppm 2,25 (s, 3H), 3,34 (d, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,49 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 377,1$
164		^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 2,42 (d, 3H), 3,44 (t, 2H), 4,62 (t, 2H), 4,85 (s, 3H), 6,63 - 6,74 (m, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,94 (t, 1H), 9,36 (d, 1H), LC-MS: $[M+H]^+ = 395,0$

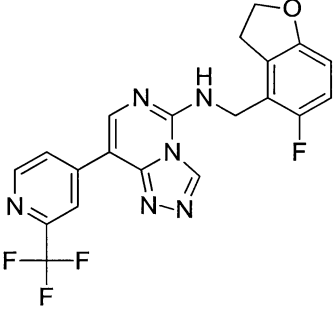
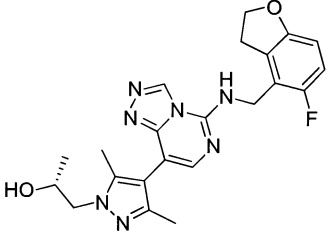
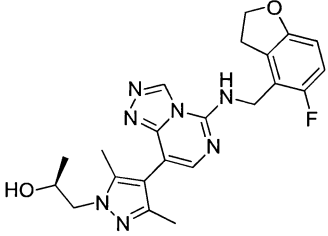
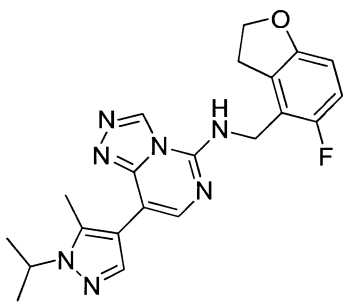
165		^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ ppm 2,25 (s, 3H), 3,43 (t, 2H), 4,63 (d, 2H), 4,84 (s, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,64 (s, 1H), 9,34 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 394,0$
166		^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ ppm 3,42 (t, 2H), 4,62 (td, 2H), 4,87 (d, 3H), 6,66 - 6,72 (m, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,36 (d, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 431,1$
167		δ ppm 2,35 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,31 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 8,70 (s, 1H), 9,47 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 391,1$
168		δ ppm 3,37 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,72-7,06 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,78 (d, 2H), 8,83 (d, 2H), 9,49 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 413,2$

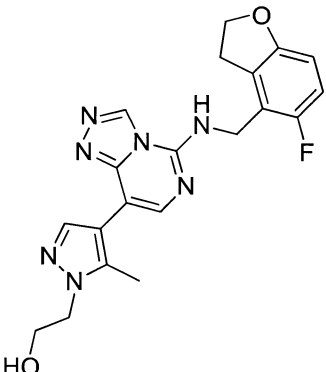
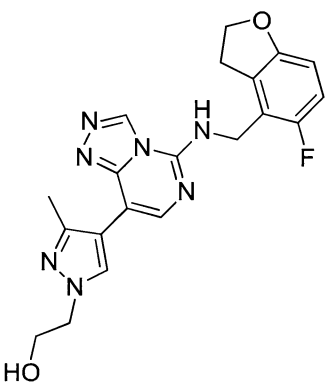
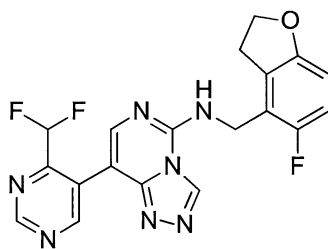
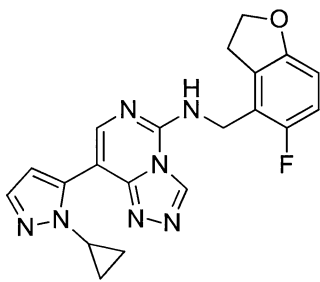
169		δ ppm 3,32 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,56 (t, 2H), 4,73 (d, 2H), 6,52 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 9,49 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 366,2$
170		δ ppm 3,30 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,55 (t, 2H), 4,71 (d, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 9,48 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 434,1$
171		δ ppm 1,93 (s, 3H), 3,32 (t, 2H), 4,42 (d, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,72 (dd, 2H), 6,97 (t, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,55 (d, 2H), 8,87 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,52 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 434,3$
172		δ ppm 2,37 (s, 3H), 3,29 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,56 (t, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,45 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 380,2$

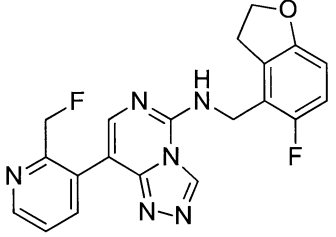
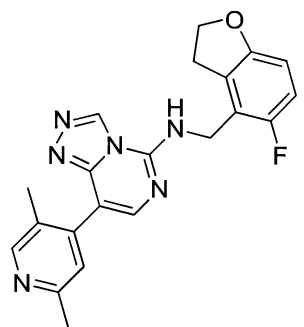
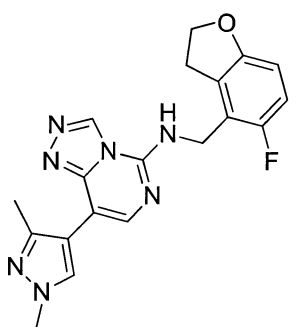
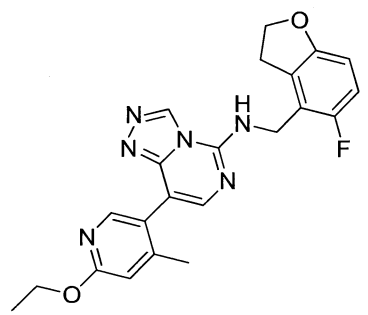
173		δ ppm 0,93 – 1,03 (m, 4H), 2,09 – 2,13 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 3,33 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,71 (d, 2H), 6,72 (q, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,709 (t, 1H), 9,46 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 417,3$
174		δ ppm 3,31 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,55 (t, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,71 (q, 1H), 6,96 (t, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,30 (s, 2H), 9,51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 394,2$
175		δ ppm 2,36 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,56 (t, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,43 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 408,2$
176		δ ppm 2,45 (s, 3H), 3,26 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 378,2$

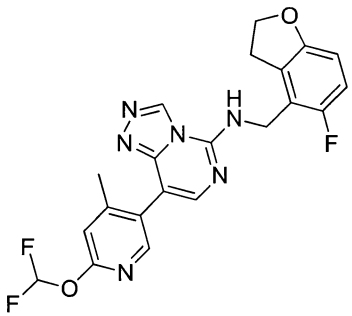
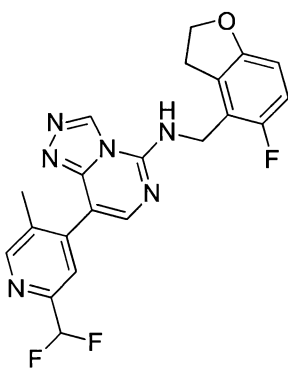
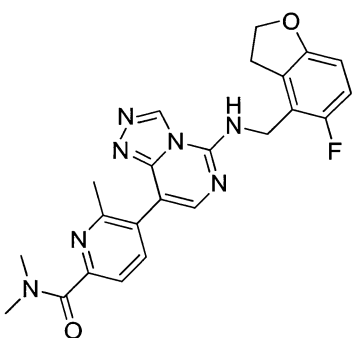
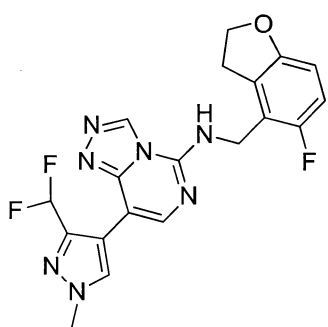
177		δ ppm 2,14 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 3,30 (t, 2H), 4,54 (t, 2H), 4,69 (s, 2H), 6,68 (q, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,31(s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 391,2$
178		δ ppm 2,34 (s, 3H), 3,43 (d, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,85 (d, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 9,38 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 401,0$
179		δ ppm 0,97 - 1,04 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,48 - 3,51 (m, 3H), 4,55 (t, 2H), 4,68 (d, 2H), 6,72 (t, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,47 (s, 1H), 8,54 (t, 1H), 9,42 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 420,3$
180		δ ppm 2,17 (s, 3H), 3,33 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 4,73 (d, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 395,1$

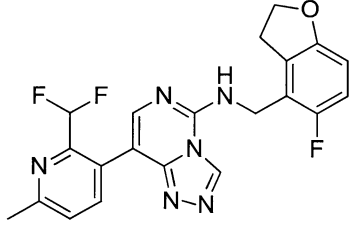
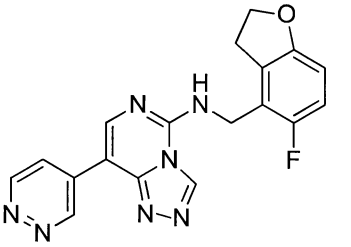
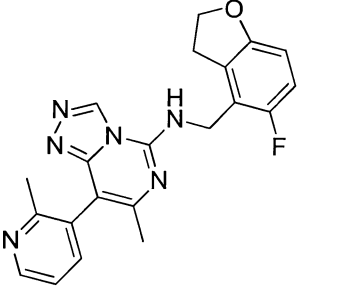
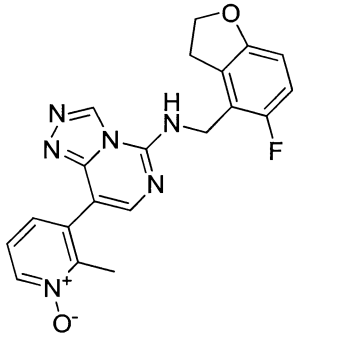
181		^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ ppm 2,43 (t, 3H), 3,46 (s, 2H), 4,63 (d, 2H), 4,87 – 4,89 (m, 3H), 6,71 (dd, 1H), 6,83 – 7,00 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,39 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 427,0$
182		^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ ppm 2,36 (d, 3H), 3,46 (t, 2H), 4,64 (t, 2H), 4,88 (d, 2H), 5,61 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,86 – 6,97 (m, 1H), 7,48 – 7,55 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,39 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 409,0$
183		δ ppm 2,23 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 395,2$
184		δ ppm 2,37 (s, 3H), 3,33 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,74 (d, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,94 (t, 1H), 9,51 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 445,1$

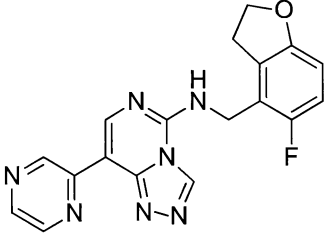
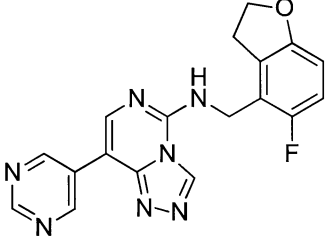
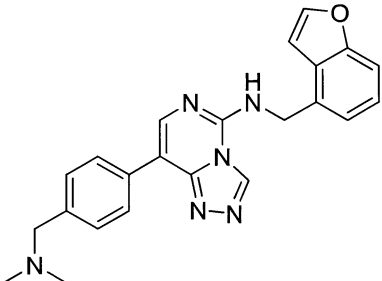
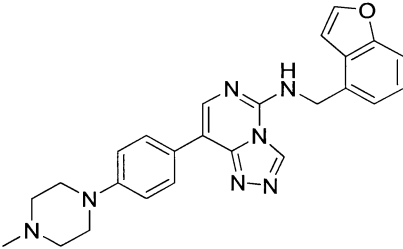
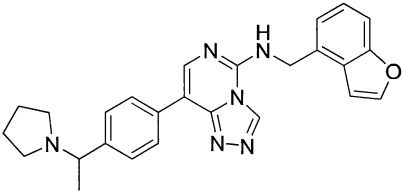
185		δ ppm 3,35 (d, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,77 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,96 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,54 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 431,1$
186		δ ppm 1,10 (d, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 3,24 (m, 2H), 3,87 - 3,92 (m, 2H), 3,96 - 4,00 (m, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,91 (d, 1H), 6,72 (q, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,47 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,42 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 438,2$
187		δ ppm 1,10 (d, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,89 - 3,93 (m, 2H), 3,96 - 4,00 (m, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,69 (d, 2H), 4,91 (d, 1H), 6,71 (q, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,47 (s, 1H), 8,53 (t, 1H), 9,43 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 438,2$
188		δ ppm 1,41 (d, 6H), 2,36 (s, 3H), 3,30 (t, 2H), 4,54 (t, 2H), 4,59 - 4,63 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 6,71 (q, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,58 (t, 1H), 9,46 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 408,3$

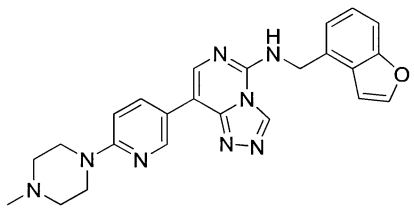
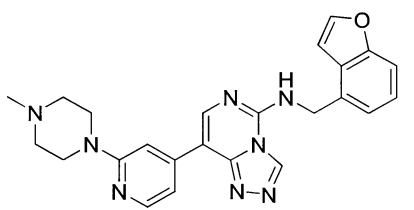
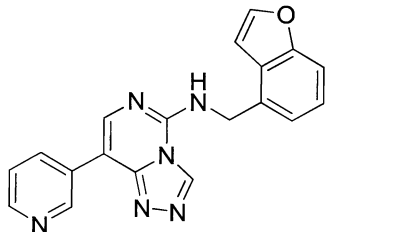
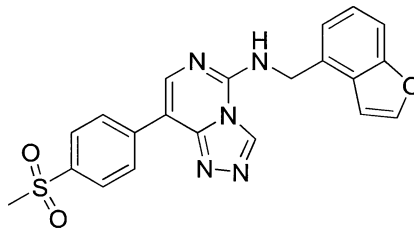
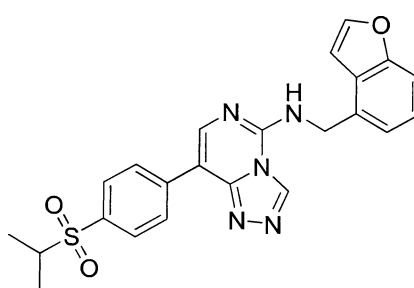
189		δ ppm 2,38 (s, 3H), 2,53 (s, 1H), 3,31 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 4,70 (d, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,46 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 410,2$
190		δ ppm 2,36 (s, 3H), 3,30 (t, 3H), 3,75 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,70 (d, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,46 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 410,2$
191		δ ppm 3,37 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,90 - 7,21 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 414,1$
192		δ ppm 0,84 - 0,86 (m, 2H), 0,95 - 0,97 (m, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,77 - 3,80 (m, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,73 (d, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,71 (q, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,83 (t, 1H), 9,49 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 392,2$

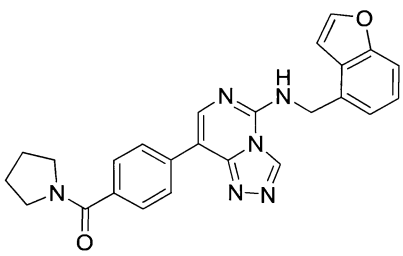
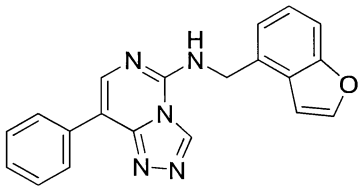
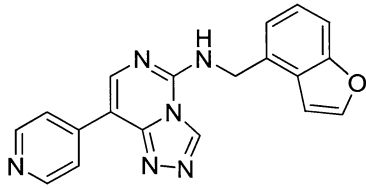
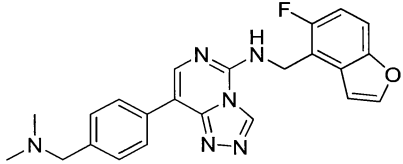
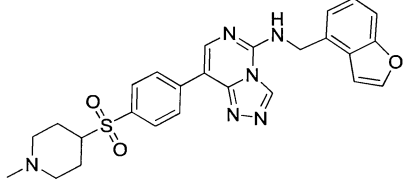
193		$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 3,32 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 5,44 (d, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,55 – 7,57 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,48 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 395,1$
194		$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,18 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,35 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 391,2$
195		$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,35 (s, 3H), 3,30 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,55 (t, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,46 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 380,2$
196		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,34 (t, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,34 (t, 2H), 4,34 (dd, 2H), 4,57 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,46 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 421,3$

197		¹ HNMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,27 (s, 3H), 3,36 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,73 (d, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,61 - 7,90 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,77 (t, 1H), 9,48 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 443,1
198		¹ H-NMR(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,33 (s, 3H), 3,38 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,87 - 7,09 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 427,4
199		¹ H-NMR(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,44 (s, 3H), 3,03 (d, 6H), 3,35 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,49 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 448,2
200		δ ppm 3,34 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,55 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,71 (q, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,90 (s, 0,25H), 6,95 (t, 1H), 7,01 (s, 0,5H), 7,12 (s, 0,25H), 7,83 (s, 1H), 9,51 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 416,1

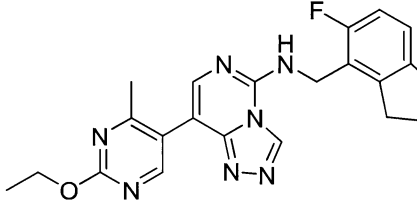
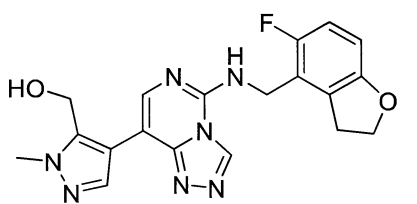
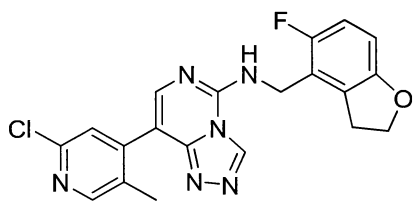
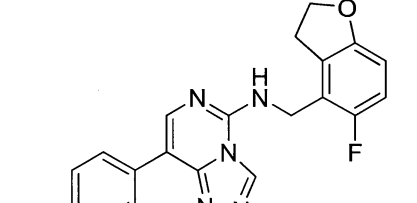
201		$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,61 (s, 3H), 3,34 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,71 – 6,99 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,48 (s, 1H). LC- MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 427,2$
202		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,27 (t, 2H), 3,43 (d, 2H), 4,51 (t, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,89 (t, 1H), 8,35 – 8,52 (m, 2H), 9,01 (s, 1H), 9,97 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ =$ 363,9
203		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,08 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 4,58 (t, 2H), 4,63 – 4,73 (m, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,91 – 7,02 (m, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,38 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 390,9$
204		$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,25 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,36 – 7,38 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 8,36 (dd, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,48 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 393,1$

205		^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,28 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,78 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,97 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,71 (t, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,93 (d, 1H); LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 364,1$
206		δ ppm 3,29 (br, s, 2H), 4,54 (t, $J=8,72$ hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,70 (dd, $J=3,86, 8,63$ hz, 1H), 6,95 (t, $J=9,44$ Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,53 (s, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 363,9$
208		^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 2,28 (s, 6H), 3,54 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,31 (dt, 2H), 7,45 (t, 3H), 7,78 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,95 (s, 1H), 9,30 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 398,9$
209		δ ppm 2,29 (s, 3H), 2,46(t, 4H), 3,19 (t, 4H), 5,00 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 7,16 (dd, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,91 (m, 4H), 8,82 (m, 1H), 9,47 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 440,2$
210		δ ppm 1,34(d, 3H), 1,69(s, 4H), 2,34(q, 2H), 3,25(q, 3H), 5,04(d, 2H), 7,18(m, 1H), 7,34(m, 5H), 8,02(m, 4H), 8,96(t, 1H), 9,50(s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 439,3$

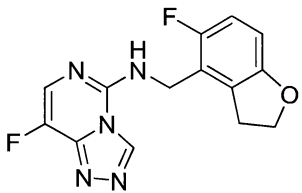
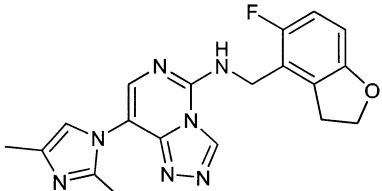
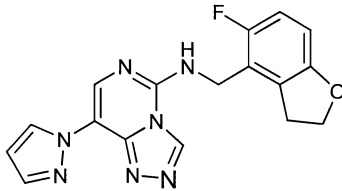
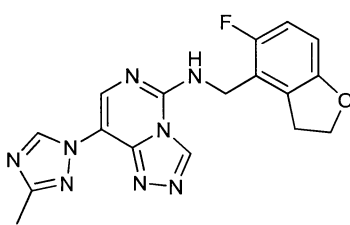
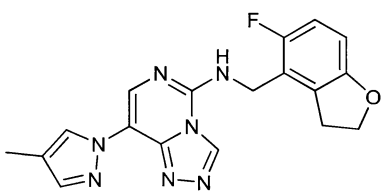
211		δ ppm 2,23(s, 3H), 2,41(d, 4H), 3,54(t, 4H), 5,02(d, 2H), 6,95(d, 1H), 7,30(m, 3H), 7,53(d, 1H), 7,95(s, 2H), 8,24(q, 1H), 8,83(m, 2H), 9,49(s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 441,2$
212		δ ppm 2,23 (s, 3H), 2,43 (s, 4H), 3,53 (s, 4H), 5,04 (d, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,15 (t, 1H), 9,50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 441,2$
213		δ ppm 5,04 (s, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,49 (m, 2H), 9,08 (s, 1H), 9,28 (dd, 1H), 9,52 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 343,2$
214		δ ppm 3,26 (s, 3H), 5,06 (s, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 8,01 (m, 3H), 8,25 (s, 1H), 8,45 (d, 2H), 9,54 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 420,1$
215		δ ppm 1,18 (d, 6H), 3,45 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,45 (d, 2H), 9,17 (s, 1H), 9,53 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 448,2$

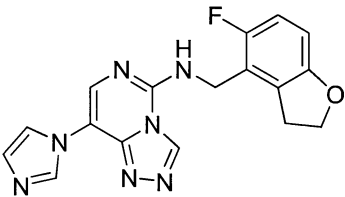
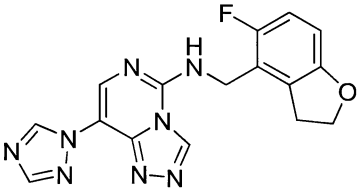
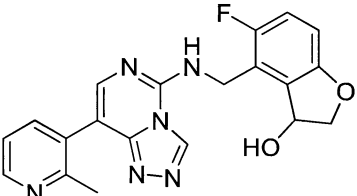
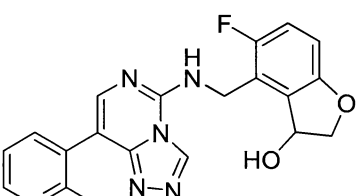
216		δ ppm 1,82 (m, 4H), 3,46 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 7,17 (dd, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 9,03 (s, 1H), 9,48 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 439,2$
217		δ ppm 5,04 (s, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,47 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 8,10 (m, 4H), 9,51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 342,1$
218		δ ppm 5,06 (s, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,23 (t, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,63 (t, 3H), 9,53(s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 343,1$
219		^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 2,32 (s, 6H), 3,58 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,06 - 7,18 (m, 2H), 7,40 - 7,54 (m, 3H), 7,84 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 8,01 (s, 1H), 9,32 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 417,2$
220		δ ppm 1,54 (q, 2H), 1,83(t, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,80 (d, 2H), 3,22 (t, 1H), 5,06 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,31(m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,45 (d, 2H), 9,15 (s, 1H), 9,55 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 503,2$

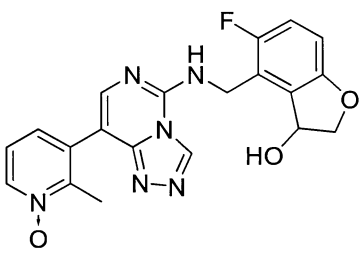
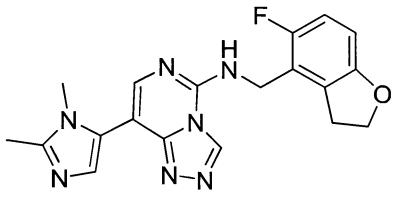
221		δ ppm 9,53 (s, 2H), 9,43 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,54 (t, 2H), 3,29 (t, 2H). LC-MS: $[M+H]^+ = 363,9$
222		^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,19 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,34 (d, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,72 (d, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,70 (t, 1H), 9,46 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 391,1$,
223		^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,23 (s, 6H) 2,38 (s, 3H) 2,50 (s, 7H) 3,33 - 3,37 (m, 2H) 3,50 - 3,57 (m, 2H) 4,51 - 4,61 (m, 2H) 4,67 - 4,78 (m, 2H) 6,69 - 6,76 (m, 1H) 6,92 - 7,00 (m, 1H) 7,29 - 7,37 (m, 1H) 7,61 - 7,68 (m, 1H) 7,69 - 7,75 (m, 1H) 8,65 - 8,74 (m, 1H) 9,42 - 9,51 (m, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 434,2$
224		δ ppm 1,27 (t, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,76 (q, 2H), 3,34 (d, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,94-7,00 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,47 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 405,2$
225		^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,72 - 0,85 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 3,34 (t, 2H), 4,35 (tt, 1H), 4,56 (t,

		2H), 4,72 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,47 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 434,1$
226		^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,34 (t, 2H), 4,40 (q, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,92 - 7,00 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,47 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 422,2$
227		^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,29 - 3,33 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,55 (dd, 4H), 4,71 (d, 2H), 5,59 (t, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,58 (t, 1H), 9,45 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 396,1$
228		δ ppm 2,24 (s, 3H), 4,56 (t, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,92 - 7,01 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 410,8$
229		^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,26 (t, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,77 (q, 2H), 3,34 (s, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 8,70 (s, 1H), 9,47 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 405,3$

230		^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,04 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,55 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,99 - 6,92 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,45 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 407,1$
231		^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,31 (s, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 1H), 7,35 - 7,31 (m, 1H), 7,92 (td, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,53 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 363,1$
232		δ ppm 2,38 (s, 3H), 3,32 (d, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,32 - 8,40 (m, 2H), 8,80 (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 9,46 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 376,9$
233		^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,19 (s, 3H), 3,31 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,93 - 6,98 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,52 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 366,1$
234		δ ppm 3,25 - 3,34 (m, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,62 (d, 2H), 4,74 (s, 2H), 5,48 (t, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,51 (dd,

		1H), 8,81 (s, 1H), 9,19 (dd, 1H), 9,51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 392,9$
235		^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 3,38 (d, 2H), 4,59 (t, 2H), 4,75 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,80 - 6,93 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 9,33 (d, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 303,9$
236		^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,10 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,94 - 6,99 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 379,9$
237		^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,30 (d, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,56 - 6,60 (m, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,92 - 6,99 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 9,54 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 352,1$
238		^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,39 (s, 3H), 3,31 (d, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,97 (t, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,56 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 367,1$
239		^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,14 (s, 3H), 3,30 (d, 2H), 4,54 (t, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,93 - 6,99 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,13

		(s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,54 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 366,1$
240		^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,31 (d, 2H), 4,54 (d, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,53 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 352,1$
241		^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,32 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,73 (d, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,97 (t, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,57 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 353,1$
242		^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 2,48 (s, 3H), 4,49 - 4,40 (m, 1H), 4,61 - 4,52 (m, 2H), 5,07 (d, 2H), 5,72 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 7,12 - 6,98 (m, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,34 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 392,9$
243		^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 4,46 (dd, 1H) 4,59 (dd, 1H) 4,65 (s, 2H) 4,86 (br s., 1H) 5,07 (d, 2H) 5,72 (d, 1H) 6,81 (dd, 1H) 7,06 (t, 1H) 7,49 (dd, 1H) 7,75 (s, 1H) 7,89 - 7,96 (m, 1H) 8,64 (d, 1H) 9,34 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 408,8$

244		^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 2,41 - 2,50 (m, 3H) 4,46 (dd, 1H) 4,59 (dd, 1H) 4,87 (br s, 1H) 5,08 (d, 1H) 5,68 - 5,76 (m, 1H) 6,81 (dd, 1H) 7,06 (t, 1H) 7,50 (t, 1H) 7,64 (d, 1H) 7,75 (s, 1H) 8,46 (d, 1H) 9,34 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 408,8$
245		^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,25 (s, 3H), 3,31 (t, 2H), 3,43 (s, 3H), 4,45 (t, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,53 (dd, 1H), 6,78 - 6,66 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 9,11 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 379,9$

VI. Dược lý và lợi ích

Là thành phần chính của phức PRC2, EED không có hoạt tính enzym nội tại. Tuy nhiên, nó rất quan trọng để PRC2 có chức năng thích hợp. EED liên kết trực tiếp với H3K27me3 và sự kiện liên kết này xác định vị trí phức PRC2 với chất nền nhiễm sắc và kích hoạt dị lập thể hoạt tính metyltransferaza. Nhắm tới vị trí dị lập thể nằm trong tiểu đơn vị EED điều hòa của PRC2, có thể đề xuất góc mới và độc đáo thuận lợi cho, hoặc bổ sung cho, nhắm trực tiếp đến cơ chế cạnh tranh SAM của EZH2 hoặc PRC2. Do đó, nhắm đích EED là chiến lược rất thu hút đối với sự phát triển liệu pháp mới để điều trị nhiều dạng bệnh ung thư. Cụ thể là, nhu cầu tồn tại đối với các phân tử nhỏ ức chế hoạt tính của PRC2 thông qua nhắm đích EED. Hiện nay đã nhận thấy rằng các dẫn xuất triazolopyrimidin như được bộc lộ hiện tại là hữu ích để nhắm đích EED để điều trị các bệnh hoặc các rối loạn do trung gian EED hoặc PRC2, đặc biệt là bệnh ung thư.

Lợi ích của các hợp chất theo sáng chế có thể được chứng minh bằng cách sử dụng quy trình thử nghiệm bất kỳ trong số các quy trình sau đây. Hợp chất theo sáng

chế được đánh giá về khả năng ức chế hoạt tính PRC2 trong phức năm gồm EZH2, SUZ12, EED, Rbap48 và AEBP trong các thử nghiệm sinh hóa. Khả năng ức chế hoạt tính tế bào của PRC2 của hợp chất theo sáng chế được đánh giá bằng cách phân tích sự methyl hóa lysin 27 của histon H3 ở các dòng tế bào của người. Khả năng ức chế bệnh ung thư của hợp chất theo sáng chế bắt nguồn từ khả năng điều biến hoạt tính trong các dòng tế bào ung thư ở người chịu sự phụ thuộc cụ thể vào hoạt tính PRC2 để duy trì sự tăng trưởng ung thư.

Thử nghiệm liên kết cạnh tranh peptit EED-H3K27Me3 bằng AlphaScreen (α -screen)

Để đánh giá hiệu lực của hợp chất trong thử nghiệm liên kết cạnh tranh EED-H3K27Me3, pha loãng các hợp chất liên tiếp 3 lần trong DMSO để thu được tổng cộng mười hai nồng độ. Sau đó chuyển các hợp chất ở mỗi nồng độ (75nL mỗi hợp chất) bằng Mosquito vào các đĩa Perkin Elmer ProxiPlate 384 bổ sung 384 giếng. Thêm 8uL các dung dịch chứa protein EED (1-441)-His 30nM và peptit biotin-H3K27Me3 15nM (19-33) trong chất đệm (HEPES 25mM, độ pH = 8, Tween-20 0,02%, BSA 0,5%) vào các giếng và sau đó ủ với hợp chất trong 20 phút. Điều chế hỗn hợp các hạt phát hiện AlphaScreen ngay trước khi sử dụng bằng cách trộn các hạt nhận niken chelat và các hạt cho streptavidin theo tỉ lệ 1:1 (Perkin Elmer, sản phẩm số 6760619C/M/R) vào chất đệm đã mô tả ở trên. Sau đó thêm 4uL hỗn hợp hạt phát hiện vào đĩa này và ủ trong bóng tối ở rt trong 1 giờ. Nồng độ cuối của các hạt chất cho và nhận là 10u μ g/mL đối với mỗi loại. Đọc các đĩa trên EnVision (PerkinElmer) sử dụng cài đặt AlphaScreen được điều chỉnh để phát hiện tín hiệu tối ưu bằng bộ lọc 615nm, sau khi kích thích mẫu ở 680nm. Tín hiệu phát xạ ở 615nm được sử dụng để định lượng sự ức chế các hợp chất. Chuẩn hóa các tín hiệu AlphaScreen dựa trên việc đọc từ các đối chứng dương (đối chứng tín hiệu cực đại) và âm (đối chứng tín hiệu cực tiểu) để thu được phần trăm hoạt tính còn lại. Dữ liệu sau đó được điều chỉnh cho phù hợp với phương trình đáp ứng liều sử dụng chương trình Helios (Novartis) để nhận được giá trị IC50. Helios là phần mềm phân tích dữ liệu thử nghiệm nội bộ của Novartis bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả bởi Normolle, D. P., *Statistics in Medicine*, 12:2025-2042 (1993); Formenko, I. et al, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 82, 31-37 (2006); Sebaugh, J. L., *Pharmaceutical*

Statistics, 10:128-134 (2011); Kelly, C. et al., Biometrics, 46(4):1071-1085 (1990); và Kahm, M. et al., Journal of Statistical Software, 33(7): (2010) (grofit: Fitting Biological Growth Curves with R, các trang 1-21, có sẵn ở <http://www.jstatsoft.org/>).

Kiểm soát mỗi hợp chất để xác định liệu nó có va chạm các hạt AlphaScreen. Pha loãng các hợp chất như được mô tả trong mục nêu trên, và tiến hành thử nghiệm bằng cách thêm 12 μ L peptit biotin-miniPEG-His6 10nM trong chất đệm nêu trên và ủ trong 20 phút ở rt trước khi thêm các hạt vào mỗi 10 μ g/mL. Sau đó ủ các đĩa này trong 1 giờ ở rt trong bóng tối trước khi đọc trên EnVision.

Thử nghiệm EED LC-MS

Hợp chất đại diện theo sáng chế được pha loãng nối tiếp và riêng biệt 3 lần trong DMSO để thu được tổng cộng tám hoặc mười hai nồng độ. Sau đó, chuyển các hợp chất kiểm tra ở mỗi nồng độ (120nL mỗi nồng độ) bằng Mosquito vào các đĩa Perkin Elmer ProxiPlate 384 bổ sung 384 giếng. Thêm các dung dịch (6 μ L) của phức PRC2 kiểu đại 24nM (wtPRC2) và SAM 2 μ M trong chất đệm phản ứng (Tris 20mM, giá trị pH = 8,0, BSA 0,1%, Triton 0,01%, DTT 0,5mM) vào các giếng mà sau đó được ủ với hợp chất kiểm tra trong 20 phút. Thêm 6 μ L dung dịch chất nền peptit H3K27Me0 (histon H3[21-44]-biotin) 3 μ M trong chất đệm phản ứng để bắt đầu mỗi phản ứng. Các thành phần cuối trong dung dịch phản ứng bao gồm phức wtPRC2 12nM, SAM 1 μ M, và peptit H3K27me0 1,5 μ M với nồng độ của các hợp chất thay đổi. Chất đối chứng dương bao gồm enzym, SAM 1 μ M và chất nền 1,5 μ M khi không có mặt hợp chất kiểm tra, và chất đối chứng âm chỉ bao gồm SAM 1 μ M và chất nền 1,5 μ M. Ủ mỗi phản ứng ở rt trong 120 phút, sau đó ngừng lại bằng cách thêm 3 μ L cho mỗi dung dịch đã dừng (TFA 2,5% chứa d4-SAH 320nM). Ly tâm hỗn hợp phản ứng (Eppendorf centrifuge 5810, Rotor A-4-62) trong 2 phút ở tốc độ 2000 vòng/phút và đọc trên quang phổ kế ba tứ cực API 4000 với Turbulon Spray (hệ sinh học ứng dụng) kết hợp với Prominence UFLC (Shimadzu). Mức độ sản xuất SAH sau đó được chuẩn hóa dựa trên các giá trị đến từ các chất đối chứng dương và âm để thu được phần trăm hoạt tính enzym. Sau đó dữ liệu được điều chỉnh để phù hợp với phương trình đáp ứng liều sử dụng chương trình Helios để nhận được các giá trị IC₅₀ của các hợp chất kiểm tra.

Thử nghiệm ELISA (metyl hóa H3K27)

Các hợp chất đại diện theo sáng chế thường được pha loãng nối tiếp và riêng biệt 3 lần trong DMSO để thu được tổng cộng là tám hoặc mười hai nồng độ. Sau đó, thêm các hợp chất này vào tế bào G401 được nuôi cấy trong đĩa 384 giếng ở tỉ lệ pha loãng 1:500 để thu được nồng độ cao nhất là 20 μ M. Các tế bào được nuôi cấy thêm trong 48 giờ trước khi thực hiện quy trình ELISA.

Chiết histon: Các tế bào, trong đĩa 384 giếng, được rửa bằng chất đệm PBS (10 x PBS) (80g NaCl (Sigma, S3014), 2g KCl (Sigma, 60128), 14,4g Na₂HPO₄ (Sigma, S5136), 2,4g KH₂PO₄ (Sigma, P9791) trên 1L nước, độ pH đến 7,4) và được phân giải bằng cách thêm chất đệm phân giải (HCl 0,4N; 45 μ L/giếng). Khuấy nhẹ đĩa này ở 4°C trong 30 phút. Trung hòa sản phẩm phân giải tế bào bằng chất đệm trung hòa (natri phosphat hai bazơ 0,5M, pH = 12,5, DTT 1mM; 36 μ L/giếng). Khuấy trộn đĩa này để đảm bảo các sản phẩm phân giải được trộn đều trước khi tiến hành quy trình ELISA.

Quy trình ELISA: Chuyển các sản phẩm phân giải tế bào vào các giếng của đĩa 384 giếng và điều chỉnh thể tích cuối cùng đến 50 μ L cho mỗi giếng bằng PBS. Bịt kín đĩa này, ly tâm ở tốc độ 2.000 vòng/phút trong 2 phút và ủ ở 4°C trong khoảng 16 giờ. Rửa đĩa này bằng chất đệm TBST (1 x TBS (10x TBS: 24,2g Tris (Sigma, T6066), 80g NaCl (Sigma, S3014) trên 1L nước và điều chỉnh độ pH tới 7,6 bằng HCl) chứa Tween-20 0,1%). Thêm chất đệm hãm (TBST, BSA 5%; 50 μ L/giếng) và ủ đĩa trong 1 giờ ở rt. Loại bỏ chất đệm hãm và thêm kháng thể sơ cấp (30 μ L/giếng). Thực hiện những pha loãng sau với chất đệm hãm: đối với kháng thể kháng H3K27me3 (Cell Signaling Technology, #9733), pha loãng ở tỉ lệ 1:1000; đối với kháng thể kháng H3K27me2 (Cell Signaling Technology, #9288), pha loãng ở tỉ lệ 1:100; đối với kháng thể kháng H3 (Abcam, Cat#24834), pha loãng ở tỉ lệ 1:1000. Ủ kháng thể sơ cấp này trong đĩa ở rt trong 1 giờ. Rửa các giếng bằng TBST và ủ với kháng thể thứ cấp trong 1 giờ ở rt. Đối với các kháng thể thứ cấp, tiến hành những pha loãng sau với chất đệm hãm: kháng thể kháng thỏ (Jackson ImmunoResearch, #111-035-003), pha loãng ở tỉ lệ 1:2000; và kháng thể kháng chuột (Cell Signaling Technology, #7076), pha loãng ở tỉ lệ 1:1000. Sau 1 giờ ủ ở rt, rửa các giếng bằng TBST. Thêm cơ chất ECL (Pierce, #34080) ở mức 30 μ L/giếng và ly tâm các đĩa ở tốc độ 2.000 vòng/phút trong 2 phút. Đọc tín hiệu bằng cách sử dụng máy đọc PerkinElmer Envision. Các kết

quả đọc quá trình methyl hóa H3K27 được chuẩn hóa bằng cách sử dụng tín hiệu H3 và sau đó phần trăm ức chế được tính toán so với các mẫu được xử lý với DMSO. Sau đó điều chỉnh dữ liệu cho phù hợp với đường cong đáp ứng liều sử dụng chương trình Helios để thu được các giá trị IC_{50} của hợp chất thử nghiệm.

Phân tích Westen Blot

Các hợp chất đại diện theo sáng chế được phân tích khả năng ức chế chọn lọc PRC2. Tiến hành phân tích Westen blot sử dụng các kỹ thuật sinh học phân tử tiêu chuẩn. Phân giải tế bào trong chất đệm phân giải SDS (Millipore, Cat#20-163) và đo nồng độ protein bằng thử nghiệm protein BCA (Pierce, Cat# PI-23221). Các kháng thể để phân tích western blot: kháng thể kháng EZH2 (#3147), kháng H3 (#9715), kháng H3K4me1 (#9723), kháng H3K4me2 (#9725), kháng H3K4me3 (#9727), kháng H3K9me2 (#9753), kháng H3K36me2 (#9758), kháng H3K27me2 (#9755), và kháng H3K27me3 (#9756) được mua từ Cell Signaling Technology (Danvers, MA, USA). Kháng thể kháng H3K9me1 (#07-395), kháng H3K27me1 (#07-448), và kháng H3K36me1 (#07-548) được mua từ Millipore (Billerica, MA, USA). Kháng thể kháng H3K36me3 (ab9050-100) được mua từ Abcam (Cambridge, UK). Kháng thể kháng H3K9me3 (#39161) được mua từ Active Motif (Carlsbad, CA, USA).

Hợp chất theo sáng chế ức chế đặc hiệu sự methyl hóa chất nền H3K27 của PRC2. Điều này có thể được chứng minh bởi khả năng ức chế H3K27me2 và H3K27me3 trong một số dòng tế bào ung thư ở người, các ví dụ bao gồm các tế bào rhabdoid (G401) và các tế bào u lympho (WSU-DLCL2, KARPAS422, SU-DHL4). Sự chọn lọc được đặc trưng dựa vào một số dấu hiệu methyl hóa khác, ví dụ: H3K4me2; H3K9me2; H3K36me3; và H3K79me3.

Phân tích sự tăng sinh tế bào

Nuôi cấy tế bào lympho bào B KARPAS422 sử dụng các điều kiện nuôi cấy tế bào tiêu chuẩn trong RPMI-1640 (Invitrogen, cat #11875) được bổ sung FBS 15% (Invitrogen, cat #10099-141) trong máy ủ đã được làm ấm ở 37°C, CO₂ 5%. Để đánh giá hiệu quả ức chế PRC2 lên sự tăng sinh tế bào, kết hạt các tế bào tăng trưởng theo

hàm mũ ở mật độ là 1×10^5 tế bào/mL trong đĩa 12 giếng (Corning, cat #CLS3513). Sau khi kết hạt tế bào, thêm hợp chất theo sáng chế vào môi trường tế bào (ở nồng độ thay đổi từ 0 đến 100 μ M, 3x chuỗi pha loãng). Xác định số tế bào có thể sống sót mỗi 3–4 ngày trong thời gian lên tới 14 ngày sử dụng Vi-CELL (Beckman Coulter). Vào những ngày đếm tế bào, môi trường tăng trưởng tế bào và hợp chất được bổ sung và các tế bào phân chia trở lại mật độ là 1×10^5 tế bào/mL. Tổng số tế bào được biểu hiện là các tế bào có thể sống sót được điều chỉnh bằng cách phân chia/mL. Đường cong đáp ứng liều và giá trị IC₅₀ được tạo ra bằng cách sử dụng Prism.

Phân tích đặc tính dược động học

Đặc tính dược động học của các hợp chất như được bộc lộ hiện tại có thể được xác định bằng cách sử dụng quy trình được mô tả dưới đây.

Pha loãng hợp chất đại diện theo sáng chế trong dung dịch đệm PEG300 10%, Solutol HS 15 10% và Axetat 80% có pH = 4,65 để thu được nồng độ cuối là 0,2mg/mL dùng để tiêm tĩnh mạch (IV) và dùng đường miệng (PO).

Để nghiên cứu dược động học ở chuột cống, sử dụng tổng cộng ba chuột cống được Sprague Dawley cho mỗi nghiên cứu dược động học IV và PO, tương ứng. Dung dịch chế phẩm được dùng lần lượt thông qua tiêm IV nhanh một lần ở mức 1mg/kg và đưa ống thông qua đường miệng một lần (PO) ở mức 2mg/kg. Các mẫu máu (xấp xỉ 150 μ L) được thu thập thông qua ống thông ở cổ ở những thời điểm thích hợp.

Đối với nghiên cứu dược động học ở chuột, sử dụng tổng cộng mười hai chuột được ICR cho mỗi nghiên cứu IV và PO, tương ứng. Dung dịch chế phẩm được dùng lần lượt thông qua tiêm IV nhanh một lần ở mức 1mg/kg và đưa ống thông qua đường miệng một lần (PO) ở mức 2mg/kg. Các mẫu máu (xấp xỉ 150 μ L) được thu thập thông qua việc chích sau hốc mắt (~150 μ L/chuột) sau khi được gây mê bằng isofluran hoặc thông qua việc chích ở tim (thu thập ở giai đoạn cuối cùng) ở những thời điểm thích hợp (n=3).

Các mẫu được thu thập vào các ống chứa K3-EDTA và bảo quản trên đá lạnh cho tới khi được ly tâm. Ly tâm những mẫu máu này ở tốc độ xấp xỉ 8000 vòng/phút trong 6 phút ở 2-8°C và phân tách huyết tương tạo thành và bảo quản đông lạnh ở

nhệt độ xấp xỉ -80°C . Sau khi thêm chất nội chuẩn, định lượng mẫu huyết tương bằng LC-MS/MS sử dụng đường cong hiệu chuẩn. Các thông số được động học bao gồm vùng nằm dưới đường cong nồng độ (AUC), thời gian lưu trú trung bình (MRT), hệ số thanh lọc huyết tương (Cl), thể tích phân phối ở trạng thái ổn định (V_{dss}), thời gian bán hủy đào thải ($t_{1/2}$), nồng độ cực đại (C_{max}), thời gian đạt nồng độ cực đại (T_{max}) và sinh khả dụng đường miệng (F %) được tính bằng cách sử dụng các phương trình sau:

$$AUC = \int_0^{\infty} C \, dt$$

$$MRT = \frac{\int_0^{\infty} tC \, dt}{\int_0^{\infty} C \, dt} = \frac{AUMC}{AUC}$$

t là thời gian và C là nồng độ huyết tương ở thời gian (t);

$Dose_{iv}$ là liều dùng để tiêm tĩnh mạch; và $Dose_{oral}$ là liều để dùng theo đường miệng.

$$Cl = Dose_{iv} / AUC$$

$$t_{1/2} = 0,693 \times MRT$$

$$V_{dss} = Cl \times MRT$$

$$F \% = (Dose_{iv} \times AUC_{oral}) / (Dose_{oral} \times AUC_{iv}) \times 100\%$$

Quy trình đối với thử nghiệm độ hòa tan cân bằng thông lượng cao

Hợp chất theo sáng chế đầu tiên được hòa tan ở nồng độ 10mM trong DMSO sạch. Sau đó, chuyển mỗi 20 μL dung dịch gốc DMSO vào 6 giếng trên đĩa 96 giếng. Làm khô dung môi DMSO bằng máy làm bay hơi dung môi GeneVac ở 30°C , 1mbar chân không trong 1 giờ. Sau khi thêm 200 μL dung dịch đệm (pH = 6,8, hoặc FaSSIF), bịt kín đĩa này và lắc ở tốc độ 160 vòng/phút trong 24 giờ ở rt. Ly tâm đĩa này ở tốc độ 3750 vòng/phút trong 20 phút, trộn 5 μL dịch nổi bề mặt với 495 μL MeOH/ H_2O (1:1). Điều chế các dung dịch gốc nồng độ 0,01 μM , 0,1 μM , 1 μM , 10 μM bằng một chuỗi pha loãng để cho đường cong hiệu chuẩn. Định lượng các chất dịch nổi bề mặt bằng

HPLC hoặc LC/MS sử dụng đường cong hiệu chuẩn. Xác định độ hòa tan cân bằng thông lượng cao dựa trên nồng độ của chất dịch nổi bề mặt.

Nghiên cứu hiệu quả trong mô hình mô ghép khác loài ở chuột

Tất cả các thí nghiệm đã thực hiện được tiến hành ở chuột Nude-nu cái thiếu tuyến ức tại cơ sở được chứng nhận AAALAC. Giữ những con vật này trong các điều kiện SPF trong các lồng thông gió riêng lẻ ở nhiệt độ và độ ẩm cố định (nghĩa là, 20-26°C; 40-70%) với ít hơn hoặc bằng 5 con trong mỗi lồng. Những con vật này được tự do tiếp cận với thức ăn hạt được khử trùng bằng cách chiếu xạ và nước uống vô trùng. Tất cả các quy trình và quy trình đều được phê duyệt bởi ủy ban Institutional Animal Care and Use and interal.

Nuôi cấy các tế bào lympho bào B ở người Karpas 422 trong môi trường RPMI-1640 (Gibco; 11875-093) được bổ sung FBS 15% (Gibco; 10099-141) và Pen Strep 1% (Gibco; 15140-122) ở 37°C trong khí quyển chứa CO₂ 5% trong không khí. Duy trì các tế bào trong môi trường nuôi cấy huyền phù ở các nồng độ nằm trong khoảng 0,5 - 2 x 10⁶ tế bào/ml. Phân chia các tế bào ở tỉ lệ 1:3 mỗi 2-4 ngày. Để xây dựng mô hình khối u ghép khác loài, các tế bào được thu lại, tạo huyền phù trong PBS, trộn với Matrigel (BD Bioscience) ở tỉ lệ thể tích 1:1 ở nồng độ 1x10⁸ tế bào/mL và sau đó tiêm dưới da vào sườn phải của chuột trụi lông balb/c (Vital River) ở nồng độ 5x10⁶ tế bào/động vật.

Hợp chất được tạo thành ở dạng huyền phù trong methyl xenluloza 0,5% (MC) và Tween 80 0,5% trong chất đệm có nồng độ 50mM pH = 6,8 (được điều chế nội bộ theo USP) và được dùng theo đường miệng bằng ống thông ở những liều cụ thể.

Sự điều trị được bắt đầu khi thể tích khối u trung bình đạt 100-300mm³. Sự tăng trưởng khối u và trọng lượng cơ thể được theo dõi ở những khoảng thời gian đều đặn. Hai thông số lớn nhất, chiều rộng (W) và chiều dài (L), của những khối u ghép khác loài được đo thủ công bằng thước kẹp và thể tích khối u được ước tính sử dụng công thức: 0,5 x L x W².

Khi thích hợp, các kết quả được trình bày là giá trị trung bình ± SEM. Phân tích đồ thị và thống kê được tiến hành sử dụng GraphPad Prism 5.00 (phần mềm

GraphPad). Dữ liệu thay đổi trọng lượng khối u và cơ thể được phân tích theo thống kê. Nếu các phương sai trong dữ liệu được phân bố bình thường (kiểm định Bartlett đối với các phương sai bằng nhau), dữ liệu này được phân tích sử dụng kiểm định ANOVA một chiều với *post hoc* Dunnett để so sánh nhóm điều trị với nhóm đối chứng. Kiểm định *post hoc* Tukey được sử dụng để so sánh giữa các nhóm. Nếu không, kiểm định hạng Kruskal-Wallis với *post hoc* Dunn's được sử dụng.

Như là một phép đo độ hiệu quả, giá trị %T/C được tính lúc kết thúc thí nghiệm theo:

$$(\text{thể tích } \Delta\text{tumor}^{\text{được điều trị}} / \text{thể tích } \Delta\text{tumor}^{\text{đối chứng}}) * 100$$

Mức độ suy giảm khối u được tính theo:

$$-(\text{thể tích } \Delta\text{tumor}^{\text{được điều trị}} / \text{thể tích khối u}^{\text{được điều trị lúc bắt đầu}}) * 100$$

Ở đây thể tích Δtumor là thể tích khối u trung bình vào ngày đánh giá trừ đi thể tích khối u trung bình lúc bắt đầu thí nghiệm.

Các ví dụ minh họa được bộc lộ dưới đây được kiểm nghiệm trong các thử nghiệm liên kết EED Alphascreen, LC-MS và/hoặc ELISA được mô tả ở trên và được thấy là có hoạt tính ức chế EED. Quan sát được một dải các giá trị $\text{IC}_{50} \leq 5\mu\text{M}$ (5000nM).

Bảng 3 dưới đây liệt kê các giá trị IC_{50} trong EED (a) thử nghiệm Alphascreen liên kết Qualified, (b) thử nghiệm LC-MS Qualified và/hoặc (c) thử nghiệm ELISA Qualified được đo đối với các ví dụ sau. “N/A” là “không được đánh giá”.

Bảng 3

Ví dụ #	Tên IUPAC	(a) IC_{50} (μM)	(b) IC_{50} (μM)	(c) IC_{50} (μM)
1	8-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-((5-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0041	0,0082	0,0009

2	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0059	0,0089	0,0026
3	8-(2,4-dimetylpyrimidin-5-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0038	0,0064	0,0034
4	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(1-isopropyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0032	0,0039	0,0021
5	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(6-metoxi-4-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0048	0,0097	0,0029
6	8-(6-xyclopropyl-2-metylpyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0052	0,0077	0,0038
7	(3-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)metanol	0,0048	0,0093	0,0052
8	8-(2-xyclopropyl-4-metylpyrimidin-5-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0049	0,0072	0,0029
9	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-isopropoxy-4-metylpyrimidin-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0041	0,0079	0,0035
10	3-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin 1-oxit	0,0073	0,0138	0,001
11	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(4-((dimetylamino)metyl)phenyl)-	0,0069	0,02	0,0144

	[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin			
12	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0079	0,0159	0,0176
13	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0536	0,0477	0,1393
14	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(4-(1-(pyrolidin-1-yl)etyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0078	0,0128	0,0274
15	4-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N,N-dimetylbenzensulfonamit	0,0128	0,0206	0,0198
16	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0108	0,024	0,0604
17	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0115	0,017	0,0315
18	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0185	0,0279	N/A
19	N-(4-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)phenyl)metansulfonamit	0,0189	0,0192	0,0401
20	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0144	0,0171	0,0783
21	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(6-metoxypyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-	0,0252	0,026	0,1503

	c]pyrimidin-5-amin			
22	8-(4-((dimethylamino)metyl)phenyl)-N-((2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	1,9822	1,8195	N/A
23	8-(4-((dimethylamino)metyl)phenyl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0311	0,0257	0,0424
24	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0304	0,037	0,162
25	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0307	0,0449	0,4061
26	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-flo-4-(metylsulfonyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0099	0,0171	0,0448
27	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(3-(metylsulfonyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0199	0,0472	0,3655
28	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0111	0,0276	0,4153
29	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(4-(piperidin-4-ylsulfonyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0081	0,0145	0,214
30	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0053	0,0248	0,069
31	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-	0,0302	0,0215	0,0298

	flophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin			
32	8-(2-chlorophenyl)-N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0434	0,0229	0,1154
33	N-(4-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-2-flophenyl)metansulfonamit	0,0285	0,0175	0,2974
34	2-(4-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol	0,0375	0,0494	1,9507
35	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(4-(2-(dimethylamino)etyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0083	0,0153	0,0334
36	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(5-metyl-6-(4-metyl piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0185	0,0224	0,0683
37	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0123	0,0207	0,0134
38	2-(4-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)phenoxy)etanol	0,0242	0,0349	0,2017
39	N-(2-flo-4-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)phenyl)metansulfonamit	0,0178	0,0175	0,0227
40	4-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N-(2-hydroxyetyl)benzensulfonamit	0,0562	0,0566	1,3368

41	(4-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon	0,0132	0,0097	0,3748
42	4-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N,N-dimetylbenzamid	0,0525	0,0861	0,2203
43	3-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N,N-dimetylbenzamid	0,0309	0,0331	0,2471
44	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0128	0,0192	0,0097
45	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,02	0,0328	0,0086
46	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(4-(1-(pyrolidin-1-yl)etyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0435	0,064	0,0048
47	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(4-flopyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0052	0,0049	0,0103
48	8-(6-aminopyridin-3-yl)-N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0129	0,0302	0,2606
49	4-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N,N,2-trimetylbenzamid	0,0125	0,0128	0,3662
50	8-(4-clopyridin-3-yl)-N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-	0,0191	0,0412	0,1198

	[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin			
51	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(pyrimidin-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,136	0,3458	N/A
52	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(6-methylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0709	0,047	0,1061
53	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(6-(2-(dimethylamino)etyl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0124	0,0287	0,141
54	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0291	0,0546	0,1439
55	4-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N,N-dimetylbenzamt	0,0211	0,0318	0,0131
56	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0196	0,0309	0,0493
57	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(6-methylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0084	0,0186	0,0334
58	8-(6-amino-4-flopyridin-3-yl)-N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0063	0,013	0,1241
59	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0318	0,0387	0,086
60	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-	0,0195	0,047	0,2994

	methylpyrimidin-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin			
61	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(6-(dimethylamino)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0129	0,0197	0,1754
62	5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)picolinonitril	0,016	0,0294	0,3394
63	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(6-ethoxypyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0756	0,0686	0,1984
64	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0124	0,0413	0,0978
65	8-(6-cyclopropylpyridin-3-yl)-N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0183	0,02	0,1096
66	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(1-(2-methoxyethyl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0156	0,0447	0,0803
67	2-(4-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)etanol	0,0309	0,0902	0,5206
68	(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)(morpholino)metanon	0,0197	0,0367	0,378
69	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(6-morpholinopyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,182	0,3769	N/A

70	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(5-methyl-6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0115	0,0211	0,0839
71	8-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,009	0,0189	0,0426
72	(4-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)phenyl)(4-methylpiperazin-1-yl)metanon	0,0093	0,0175	0,0097
73	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(5-methyl-6-morpholinopyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0125	0,0174	0,3317
74	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(6-(2,6-dimethylmorpholino)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0896	0,1391	N/A
75	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(4-(2-(methylsulfonyl)etoxy)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,034	0,0375	0,2981
76	8-(4-aminopyridin-3-yl)-N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0275	0,0569	0,3196
77	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(5-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0216	0,0523	0,581
78	8-(6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,1034	0,1598	N/A
79	5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-	0,0575	0,1029	N/A

	8-yl)-N-methylpicolinamit			
80	(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)(pyrolidin-1-yl)metanon	0,0037	0,0088	0,1315
81	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(6-thiomorpholinopyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0146	0,0191	0,1554
82	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0167	0,0309	0,1072
83	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(6-(metoxymethyl)-5-methylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0105	0,0228	0,1402
84	1-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)etanol	0,0063	0,0129	0,1478
85	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(4-flopyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0083	0,026	0,0333
86	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(6-(2-metoxyetyl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0111	0,0267	0,0758
87	1-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-3-yl)pyrolidin-2-on	0,0418	0,0839	0,7071
88	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(2-(dimethylamino)pyrimidin-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0257	0,0347	0,2375
89	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(3-(2-	0,0045	0,0103	0,1009

	(dimethylamino)ethyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin			
90	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(5-(4,4-dimetyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0131	0,0303	0,6753
91	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(6-thiomorpholinopyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0099	0,0153	0,0225
92	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(6-morpholinopyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0192	0,0515	0,0409
93	5-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)picolinonitril	0,0079	0,0125	0,0241
94	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0113	0,0186	0,0257
95	5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N,N-dimethylpicolinamit	0,0052	0,0128	0,1581
96	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(6-(2-methylpyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,026	0,0132	0,3286
97	metyl 4-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-cacboxylat	0,0061	0,0086	0,1828
98	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(5-(3-(methylsulfonyl)propoxy)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0217	0,0356	1,4173

99	2-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)propan-2-ol	0,0042	0,0067	0,1075
100	8-(6-(2-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)ethyl)pyridin-3-yl)-N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,014	0,0315	0,181
101	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(6-(4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0117	0,0136	0,7614
102	5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N-(2-(dimethylamino)ethyl)-N-methylpicolinamit	0,0339	0,0688	0,285
103	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(5-methyl-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,7284	0,4306	N/A
104	4-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)piperazin-2-on	0,0096	0,012	2,3341
105	4-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-3-methylpyridin-2-yl)piperazin-2-on	0,0269	0,0326	2,4238
106	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(5-(2-(methylsulfonyl)ethoxy)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,025	0,0341	2,6999
107	4-(2-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)ethyl)piperazin-1-carbaldehyt	0,0124	0,025	0,1612
108	1-(4-(2-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-	0,0067	0,011	0,1734

	yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)ethyl)piperazin-1-yl)etanon			
109	4-(2-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)ethyl)piperazin-2-on	0,0088	0,0137	1,2085
110	2-(4-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)etanol	0,0093	0,0152	0,1239
111	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(4-flo-6-(methylamino)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,019	0,0174	0,1395
112	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(6-(dimethylamino)-4-flopyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0177	0,0176	0,3889
113	4-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)-1,4-diazepan-1-carbaldehyt	0,0127	0,0157	0,7202
114	5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N-ethylpicolinamit	0,0154	0,0186	1,9792
115	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(2-flopyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0047	0,0069	0,0243
116	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(2-methylpyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0047	0,0076	0,0072
117	3-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)oxazolidin-2-on	0,0235	0,0294	0,4803

118	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(4-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0101	0,0182	0,0177
119	8-(6-xypropylpyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,004	0,0066	0,0108
120	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-morpholinopyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0156	0,0256	0,0721
121	2-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)benzonitril	0,0134	0,0221	0,0142
122	2-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)benzamid	0,0192	0,0437	0,1354
123	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0123	0,0234	0,0197
124	8-(4-clopyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,01	0,0154	0,006
125	1-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)piperazin-2-on	0,0085	0,0234	N/A
126	1-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)azetidin-3-ol	0,0129	0,0172	0,6559
127	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(4-metyl-6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl)-	0,0026	0,0088	0,028

	[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin			
128	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-metyl-4-(metylsulfonyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0086	0,0165	0,0037
129	(5-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)(pyrolidin-1-yl)metanon	0,0039	0,0084	0,0019
130	(5-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-4-metylpyridin-2-yl)(pyrolidin-1-yl)metanon	0,005	0,0137	0,0013
131	5-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N,N,4-trimetylpicolinamit	0,004	0,0106	0,0033
132	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0062	0,0102	0,0077
133	4-((5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-2-on	0,0087	0,0223	0,1422
134	4-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carbaldehyt	0,0173	0,0305	0,1648
135	3-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)-N,N-dimetylpropanamit	0,0057	0,0112	0,3214
136	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(4-(triflometyl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0159	0,0418	0,0804

137	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(5-(metoxymethyl)-6-methylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,022	0,0296	0,2263
138	8-(4-clo-6-metoxypyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0019	0,0084	0,0072
139	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(2-methyl-6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0017	0,006	0,0016
140	5-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N,N-dimethylpicolinamit	0,0127	0,0551	0,0263
141	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(2-metoxypyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0171	0,042	0,0351
142	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(6-metoxypyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0024	0,0051	0,0043
143	8-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0181	0,0315	0,0106
144	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0063	0,0178	0,0683
145	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(2-metoxypyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0024	0,0118	0,0052
146	8-(2,4-diclophenyl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-	0,023	0,0382	0,0744

	[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin			
147	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0036	0,0159	0,0113
148	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(1-isopropyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0052	0,018	0,0252
149	8-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0169	0,0337	0,2202
150	8-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0045	0,007	0,0148
151	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(1-isopropyl-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0131	0,0216	0,0086
152	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0055	0,0069	0,008
153	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(1-isopropyl-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0078	0,0148	0,0073
154	8-(6-(diflometyl)pyridin-3-yl)-N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0201	0,0369	0,0968
155	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,017	0,0453	0,078
156	8-(6-amino-2-metylpyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-	0,004	0,0173	0,0261

	dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)- [1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin			
157	8-(2-clo-4-flophenyl)-N-((5-flo-2,3- dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)- [1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0223	0,0463	0,4454
158	2-(4-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4- yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin- 8-yl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)etanol	0,0051	0,0096	0,0067
159	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8- (1-(2-metoxetyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)- [1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,005	0,0103	N/A
160	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8- (6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3- c]pyrimidin-5-amin	0,0059	0,0113	N/A
161	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8- (4-flo-6-metoxypyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3- c]pyrimidin-5-amin	0,0036	0,0098	N/A
162	8-(3-clopyridin-4-yl)-N-((5-flo-2,3- dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)- [1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0057	0,0211	0,0273
163	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8- (3-metylpyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3- c]pyrimidin-5-amin	0,0041	0,0109	N/A
164	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8- (6-flo-2-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3- c]pyrimidin-5-amin	0,0042	0,0139	N/A
165	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8- (4-flo-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3- c]pyrimidin-5-amin	0,0045	0,0074	N/A

166	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-(triflometyl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0111	0,031	0,0266
167	8-(2,6-dimetylpyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0033	0,0052	0,0393
168	8-(2-(diflometyl)pyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0046	0,0112	0,002
169	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0045	0,0066	0,0029
170	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0107	0,0121	0,0232
171	N-(((5-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)metyl)axetamit	0,006	0,0073	0,0265
172	8-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0066	0,0071	0,0044
173	8-(6-xylopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0075	0,0077	0,0152
174	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0047	0,0062	0,0042
175	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-metoxy-4-metylpyrimidin-5-yl)-	0,0063	0,0092	0,0034

	[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin			
176	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(4-metylpyrimidin-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0059	0,0083	0,0046
177	8-(2,3-dimetylpyridin-4-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0038	0,0044	0,0044
178	4-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-3-metylbenzonitril	0,0054	0,007	0,0114
179	8-(1-xyclopropyl-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0124	0,0161	0,0091
180	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-flo-3-metylpyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0073	0,0079	0,0124
181	8-(2-(diflometyl)-3-metylpyridin-4-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0026	0,006	0,0208
182	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-(flometyl)-3-metylpyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0031	0,0056	0,0025
183	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-flo-5-metylpyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0048	0,0081	0,0106
184	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(5-metyl-2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0054	0,0132	0,0777
185	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-	0,0044	0,0067	0,0468

	(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin			
186	(2R)-1-(4-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ol	0,0035	0,006	0,0068
187	(2S)-1-(4-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ol	0,0082	0,0125	0,012
188	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(1-isopropyl-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0023	0,0038	0,0036
189	2-(4-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)etanol	0,0042	0,0087	0,0052
190	2-(4-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)etanol	0,0045	0,0171	0,0025
191	8-(4-(diflometyl)pyrimidin-5-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0038	0,0131	0,0344
192	8-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0035	0,0126	0,0104
193	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-(flometyl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,004	0,013	0,0054
194	8-(2,5-dimetylpyridin-4-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0024	0,007	0,0241

195	8-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0059	0,0116	0,0024
196	8-(6-etoxy-4-metylpyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0036	0,0082	0,0263
197	8-(6-(diflometoxy)-4-metylpyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0022	0,0057	0,0149
198	8-(2-(diflometyl)-5-metylpyridin-4-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0044	0,0173	0,0078
199	5-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N,N,6-trimetylpicolinamit	0,0042	0,0072	0,005
200	8-(3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0075	0,0095	0,003
201	8-(2-(diflometyl)-6-metylpyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0059	0,0073	0,0036
202	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(pyridazin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0096	0,0187	0,0206
203	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-7-metyl-8-(2-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0424	0,3385	N/A
204	3-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-	0,0106	0,0193	0,0103

	8-yl)-2-methylpyridin 1-oxit			
205	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(pyrazin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0073	0,0082	0,0167
206	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(pyrimidin-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0091	0,0095	0,0159
207	N-((5-flobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-methylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0795	0,1817	0,0036
208	N-(benzofuran-4-ylmetyl)-8-(4-((dimethylamino)metyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0062	0,0127	0,0190
209	N-(benzofuran-4-ylmetyl)-8-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0369	0,0290	0,1179
210	N-(benzofuran-4-ylmetyl)-8-(4-(1-(pyrolidin-1-yl)etyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0185	0,0214	N/A
211	N-(benzofuran-4-ylmetyl)-8-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0322	0,0288	N/A
212	N-(benzofuran-4-ylmetyl)-8-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0312	0,0338	N/A
213	N-(benzofuran-4-ylmetyl)-8-(pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0366	0,0256	N/A
214	N-(benzofuran-4-ylmetyl)-8-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-	0,0374	0,0225	N/A

	c]pyrimidin-5-amin			
215	N-(benzofuran-4-ylmetyl)-8-(4-(isopropylsulfonyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0203	0,0212	N/A
216	(4-(5-((benzofuran-4-ylmetyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)phenyl)(pyrolidin-1-yl)metanon	0,1315	0,1834	N/A
217	N-(benzofuran-4-ylmetyl)-8-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,3632	0,1113	N/A
218	N-(benzofuran-4-ylmetyl)-8-(pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0386	0,0263	N/A
219	8-(4-((dimethylamino)metyl)phenyl)-N-((5-flobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0065	0,0068	0,0079
220	N-(benzofuran-4-ylmetyl)-8-(4-((1-methylpiperidin-4-yl)sulfonyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0141	0,0216	0,4667
221	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(pyrimidin-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0091	0,0095	0,0159
222	8-(4,6-dimethylpyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0117	0,0140	0,0576
223	8-(6-((dimethylamino)metyl)-2-methylpyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0084	0,0184	0,0014
224	8-(6-etyl-4-methylpyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0015	0,0019	0,0022

225	8-(2-xylopropoxy-4-methylpyrimidin-5-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0075	0,0106	0,0045
226	8-(2-etoxy-4-methylpyrimidin-5-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0039	0,0050	0,0061
227	(4-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol	0,0061	0,0075	0,0091
228	8-(2-clo-5-methylpyridin-4-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0082	0,0090	0,0292
229	8-(6-etyl-2-methylpyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0059	0,0067	0,0027
230	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(2-metoxy-3-methylpyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0129	0,0245	0,0252
231	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(pyridin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0061	0,0060	0,0358
232	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(5-methylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0062	0,0131	0,0133
233	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0039	0,0115	0,0020
234	(5-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-	0,0054	0,0112	0,0045

	8-yl)pyridin-2-yl)metanol			
235	8-flo-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0399	0,0653	0,1918
236	8-(2,4-dimethyl-1H-imidazol-1-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0102	0,0232	0,0076
237	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(1H-pyrazol-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0031	0,0100	0,0101
238	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0047	0,0144	0,0179
239	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0068	0,0159	0,0382
240	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(1H-imidazol-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0049	0,0143	0,0014
241	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0113	0,0300	0,0284
242	5-flo-4-(((8-(2-methylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-yl)amino)methyl)-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol	0,0138	0,0500	0,0634
243	5-flo-4-(((8-(2-(hydroxymethyl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-yl)amino)methyl)-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol	0,0154	0,0590	0,0409
244	3-(5-(((5-flo-3-hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-	0,0117	0,0389	0,2415

	c]pyrimidin-8-yl)-2-methylpyridin 1-oxit			
245	8-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-5-yl)-N-((5-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin	0,0672	0,2232	N/A

Bảng 4 dưới đây liệt kê hoạt tính chống tăng sinh (giá trị IC₅₀) trong tế bào lympho bào B KARPAS422 sau 14 ngày điều trị đối với các ví dụ sau đây

Bảng 4

Ví dụ #	IC ₅₀ (μM)
1	0,0004
2	0,0030
3	0,0007
4	0,0003
5	0,0008
6	0,0002
7	0,0030
8	0,0006
9	0,0006
10	0,0174
207	0,0010

Theo đó, các hợp chất theo sáng chế được thấy là ức chế EED và do đó hữu ích trong điều trị các bệnh hoặc các rối loạn liên quan đến EED và PRC2, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho thể nang, các bệnh u lympho khác, bệnh bạch cầu, bệnh đa u tủy, bệnh u trung biểu mô, bệnh ung thư dạ dày, u hình que ác tính, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan, bệnh ung thư tuyến

tiền liệt, bệnh ung thư biểu mô vú, bệnh ung thư đường mật và túi mật, bệnh ung thư biểu mô bàng quang, u não bao gồm u nguyên bào thần kinh, u thần kinh đệm, u nguyên bào đệm và u bào hình sao, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư ruột kết, u hắc tố, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư biểu mô vòm họng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận, bệnh ung thư biểu trực tràng, bệnh ung thư tuyến giáp, u tuyến cận giáp, u tử cung, và sacôm mô mềm được chọn từ sacôm cơ vân (RMS), sacôm Kaposi, sacôm khớp xương, sacôm xương và sacôm Ewing.

V. Dược phẩm và tổ hợp

Các hợp chất theo sáng chế thường được sử dụng như là dược phẩm (ví dụ, hợp chất theo sáng chế và ít nhất một chất mang dược dụng). “Chất mang dược dụng (chất pha loãng hoặc tá dược)” dùng để chỉ môi trường nói chung được chấp nhận trong lĩnh vực này để vận chuyển các hoạt chất sinh học đối với động vật, cụ thể là động vật có vú, nói chung được thừa nhận là an toàn (GRAS) dung môi, bao gồm môi trường phân tán, chất phủ, chất hoạt động bề mặt, chất chống oxy hóa, chất bảo quản (ví dụ, chất kháng khuẩn, chất kháng nấm), chất đẳng trương, chất làm chậm hấp thụ, muối, chất bảo quản, chất ổn định dược chất, chất kết dính, chất đệm (ví dụ, axit maleic, axit tartaric, axit lactic, axit citric, axit axetic, natri bicarbonat, natri phosphat, và tương tự), chất gây rã, chất làm trơn, chất tạo ngọt, chất tạo hương, thuốc nhuộm, và tương tự và các tổ hợp của chúng, như sẽ được biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (xem, ví dụ, Allen, L.V., Jr. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 tập), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012)). Nhằm các mục đích theo sáng chế, các solvat và các hydrat được xem là các dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và dung môi (nghĩa là, solvat) hoặc nước (nghĩa là, hydrat).

Các chế phẩm có thể được bào chế bằng cách sử dụng các quy trình pha loãng và trộn thông thường. Ví dụ, hòa tan dược chất khối lượng lớn (nghĩa là, hợp chất theo sáng chế hoặc dạng ổn định của hợp chất này (ví dụ, phức với dẫn xuất cyclodextrin hoặc chất tạo phức đã biết khác)) trong dung môi thích hợp khi có mặt một hoặc nhiều tá dược được mô tả ở trên.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng theo cách sử dụng bất kỳ được mô tả ở đây bằng các phương tiện thích hợp bất kỳ, ví dụ, theo đường miệng, như viên nén, viên nang (mỗi trong số này bao gồm các chế phẩm giải phóng bền vững hoặc theo thời gian), viên tròn, bột, cốm, cốm ngọt, cốm thuốc, huyền phù (bao gồm huyền phù cỡ nano, huyền phù cỡ micro, chế phẩm phun khô), xi rô, và nhũ tương; theo đường dưới lưỡi; dùng trong khoang má; dùng ngoài đường tiêu hóa, như bằng cách tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm trong cơ, hoặc tiêm trong xương ức, hoặc các kỹ thuật truyền (ví dụ, dưới dạng các dung dịch hoặc huyền phù chứa nước hoặc không chứa nước vô trùng có thể tiêm được); theo đường mũi, bao gồm dùng cho màng mũi, như bằng cách phun hít; tại chỗ, như ở dạng kem hoặc thuốc mỡ; hoặc theo đường trực tràng như ở dạng thuốc đạn. Có thể dùng chúng một mình, nhưng nói chung sẽ dùng kết hợp với chất mang được phẩm được chọn lọc trên cơ sở đường dùng đã chọn và thực hành được tiêu chuẩn.

Hợp chất theo sáng chế thường được bào chế thành dạng liều được phẩm để tạo ra liều được chất để kiểm soát cung cấp tới bệnh nhân sản phẩm để sử dụng và có thể cầm được. Phác đồ liều đối với các hợp chất theo sáng chế đương nhiên sẽ thay đổi phụ thuộc vào nhiều yếu tố đã biết, như các tính chất dược động học của chất cụ thể và chế độ và đường dùng của nó; loài, tuổi, giới tính, sức khỏe, tình trạng sức khỏe, và cân nặng của người nhận; bản chất và mức độ của các triệu chứng; loại điều trị đồng thời; tần suất điều trị; đường dùng, chức năng thận và gan của bệnh nhân, và hiệu quả mong muốn. Có thể dùng các hợp chất theo bản mô tả ở dạng liều đơn hằng ngày, hoặc liều tổng cộng hằng ngày ở các liều được phân chia thành hai, ba, hoặc bốn lần mỗi ngày.

Trong các trường hợp nhất định, có thể là thuận lợi khi dùng hợp chất theo sáng chế kết hợp với ít nhất một được chất (hoặc chất trị liệu) bổ sung, như các chất chống ung thư khác, chất điều biến miễn dịch, chất chống dị ứng, chất chống buồn nôn (hay chất chống nôn), thuốc giảm đau, chất bảo vệ tế bào, và các tổ hợp của chúng.

Thuật ngữ “trị liệu kết hợp” dùng để chỉ việc dùng hai hoặc nhiều chất điều trị bệnh để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng được mô tả trong sáng chế. Việc dùng như vậy bao gồm dùng đồng thời các chất điều trị bệnh này theo cách về cơ bản là đồng thời, như trong viên nang đơn có tỉ lệ các thành phần hoạt tính cố định. Theo

cách khác, việc dùng như vậy bao gồm dùng đồng thời nhiều lần, hoặc trong các vỏ chứa riêng biệt (ví dụ, viên nang, bột, và chất lỏng) đối với mỗi thành phần hoạt tính. Có thể dùng hợp chất theo sáng chế và các chất điều trị bổ sung thông qua đường dùng giống nhau hoặc khác nhau. Bột và/hoặc chất lỏng có thể được cấu trúc lại hoặc pha loãng thành liều mong muốn trước khi dùng. Ngoài ra, việc dùng như vậy cũng bao gồm sử dụng mỗi loại chất điều trị bệnh theo cách nối tiếp, ở thời điểm gần như giống nhau hoặc ở các thời điểm khác nhau. Trong cả hai trường hợp, phác đồ điều trị sẽ tạo ra hiệu quả có lợi của việc kết hợp được chất trong điều trị các tình trạng hoặc rối loạn được mô tả ở đây.

Các chất hóa điều trị bệnh chung được xem xét để sử dụng trong các liệu pháp kết hợp bao gồm anastrozol (Arimidex®), bicalutamit (Casodex®), bleomycin sulfat (Blenoxane®), busulfan (Myleran®), busulfan tiêm (Busulfex®), capecitabin (Xeloda®), N4-pentoxycarbonyl-5-deoxy-5-floxytidin, carboplatin (Paraplatin®), carmustin (BiCNU®), cloambuxil (Leukeran®), cisplatin (Platinol®), cladribin (Leustatin®), cyclophosphamid (Cytosan® hoặc Neosar®), cytarabin, xytosin arabinosit (Cytosar-U®), cytarabin liposom tiêm (DepoCyt®), dacarbazin (DTIC-Dome®), dactinomycin (Actinomycin D, Cosmegen), daunorubicin hydroclorua (Cerubidine®), daunorubicin xitrat liposom tiêm (DaunoXome®), dexametason, docetaxel (Taxotere®), doxorubicin hydroclorua (Adriamycin®, Rubex®), etoposít (Vepesid®), fludarabin phosphat (Fludara®), 5-floraxil (Aldrucil®, Efudex®), flutamit (Eulexin®), tezacítibin, gemcitabin (diflodeoxycítidin), hydroxyure (Hydrea®), Idarubicin (Idamycin®), ifosfamid (IFEX®), irinotecan (Camptosar®), L-asparaginaza (ELSPAR®), leucovorin canxi, melphalan (Alkeran®), 6-mercaptopurin (Purinethol®), metotrexat (Folex®), mitoxantron (Novantrone®), mylotarg, paclitaxel (Taxol®), nab-paclitaxel (Abraxane®), phoenix (Yttrium90/MX-DTPA), pentostatin, polifeprosan 20 cấy ghép carmustin (Gliadel®), tamoxifen xitrat (Nolvadex®), teniposit (Vumon®), 6-thioguanin, thiotepa, tirapazamin (Tirazone®), topotecan hydroclorua để tiêm (Hycamptin®), vinblastin (Velban®), vincristin (Oncovin®), và vinorelbin (Navelbine®).

Các chất chống ung thư được quan tâm đặc biệt để kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm:

Các chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin (CDK): (Chen, S. et al., Nat Cell Biol., 12(11):1108-14 (2010); Zeng, X. et al., Cell Cycle, 10(4):579-83 (2011)) Aloisine A; Alvocidib (cũng được biết đến là flavopiridol hoặc HMR-1275, 2-(2-clophenyl)-5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-metyl-4-piperidinyl]-4-cromenon, và được mô tả trong bằng sáng chế Mỹ số 5,621,002); Crizotinib (PF-02341066, CAS 877399-52-5); 2-(2-clophenyl)-5,7-dihydroxy-8-[(2R,3S)-2-(hydroxymetyl)-1-metyl-3-pyrolidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on, hydroclorua (P276-00, CAS 920113-03-7); 1-metyl-5-[[2-[5-(triflometyl)-1H-imidazol-2-yl]-4-pyridinyl]oxy]-N-[4-(triflometyl)phenyl]-1H-benzimidazol-2-amin (RAF265, CAS 927880-90-8); Indisulam (E7070); Roscovitin (CYC202); 6-axetyl-8-xycllopentyl-5-metyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on, hydroclorua (PD0332991); Dinaciclib (SCH727965); N-[5-[(5-tert-butyloxazol-2-yl)metyl]thio]thiazol-2-yl]piperidin-4-cacboxamit (BMS 387032, CAS 345627-80-7); axit 4-[[9-clo-7-(2,6-diflophenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-2-yl]amino]-benzoic (MLN8054, CAS 869363-13-3); 5-[3-(4,6-diflo-1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-N-etyl-4-metyl-3-pyridinmetanamin (AG-024322, CAS 837364-57-5); N-(piperidin-4-yl)amit của axit 4-(2,6-diclobenzoylamino)-1H-pyrazol-3-cacboxylic (AT7519, CAS 844442-38-2); 4-[2-metyl-1-(1-metyletyl)-1H-imidazol-5-yl]-N-[4-(metylsulfonyl)phenyl]-2-pyrimidinamin (AZD5438, CAS 602306-29-6); Palbociclib (PD-0332991); và (2R,3R)-3-[[2-[[3-[[S(R)]-S-xycllopropylsulfonimidoyl]-phenyl]amino]-5-(triflometyl)-4-pyrimidinyl]oxy]-2-butanol (BAY 10000394).

Các chất ức chế kinaza điểm kiểm soát (CHK): (Wu, Z. et al., Cell Death Differ., 18(11):1771-9 (2011)) 7-hydroxystaurosporin (UCN-01); 6-bromo-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3R)-3-piperidinyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amin (SCH900776, CAS 891494-63-6); N-[(S)-piperidin-3-yl]amit của axit 5-(3-flophenyl)-3-ureidothiophen-2-cacboxylic (AZD7762, CAS 860352-01-8); 4-[[[(3S)-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl]amino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-cloquinolin-2(1H)-on (CHIR 124, CAS 405168-58-3); 7-aminodactinomycin (7-AAD), isogranulatimit, debromohymenialdisin; N-[5-bromo-4-metyl-2-[(2S)-2-morpholinylmetoxy]-phenyl]-N'-(5-metyl-2-pyrazinyl)ure (LY2603618, CAS 911222-45-2); sulforaphan (CAS

4478-93-7, 4-metylsulfinylbutyl isothioxyanat); 9,10,11,12-tetrahydro- 9,12-epoxy-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pyrolo[3,4-*i*][1,6]benzodiazocin-1,3(2H)-dion (SB-218078, CAS 135897-06-2); và TAT-S216A (YGRKKRRQRRRLYRSPAMPENL), và CBP501 ((d-Bpa)sws(d-Phe-F5)(d-Cha)rrrqrr); và (α R)- α -amino-N-[5,6-dihydro-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-oxo-1H-pyrolo[4,3,2-ef][2,3]benzodiazepin-8-yl]-xyclohexanaxetamit (PF-0477736).

Các chất ức chế protein kinaza B (PKB) hoặc AKT: (Rojanasakul, Y., Cell Cycle, 12(2):202-3 (2013); Chen B. et al., Cell Cycle, 12(1):112-21 (2013)) 8-[4-(1-aminoxyclobutyl)phenyl]-9-phenyl-1,2,4-triazolo[3,4-*f*][1,6]naphtyridin-3(2H)-on (MK-2206, CAS 1032349-93-1); perifosin (KRX0401); 4-dodexyl-N-1,3,4-thiadiazol-2-yl-benzensulfonamit (PHT-427, CAS 1191951-57-1); 4-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-etyl-7-[(3S)-3-piperidinylmethoxy]-1H-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-yl]-2-metyl-3-butyn-2-ol (GSK690693, CAS 937174-76-0); 8-(1-hydroxyetyl)-2-methoxy-3-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-on (palomid 529, P529, hoặc SG-00529); tricirbin (6-amino-4-metyl-8-(β -D-ribofuranosyl)-4H,8H-pyrolo[4,3,2-de]pyrimido[4,5-*c*]pyridazin); (α S)- α -[[[5-(3-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-pyridinyl]oxy]metyl]-benzenetanamin (A674563, CAS 552325-73-2); 4-[(4-clophenyl)metyl]-1-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-4-piperidinamin (CCT128930, CAS 885499-61-6); 4-(4-clophenyl)-4-[4-(1H pyrazol-4-yl)phenyl]-piperidin (AT7867, CAS 857531-00-1); và archexin (RX-0201, CAS 663232-27-7).

Các chất ức chế C-RAF: (Chang, C. et al., Cancer Cell, 19(1):86-100 (2011)) Sorafenib (Nexavar®); 3-(dimetylamino)-N-[3-[(4-hydroxybenzoyl)amino]-4-metylphenyl]-benzamit (ZM336372, CAS 208260-29-1); và 3-(1-xyano-1-metyletyl)-N-[3-[(3,4-dihydro-3-metyl-4-oxo-6-quinazolinyl)amino]-4-metylphenyl]-benzamit (AZ628, CAS 1007871-84-2).

Các chất ức chế phosphoinositit 3-kinaza (PI3K): (Gonzalez, M. et al., Cancer Res., 71(6): 2360-2370 (2011)) 4-[2-(1H-indazol-4-yl)-6-[[4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl]metyl]thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl]morpholin (cũng được biết đến là GDC 0941 và được mô tả trong các công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 09/036082 và WO 09/055730); 2-metyl-2-[4-[3-metyl-2-oxo-8-(quinolin-3-yl)-2,3-dihydroimidazo[4,5-*c*]quinolin-1-yl]phenyl]propionitril (cũng được biết đến là

BEZ235 hoặc NVP-BEZ 235, và được mô tả trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 06/122806); 4-(triflometyl)-5-(2,6-dimorpholinopyrimidin-4-yl)pyridin-2-amin (cũng được biết đến là BKM120 hoặc NVP-BKM120, và được mô tả trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2007/084786); Tozasertib (VX680 hoặc MK-0457, CAS 639089-54-6); (5Z)-5-[[4-(4-pyridinyl)-6-quinoliny]metylen]-2,4-thiazolidindion (GSK1059615, CAS 958852-01-2); (1E,4S,4aR,5R,6aS,9aR)-5-(axetyloxy)-1-[(di-2-propenylamino)metylen]-4,4a,5,6,6a,8,9,9a-octahydro-11-hydroxy-4-(metoxymetyl)-4a,6a-dimetyl-xyclopenta[5,6]naphto[1,2-c]pyran-2,7,10(1H)-trion (PX866, CAS 502632-66-8); 8-phenyl-2-(morpholin-4-yl)-cromen-4-on (LY294002, CAS 154447-36-6); 2-amino-8-etyl-4-metyl-6-(1H-pyrazol-5-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on (SAR 245409 hoặc XL 765); 1,3-dihydro-8-(6-metoxi-3-pyridinyl)-3-metyl-1-[4-(1-piperazinyl)-3-(triflometyl)phenyl]-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on, (2Z)-2-butendioat (1:1) (BGT 226); 5-flo-3-phenyl-2-[(1S)-1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-4(3H)-quinazolinon (CAL101); 2-amino-N-[3-[N-[3-[(2-clo-5-metoxi)phenyl]amino]quinoxalin-2-yl]sulfamoyl]phenyl]-2-metylpropanamit (SAR 245408 hoặc XL 147); và 2-amit 1-({4-metyl-5-[2-(2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amit) của axit (S)-pyrolidin-1,2-dicacboxylic (BYL719).

Các chất ức chế BCL-2: (Béguelin, W. et al., Cancer Cell, 23(5):677-92(2013)) 4-[4-[[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetyl-1-xyclohexen-1-yl]metyl]-1-piperazinyl]-N-[[4-[[[(1R)-3-(4-morpholinyl)-1-[(phenylthio)metyl]propyl]amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl]sulfonyl]benzamit (cũng được biết đến là ABT-263 và được mô tả trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 09/155386); Tetrocarcin A; Antimycin; gossypol ((-)-BL-193); Obatoclax; etyl-2-amino-6-xyclopentyl-4-(1-xyano-2-etoxy-2-oxoetyl)-4Hcromon-3-cacboxylat (HA14 – 1); Oblimersen (G3139, genasense®); Bak BH3 peptit; axit (-)-gossypol axetic (AT-101); 4-[4-[(4'-clo[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl]-1-piperazinyl]-N-[[4-[[[(1R)-3-(dimetyl-amino)-1-[(phenylthio)metyl]propyl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonyl]-benzamit (ABT-737, CAS 852808-04-9); và Navitoclax (ABT-263, CAS 923564-51-6).

Các chất ức chế protein kinaza được hoạt hóa bởi tác nhân phân bào (Mitogen-activated protein kinase (MEK)): (Chang, C. J. et al., Cancer Cell, 19(1):86-100 (2011)) XL-518 (cũng được biết đến là GDC-0973, số Cas 1029872-29-4, sản có từ ACC Corp.); Selumetinib (5-[(4-bromo-2-clophenyl)amino]-4-flo-N-(2-

hydroxyetoxy)-1-metyl-1H-benzimidazol-6-cacboxamit, cũng được biết đến là AZD6244 hoặc ARRY 142886, được mô tả trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2003077914); Benimetinib ((2-hydroxyetyoxy)-amit của axit 6-(4-bromo-2-flophenylamino)-7-flo-3-metyl-3H-benzoimidazol-5-cacboxylic, cũng được biết đến là MEK162, CAS 1073666-70-2, được mô tả trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2003077914); 2-[(2-clo-4-iodophenyl)amino]-N-(xyclopropylmetoxy)-3,4-diflo-benzamit (cũng được biết đến là CI-1040 hoặc PD184352 và được mô tả trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2000035436); N-[(2R)-2,3-dihydroxypropoxy]-3,4-diflo-2-[(2-flo-4-iodophenyl)amino]- benzamit (cũng được biết đến là PD0325901 và được mô tả trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2002006213); 2,3-bis[amino[(2-aminophenyl)thio]metylen]-butandinitril (cũng được biết đến là U0126 và được mô tả trong bằng sáng chế Mỹ số 2,779,780); N-[3,4-diflo-2-[(2-flo-4-iodophenyl)amino]-6-metoxypheyl]-1-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]-xyclopropansulfonamit (cũng được biết đến là RDEA119 hoặc BAY869766 và được mô tả trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2007014011); (3S,4R,5Z,8S,9S,11E)-14-(etylamin)-8,9,16-trihydroxy-3,4-dimetyl-3,4,9, 19-tetrahydro-1H-2-benzoxaxyclo-tetradexin-1,7(8H)-dion] (cũng được biết đến là E6201 và được mô tả trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2003076424); 2'-amino-3'-metoxyflavon (cũng được biết đến là PD98059 sản có từ BiaffingmbH & Co., KG,germany); Vemurafenib (PLX-4032, CAS 918504-65-1); (R)-3-(2,3-dihydroxypropyl)-6-flo-5-(2-flo-4-iodophenylamino)-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-4,7(3H,8H)-dion (TAK-733, CAS 1035555-63-5); Pimasertib (AS-703026, CAS 1204531-26-9); Trametinib dimetyl sulfoxit (GSK-1120212, CAS 1204531-25-80); 2-(2-flo-4-iodophenylamino)-N-(2-hydroxyetoxy)-1,5-dimetyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-cacboxamit (AZD 8330); và 3,4-diflo-2-[(2-flo-4-iodophenyl)amino]-N-(2-hydroxyetoxy)-5-[(3-oxo-[1,2]oxazinan-2-yl)metyl]benzamit (CH 4987655 hoặc Ro 4987655).

Các chất ức chế aromataza: (Pathiraja, T. et al., Sci. Transl. Med., 6(229):229 ra41 (2014)) Exemestan (Aromasin®); Letrozol (Femara®); và Anastrozol (Arimidex®).

Các chất ức chế topoisomeraza II: (Bai, J. et al., Cell Prolif., 47(3):211-8 (2014)) Etoposit (VP-16 và Etoposit phosphat, Toposar®, VePesid® và Etopophos®); Teniposit (VM-26, Vumon®); và Tafluposit.

Các chất ức chế SRC: (Hebbard, L., Oncogene, 30(3):301-12 (2011)) Dasatinib (Sprycel®); Saracatinib (AZD0530, CAS 379231-04-6); Bosutinib (SKI-606, CAS 380843-75-4); 5-[4-[2-(4-morpholinyl)etoxy]phenyl]-N-(phenylmetyl)-2-pyridinaxetamit (KX2-391, CAS 897016-82-9); và 4-(2-clo-5-metoxyanilino)-6-metoxi-7-(1-metylpipeidin-4-ylmetoxy)quinazolin (AZM475271, CAS 476159-98-5).

Các chất ức chế histon deaxetylaza (HDAC): (Yamaguchi, J. et al., Cancer Sci., 101(2):355-62 (2010)) Voninostat (Zolinza®); Romidepsin (Istodax®); Treichostatin A (TSA); Oxamflatin; Vorinostat (Zolinza®, axit suberoylanilit hydroxamic); Pyroxamit (axit syberoyl-3-aminopyridinamit hydroxamic); Trapoxin A (RF-1023A); Trapoxin B (RF-10238); xyclo[(αS,2S)-α-amino-η-oxo-2-oxiraneoctanoyl-O-metyl-D-tyrosyl-L-isoleucyl-L-prolyl] (Cyl-1); xyclo[(αS,2S)-α-amino-η-oxo-2-oxiraneoctanoyl-O-metyl-D-tyrosyl-L-isoleucyl-(2S)-2-piperidincacbonyl] (Cyl-2); xyclic[L-alanyl-D-alanyl-(2S)-η-oxo-L-α-aminooxiranooctanoyl-D-prolyl] (HC-toxin); xyclo[(αS,2S)-α-amino-η-oxo-2-oxiranooctanoyl-D-phenylalanyl-L-leucyl-(2S)-2-piperidinecacbonyl] (WF-3161); clamydociin ((S)-xyclic(2-metylalanyl-L-phenylalanyl-D-prolyl-η-oxo-L-α-aminooxiraneoctanoyl); apixidin (xyclo(8-oxo-L-2-aminodecanoyl-1-metoxi-L-tryptophyl-L-isoleucyl-D-2-piperidincacbonyl); Romidepsin (Istodax®, FR-901228); 4-phenylbutyrat; Spiruchostatin A; mylproin (axit Valproic); Entinostat (MS-275, N-(2-aminophenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl-metoxycacbonyl)-amino-metyl]-benzamid); và Depudecin (4,5:8,9-dianhydro-1,2,6,7,11-pentadeoxy-D-threo-D-ido-Undeca-1,6-dienitol).

Kháng sinh chống khối u: (Bai, J. et al., Cell Prolif., 47(3):211-8 (2014)) Doxorubicin (Adriamycin® và Rubex®); Bleomycin (lenoxane®); Daunorubicin (daurubicin hydroclorua, daunomyxin, và rubidomyxin hydroclorua, Cerubidine®); Daunorubicin liposomal (daunorubicin xitrat liposom, DaunoXome®); Mitoxantron (DHAD, Novantrone®); Epirubicin (Ellence™); Idarubicin (Idamycin®, Idamycin

PFS®); Mitomycin C (Mutamycin®); Geldanamycin; Herbimycin; Ravidomycin; và Desaxetylavidomycin.

Các chất khử methyl hóa: (Musch, T. et al., PLoS One, (5):e10726 (2010)) 5-azaxitidin (Vidaza®); và decitabin (Dacogen®).

Các chất chống estrogen: (Bhan, A. et al., Jmol Biol., S0022-2836(14)00373-8 (2014)) Tamoxifen (Novaldex®); Toremifen (Fareston®); và Fulvestrant (Faslodex®).

Một số bệnh nhân có thể gặp phản ứng dị ứng với các hợp chất theo sáng chế và/hoặc chất chống ung thư khác trong hoặc sau khi dùng; do đó, các chất chống dị ứng thường được dùng để giảm thiểu rủi ro của phản ứng dị ứng. Các chất chống dị ứng thích hợp bao gồm corticosteroid (Knutson, S., et al., PLoS One, DOI:10.1371/journal.pone.0111840 (2014)), như dexametason (ví dụ, Decadron®), beclometason (ví dụ, Beclovent®), hydrocortison (cũng được biết đến là cortison, hydrocortison natri suxinat, hydrocortison natri phosphat, và được bán dưới tên thương mại Ala-Cort®, hydrocortison phosphat, Solu-Cortef®, Hydrocort Axetat® và Lanacort®), prednisolon (được bán dưới các tên thương mại Delta-Cortel®, Orapred®, Pediapred® và Prelone®), prednison (được bán dưới các tên thương mại Deltasone®, Liquid Red®, Meticorten® và Orasone®), methylprednisolon (cũng được biết đến là 6-methylprednisolon, methylprednisolon axetat, methylprednisolon natri suxinat, được bán dưới các tên thương mại Duralone®, Medralone®, Medrol®, M-Prednisol® và Solu-Medrol®); antihistamin, như diphenhydramin (ví dụ, Benadryl®), hydroxyzin, và xyproheptadin; và bronchodilator, như các chất chủ vận thụ thể beta-adrenergic, albuterol (ví dụ, Proventil®), và terbutalin (Brethine®).

Chất điều biến miễn dịch được quan tâm đặc biệt để kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm một hoặc nhiều trong số: chất hoạt hóa phân tử đồng kích thích hoặc chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch (ví dụ, một hoặc nhiều chất ức chế PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3 hoặc CTLA4) hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo các phương án nhất định, chất điều biến miễn dịch này là chất hoạt hóa phân tử đồng kích thích. Theo một phương án, chất chủ vận phân tử đồng kích thích được chọn từ chất chủ vận (ví dụ, kháng thể chủ vận hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, hoặc chất dung hợp hòa tan) phối từ OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-

1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKP80, CD160, B7-H3 hoặc CD83.

Theo các phương án nhất định, chất điều biến miễn dịch này là chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch. Theo một phương án, chất điều biến miễn dịch này là chất ức chế PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 và/hoặc TGF β beta. Theo một phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch này ức chế PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3 hoặc CTLA4, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng. Thuật ngữ “sự ức chế” hoặc “chất ức chế” bao gồm sự giảm trong thông số nhất định, ví dụ, hoạt tính, của phân tử cho trước, ví dụ, chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch. Ví dụ, sự ức chế hoạt tính, ví dụ, hoạt tính PD-1 hoặc PD-L1, ít nhất là 5%, 10%, 20%, 30%, 40% hoặc nhiều hơn được bao hàm bởi thuật ngữ này. Vì vậy, sự ức chế không cần là 100%.

Một số bệnh nhân có thể gặp phải chứng buồn nôn trong và sau khi dùng hợp chất theo sáng chế và/hoặc chất chống ung thư khác; do đó, chất chống nôn được sử dụng để ngăn ngừa buồn nôn (dạ dày trên) và ói mửa. Chất chống nôn thích hợp bao gồm aprepitant (Emend®), ondansetron (Zofran®), granisetron HCl (Kytril®), lorazepam (Ativan®), dexametason (Decadron®), procloperazin (Compazine®), casopitant (Rezonic® và Zunrisa®), và các tổ hợp của chúng.

Thuốc để giảm cơn đau gặp phải trong thời gian điều trị thường được chỉ định để giúp bệnh nhân dễ chịu hơn. Thuốc giảm đau thông thường không cần kê toa như Tylenol®, thường được sử dụng. Tuy nhiên, các thuốc giảm đau opioid như hydrocodon/paracetamol hoặc hydrocodon/acetaminophen (ví dụ, Vicodin®), morphin (ví dụ, Astramorph® hoặc Avinza®), oxycodon (ví dụ, OxyContin® hoặc Percocet®), oxymorphon hydroclorua (Opana®), và fentanyl (ví dụ, Duragesic®) cũng hữu ích đối với cơn đau vừa hoặc đau nặng.

Trong nỗ lực để bảo vệ các tế bào bình thường khỏi độc tính điều trị và để hạn chế độc tính đối với các cơ quan, các chất bảo vệ tế bào (như chất bảo vệ thần kinh, chất thu gom gốc tự do, chất bảo vệ tim mạch, chất trung hòa trần dịch anthraxyclin, chất dinh dưỡng và tương tự) có thể được sử dụng như là một liệu pháp bổ trợ. Các chất bảo vệ tế bào thích hợp bao gồm amifostin (Ethyol®), glutamin, dimesna (Tavocept®), mesna (Mesnex®), dexrazoxan (Zinecard® hoặc Totect®), xaliproden

(Xapрила®), và leucovorin (cũng được biết đến là canxi leucovorin, yếu tố citrovorum và axit folinic).

Cấu trúc của các hoạt chất được xác định bởi các số mã hóa, tên chung hoặc tên thương mại có thể lấy từ ấn bản thực tế của trích lục tiêu chuẩn “The Merck Index” hoặc từ các cơ sở dữ liệu, ví dụ các bằng sáng chế quốc tế (ví dụ các công bố IMS trên thế giới).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế (ví dụ, hợp chất theo sáng chế) hoặc muối dược dụng của nó cùng với chất mang dược dụng thích hợp để dùng cho đối tượng là người hoặc động vật, một mình hoặc cùng với chất chống ung thư khác.

Theo một phương án, sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng là người hoặc động vật mắc bệnh tăng sinh tế bào, như bệnh ung thư. Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng là người hoặc động vật cần sự điều trị này, bao gồm bước dùng cho đối tượng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế (ví dụ, hợp chất theo sáng chế) hoặc muối dược dụng của nó, một mình hoặc kết hợp với các chất chống ung thư khác.

Cụ thể là, các chế phẩm sẽ được bào chế cùng nhau như là tổ hợp điều trị bệnh hoặc được dùng riêng rẽ.

Trong liệu pháp kết hợp để điều trị bệnh ác tính, hợp chất theo sáng chế và chất chống ung thư khác có thể được dùng đồng thời, cùng lúc hoặc nối tiếp mà không hạn chế về thời gian cụ thể, trong đó việc dùng này tạo ra mức hiệu quả điều trị của hai hợp chất trong cơ thể của đối tượng.

Theo phương án được ưu tiên, hợp chất theo sáng chế và chất chống ung thư khác nói chung được dùng nối tiếp theo thứ tự bất kỳ bằng cách truyền hoặc theo đường miệng. Phác đồ sử dụng liều có thể thay đổi phụ thuộc vào giai đoạn của bệnh, năng lực thể chất của bệnh nhân, đặc trưng độ an toàn của các dược chất riêng lẻ, và khả năng dung nạp của các hợp chất riêng lẻ, cũng như các tiêu chuẩn đã biết rõ khác đối với bác sĩ chăm sóc và người hành nghề y áp dụng sự kết hợp này. Hợp chất theo sáng chế và mỗi chất chống ung thư khác có thể được dùng cùng nhau trong nhiều phút, giờ, ngày, hoặc thậm chí tuần ngoài việc phụ thuộc vào chu trình cụ thể được sử dụng để điều trị. Ngoài ra, chu trình này có thể bao gồm việc dùng một dược chất

thường xuyên hơn so với được chất khác trong chu trình điều trị và ở những liều dùng khác nhau của mỗi lần dùng được chất này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất kit bao gồm một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế và đối tác kết hợp như được bộc lộ ở đây. Kit điển hình bao gồm (a) hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó, (b) ít nhất một đối tác kết hợp, ví dụ, như được chỉ ra ở trên, trong đó kit này có thể chứa gói kèm theo hoặc nhãn khác bao gồm các hướng dẫn sử dụng.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để tạo thuận lợi khi kết hợp với các quy trình điều trị bệnh đã biết, ví dụ, việc dùng các hormon hoặc đặc biệt là quá trình xạ trị. Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cụ thể làm chất gây cảm thụ bức xạ, đặc biệt là để điều trị các khối u có độ nhạy thấp đối với việc xạ trị.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất kit bao gồm một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế và đối tác kết hợp như được bộc lộ ở đây. Các kit điển hình bao gồm (a) hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó, (b) ít nhất một đối tác kết hợp, ví dụ, như được chỉ ra ở trên, theo đó kit này có thể chứa gói chèn hoặc nhãn khác bao gồm cả hướng dẫn sử dụng.

Trong các liệu pháp kết hợp theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế và chất điều trị bệnh khác có thể được sản xuất và/hoặc bào chế bởi nhà sản xuất giống nhau hoặc khác nhau. Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế và chất điều trị bệnh khác (hay được chất) có thể được đưa vào cùng nhau trong liệu pháp kết hợp: (i) trước khi phát hành sản phẩm kết hợp tới các bác sĩ (ví dụ trong trường hợp kit chứa hợp chất theo sáng chế và chất điều trị bệnh khác); (ii) bởi chính các bác sĩ (hoặc theo hướng dẫn của bác sĩ) ngay trước khi dùng; (iii) ở chính bệnh nhân, ví dụ trong khi dùng liên tiếp hợp chất theo sáng chế và chất điều trị khác.

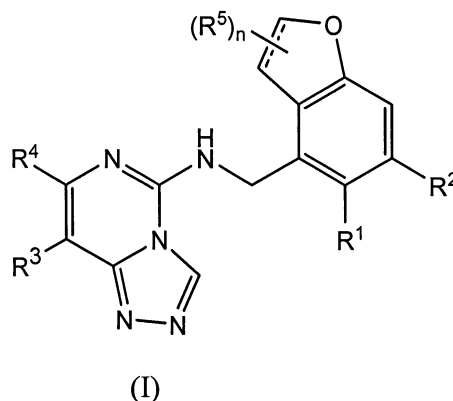
Các hợp chất theo sáng chế cũng hữu ích để làm tiêu chuẩn hoặc các hợp chất tham chiếu, ví dụ làm tiêu chuẩn chất lượng hoặc chất đối chứng, trong các kiểm nghiệm hoặc thử nghiệm liên quan đến EED và/hoặc PRC2. Các hợp chất này có thể được đề xuất trong kit thương mại, ví dụ, để sử dụng trong nghiên cứu được phẩm có liên quan đến hoạt tính myeloperoxidaza. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để tham chiếu trong thử nghiệm so sánh hoạt tính đã biết của nó với hợp chất có hoạt tính chưa biết. Điều này sẽ đảm bảo cho người làm thí nghiệm rằng thử

nghiệm đang được tiến hành một cách thích hợp và tạo ra cơ sở để so sánh, đặc biệt nếu hợp chất kiểm nghiệm là dẫn xuất của hợp chất tham chiếu. Khi phát triển các thử nghiệm hoặc quy trình mới, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để kiểm tra hiệu quả của chúng. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng trong các thử nghiệm chẩn đoán liên quan đến EED và/hoặc PRC2.

Dược phẩm (hoặc chế phẩm) để ứng dụng có thể được đóng gói theo rất nhiều cách phụ thuộc vào phương pháp được sử dụng để dùng dược chất này. Nói chung, sản phẩm để phân phối bao gồm vỏ chứa chứa dược phẩm được lắng ở dạng thích hợp trong đó. Vỏ chứa thích hợp đã biết rõ với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và bao gồm các vật liệu như chai (nhựa và thủy tinh), gói, ống, túi nhựa, xy lanh kim loại, và tương tự. Vỏ chứa cũng có thể bao gồm bộ chống xáo trộn để ngăn sự xâm nhập vô ý vào các thành phần của gói. Ngoài ra, vỏ chứa có thể chứa trên đó nhãn mô tả các thành phần bên trong. Nhãn này cũng có thể bao gồm các cảnh báo thích hợp.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

---- là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

R^1 và R^2 độc lập là H hoặc halogen;

R^3 độc lập được chọn từ: halogen, phenyl, và heteroaryl 5 đến 6 cạnh chứa các nguyên tử cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^a , O, và $S(O)_p$; trong đó phenyl và heteroaryl đã nêu được thế bằng 0 đến 3 R^{3A} ;

mỗi R^{3A} độc lập được chọn từ: halogen, CN, $-(O)_m-(C_1-C_6 \text{ alkyl được thế bằng } 0 \text{ đến } 1 R^{3B})$, $C_1-C_6 \text{ haloalkyl}$, $C_1-C_6 \text{ haloalkoxy}$, R^{3C} , $-OR^{3C}$, $-C(=O)R^{3D}$, $NR^{3E}R^{3F}$, $-C(=O)NR^{3E}R^{3F}$, $-NHC(=O)R^{3D}$, $-S(=O)_2R^{3D}$, $-S(=O)_2NR^{3E}R^{3F}$, $-NHS(=O)_2(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, và $-CR^{3C}R^{3E}R^{3G}$;

R^{3B} độc lập được chọn từ: OH, NR^eR^f , $C_1-C_4 \text{ alkoxy}$, $-C(=O)NR^eR^f$, $-S(=O)_2(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-NHC(=O)(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, và heteroxycloalkyl 5 đến 6 cạnh chứa các nguyên tử cacbon và 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^a , O, và $S(O)_p$; trong đó heteroxycloalkyl đã nêu được thế bằng 0 đến 2 R^c ;

mỗi R^{3C} độc lập được chọn từ: $C_3-C_6 \text{ xycloalkyl}$, phenyl, và dị vòng 4 đến 7 cạnh chứa các nguyên tử cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^a , O, và $S(O)_p$; trong đó mỗi gốc được thế bằng 0 đến 2 R^c ;

mỗi R^{3D} độc lập được chọn từ: $C_1-C_4 \text{ alkyl}$ và R^{3C} ;

R^{3E} và R^{3G} , tại mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: H và C_1 - C_4 alkyl;

mỗi R^{3F} độc lập được chọn từ: H và C_1 - C_4 alkyl được thế bằng 0 đến 1 R^d ;

R^4 độc lập được chọn từ: H, halogen và C_1 - C_4 alkyl;

R^5 độc lập được chọn từ OH và C_1 - C_4 alkyl;

mỗi R^a độc lập được chọn từ: H, $\rightarrow O$, C_1 - C_4 alkyl được thế bằng 0 đến 1 R^b , - $C(=O)H$, $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, C_3 - C_6 xycloalkyl, và benzyl;

R^b độc lập được chọn từ: halogen, OH và C_1 - C_4 alkoxy;

mỗi R^c độc lập được chọn từ: $=O$, halogen, OH, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, và C_1 - C_4 haloalkoxy;

R^d độc lập được chọn từ: OH và NR^eR^f ;

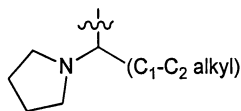
R^e và R^f , tại mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: H và C_1 - C_4 alkyl;

mỗi p độc lập được chọn từ 0, 1 và 2; và

m và n, tại mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ 0 và 1.

2. Hợp chất hoặc muối được dựng của nó theo điểm 1, trong đó:

mỗi R^{3A} độc lập được chọn từ: halogen, CN, $-(O)_m$ -(C_1 - C_4 alkyl được thế bằng 0 đến 1 R^{3B}), C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 haloalkoxy, R^{3C} , $-C(=O)R^{3D}$, $NR^{3E}R^{3F}$, $-C(=O)NR^{3E}R^{3F}$, $-S(=O)_2R^{3D}$, $-S(=O)_2NHR^{3F}$, $-NHS(=O)_2(C_1-C_4 \text{ alkyl})$,



$-O-C_3-C_6$ xycloalkyl, và ;

R^a độc lập được chọn từ: H, $\rightarrow O$, C_1 - C_4 alkyl được thế bằng 0 đến 1 R^b , $-C(=O)H$, $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, và C_3 - C_6 xycloalkyl;

R^4 là H;

m độc lập được chọn từ 0 và 1; và

n là 0.

3. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó:

R^1 độc lập là H hoặc F;

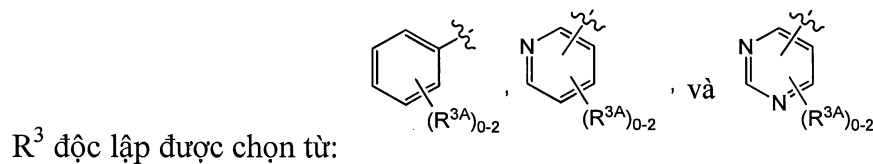
R^2 là H; và

R^3 độc lập được chọn từ: phenyl, và heteroaryl 6 cạnh chứa các nguyên tử cacbon và 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N và NR^a ; trong đó phenyl và heteroaryl đã nêu được thế bằng 0 đến 3 R^{3A} .

4. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó:

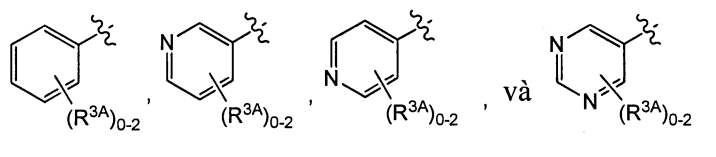
R^3 độc lập được chọn từ: phenyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl và pyrazinyl; trong đó mỗi gốc được thế bằng 0 đến 3 R^{3A} .

5. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó:

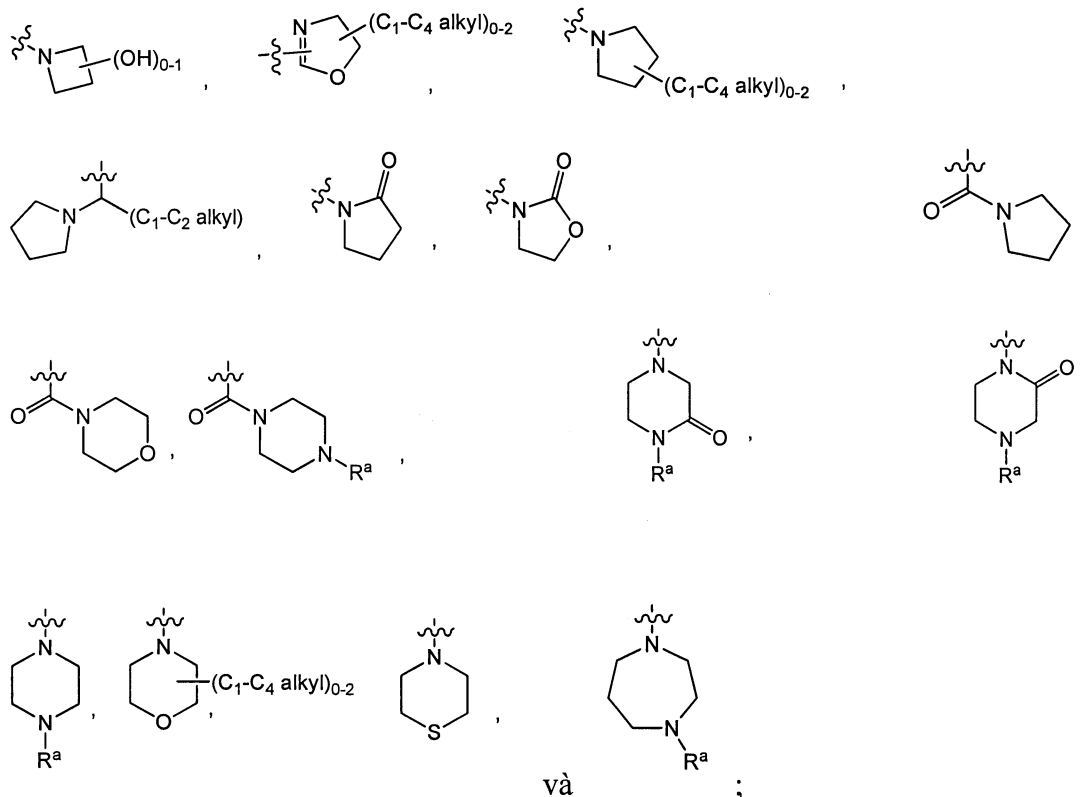


6. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó:

R^3 độc lập được chọn từ:

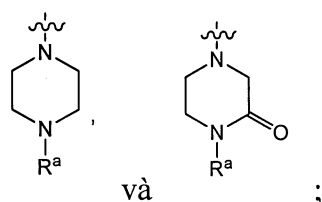


mỗi R^{3A} độc lập được chọn từ: halogen, CN, $-(O)_m-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ được thế bằng 0 đến 1 R^{3B} , C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 haloalkoxy, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ alkyl})_2$, $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ alkyl})(CH_2)_2N(C_1-C_4 \text{ alkyl})_2$, $-CH_2NHC(=O)(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-S(=O)_2R^{3D}$, $-S(=O)_2NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ được thế bằng 0 đến 1 OH), $-NHS(=O)_2(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, NH_2 , $-NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-N(C_1-C_4 \text{ alkyl})_2$, C_3-C_6 xycloalkyl,



R^{3B} độc lập được chọn từ: OH, NH_2 , $NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $N(C_1-C_4 \text{ alkyl})_2$,

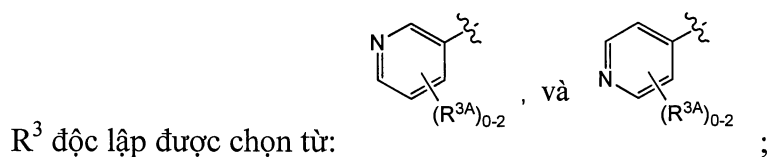
C_1-C_4 alkoxy, $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ alkyl})_2$, $-S(=O)_2(C_1-C_4 \text{ alkyl})$,



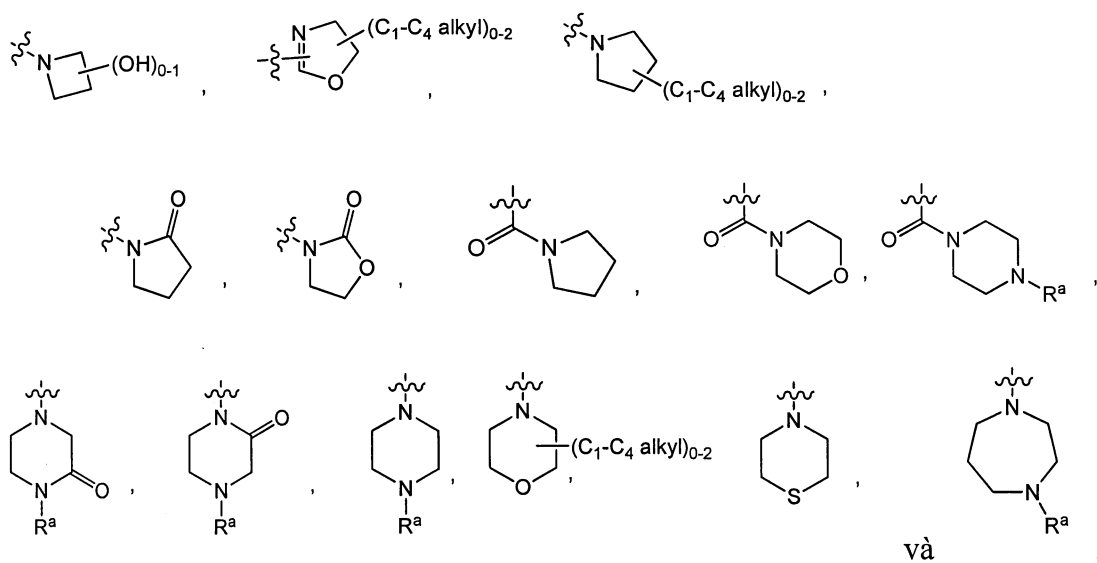
R^{3D} độc lập được chọn từ: C_1-C_4 alkyl và 1H-piperidin-4-yl; và

mỗi R^a độc lập được chọn từ: H, C_1-C_4 alkyl, $-C(=O)H$, $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, và $-CO_2(C_1-C_4 \text{ alkyl})$.

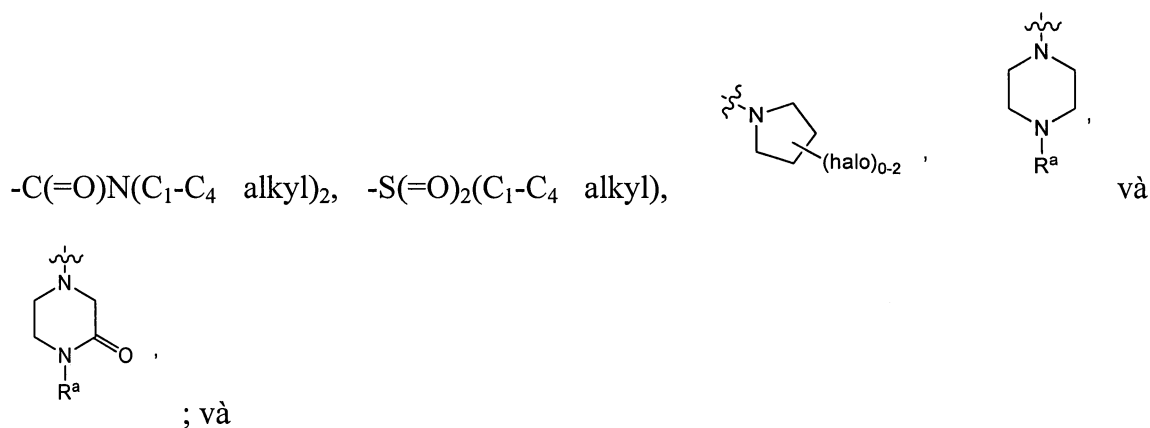
7. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó:



mỗi R^{3A} độc lập được chọn từ: halogen, CN, -(O)_m-(C₁-C₄ alkyl được thế bằng 0 đến 1 R^{3B}), C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ haloalkoxy, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ alkyl), -C(=O)N(C₁-C₄ alkyl)₂, -C(=O)N(C₁-C₄ alkyl)(CH₂)₂N(C₁-C₄ alkyl)₂, -CH₂NHC(=O)(C₁-C₄ alkyl), -S(=O)₂(C₁-C₄ alkyl), NH₂, NH(C₁-C₄ alkyl), N(C₁-C₄alkyl)₂, C₃-C₆cycloalkyl,



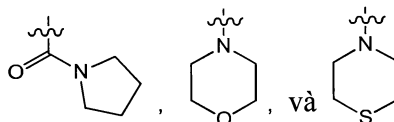
R^{3B} độc lập được chọn từ: OH, N(C₁-C₄ alkyl)₂, C₁-C₄ alkoxy,



mỗi R^a độc lập được chọn từ: H, C_1 - C_4 alkyl, $-C(=O)H$, $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, và $-CO_2(C_1-C_4 \text{ alkyl})$.

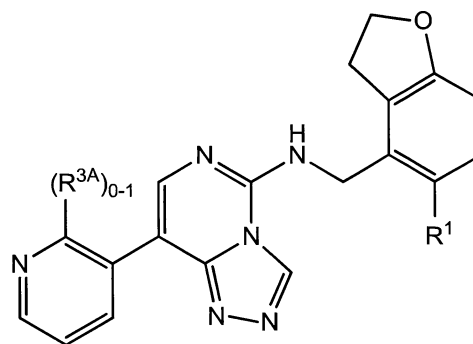
8. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó:

mỗi R^{3A} độc lập được chọn từ: F, Cl, CH_3 , $-CH_2OH$, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2NHC(=O)CH_3$,



$-S(=O)_2CH_3$, NH_2 , cyclopropyl,

9. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó hợp chất đã nêu có công thức (IA-1):



(IA-1)

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^1 độc lập là H hoặc F; và

R^{3A} độc lập được chọn từ: F, CH_3 , $-CH_2OH$, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , và $-OCH_3$.

10. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó:

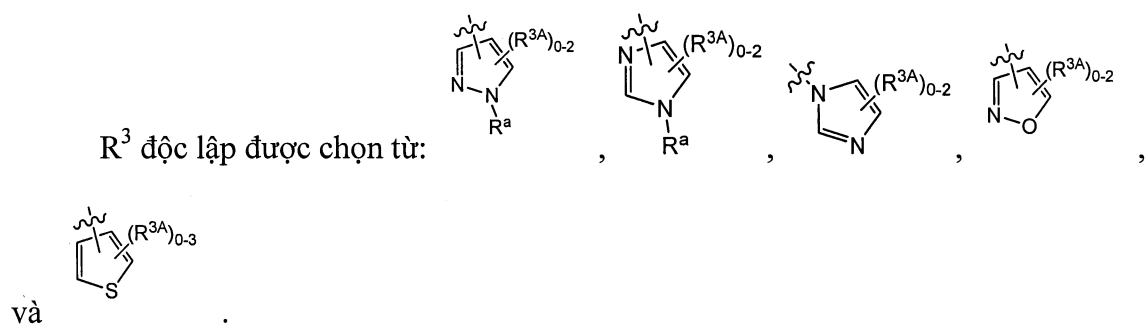
R^1 độc lập là H hoặc F;

R^2 là H;

R^3 độc lập là heteroaryl 5 cạnh chứa các nguyên tử cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^a , O, và $S(O)_p$; trong đó heteroaryl đã nêu được thể bằng 0 đến 3 R^{3A} ; và

R^a độc lập được chọn từ: H, C_1 - C_4 alkyl được thể bằng 0 đến 1 R^b , $-C(=O)H$, $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, C_3 - C_6 xycloalkyl, và benzyl.

11. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 2 hoặc 10, trong đó:



12. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó:

R^1 là F.

13. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ các hợp chất được liệt kê trong bảng sau đây:

Ví dụ #	Tên IUPAC
1	8-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
2	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
3	8-(2,4-dimetylpyrimidin-5-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
4	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(1-isopropyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin

5	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(6-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
6	8-(6-xyclopropyl-2-metylpyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
7	(3-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)metanol
8	8-(2-xyclopropyl-4-metylpyrimidin-5-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
9	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-isopropoxy-4-metylpyrimidin-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
10	3-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin 1-oxit
11	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(4-((dimetylamino)metyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
12	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
13	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
14	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(4-(1-(pyrolidin-1-yl)etyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
15	4-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N,N-dimetylbenzensulfonamit
16	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
17	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
18	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-(4-metyl piperazin-1-yl)pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
19	N-(4-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)phenyl)metansulfonamit
20	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(6-(4-metyl piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
21	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(6-metoxypyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
22	8-(4-((dimetylamino)metyl)phenyl)-N-((2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
23	8-(4-((dimetylamino)metyl)phenyl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
24	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-

	[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
25	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
26	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-flo-4-(metylsulfonyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
27	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(3-(metylsulfonyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
28	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
29	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(4-(piperidin-4-ylsulfonyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
30	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
31	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
32	8-(2-clophenyl)-N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
33	N-(4-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino))-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-2-flophenyl)metansulfonamit
34	2-(4-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino))-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol
35	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(4-(2-(dimetylamino)etyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
36	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(5-metyl-6-(4-metyl piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
37	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
38	2-(4-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino))-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)phenoxy)etanol
39	N-(2-flo-4-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino))-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)phenyl)metansulfonamit
40	4-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino))-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N-(2-hydroxyetyl)benzensulfonamit
41	(4-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino))-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon
42	4-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino))-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N,N-dimetylbenzamid
43	3-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino))-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N,N-dimetylbenzamid

44	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
45	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
46	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(4-(1-(pyrolidin-1-yl)etyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
47	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(4-flopyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
48	8-(6-aminopyridin-3-yl)-N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
49	4-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N,N,2-trimetylbenzamt
50	8-(4-clopyridin-3-yl)-N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
51	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(pyrimidin-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
52	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(6-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
53	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(6-(2-(dimetylamino)etyl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
54	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
55	4-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N,N-dimetylbenzamt
56	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
57	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(6-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
58	8-(6-amino-4-flopyridin-3-yl)-N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
59	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
60	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-metylpyrimidin-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
61	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(6-(dimetylamino)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
62	5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)picolinonitril
63	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(6-etoxypyridin-3-yl)-

	[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
64	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
65	8-(6-cyclopropylpyridin-3-yl)-N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
66	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(1-(2-methoxyethyl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
67	2-(4-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)ethanol
68	(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)(morpholino)metanon
69	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(6-morpholinopyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
70	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(5-methyl-6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
71	8-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-N-((5-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
72	(4-(5-(((5-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)phenyl)(4-methylpiperazin-1-yl)metanon
73	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(5-methyl-6-morpholinopyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
74	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(6-(2,6-dimethylmorpholino)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
75	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(4-(2-(methylsulfonyl)ethoxy)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
76	8-(4-aminopyridin-3-yl)-N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
77	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(5-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
78	8-(6-(difluoromethoxy)pyridin-3-yl)-N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
79	5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N-methylpicolinamid
80	(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)(pyrrolidin-1-yl)metanon
81	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(6-thiomorpholinopyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
82	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin

83	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(6-(metoxymethyl)-5-methylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
84	1-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)etanol
85	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(4-flopyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
86	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(6-(2-metoxymethyl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
87	1-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-3-yl)pyrolidin-2-on
88	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(2-(dimethylamino)pyrimidin-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
89	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(3-(2-(dimethylamino)ethyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
90	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(5-(4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
91	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(6-thiomorpholinopyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
92	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(6-morpholinopyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
93	5-(5-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)picolinonitril
94	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(2-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
95	5-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N,N-dimethylpicolinamit
96	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(6-(2-methylpyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
97	methyl 4-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat
98	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(5-(3-(methylsulfonyl)propoxy)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
99	2-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)propan-2-ol
100	8-(6-(2-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)ethyl)pyridin-3-yl)-N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
101	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(6-(4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin

102	5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N-(2-(dimethylamino)ethyl)-N-methylpicolinamit
103	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(5-methyl-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
104	4-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)piperazin-2-on
105	4-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-3-methylpyridin-2-yl)piperazin-2-on
106	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(5-(2-(methylsulfonyl)etoxy)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
107	4-(2-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)ethyl)piperazin-1-carbaldehyt
108	1-(4-(2-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)ethyl)piperazin-1-yl)etanon
109	4-(2-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)ethyl)piperazin-2-on
110	2-(4-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)etanol
111	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(4-flo-6-(methylamino)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
112	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(6-(dimethylamino)-4-flopyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
113	4-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)-1,4-diazepan-1-carbaldehyt
114	5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N-ethylpicolinamit
115	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(2-flopyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
116	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(2-methylpyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
117	3-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)oxazolidin-2-on
118	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(4-methylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
119	8-(6-xypropylpyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
120	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(2-morpholinopyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
121	2-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-

	c]pyrimidin-8-yl)benzonitril
122	2-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)benzamid
123	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
124	8-(4-clopyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
125	1-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)piperazin-2-on
126	1-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)azetidin-3-ol
127	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(4-metyl-6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
128	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-metyl-4-(metylsulfonyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
129	(5-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)(pyrolidin-1-yl)metanon
130	(5-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-4-metylpyridin-2-yl)(pyrolidin-1-yl)metanon
131	5-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N,N,4-trimetylpicolinamid
132	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
133	4-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-2-on
134	4-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carbaldehyt
135	3-(5-(5-(((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)-N,N-dimetylpropanamid
136	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(4-(triflometyl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
137	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(5-(metoxymetyl)-6-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
138	8-(4-clo-6-metoxypyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
139	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-metyl-6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
140	5-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N,N-dimetylpicolinamid

141	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-metoxypyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
142	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(6-metoxypyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
143	8-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
144	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
145	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-metoxypyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
146	8-(2,4-diclophenyl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
147	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
148	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(1-isopropyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
149	8-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
150	8-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
151	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(1-isopropyl-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
152	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
153	N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(1-isopropyl-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
154	8-(6-(diflometyl)pyridin-3-yl)-N-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
155	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
156	8-(6-amino-2-metylpyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
157	8-(2-clo-4-flophenyl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
158	2-(4-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)etanol
159	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(1-(2-metoxyetyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
160	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(6-(triflometyl)pyridin-3-

	yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
161	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(4-flo-6-metoxypyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
162	8-(3-clopyridin-4-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
163	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(3-metylpyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
164	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(6-flo-2-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
165	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(4-flo-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
166	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-(triflometyl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
167	8-(2,6-dimetylpyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
168	8-(2-(diflometyl)pyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
169	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
170	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
171	N-((5-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)metyl)axetamit
172	8-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
173	8-(6-xyclopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
174	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
175	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-metoxy-4-metylpyrimidin-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
176	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(4-metylpyrimidin-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
177	8-(2,3-dimetylpyridin-4-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
178	4-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-3-metylbenzonitril
179	8-(1-xyclopropyl-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin

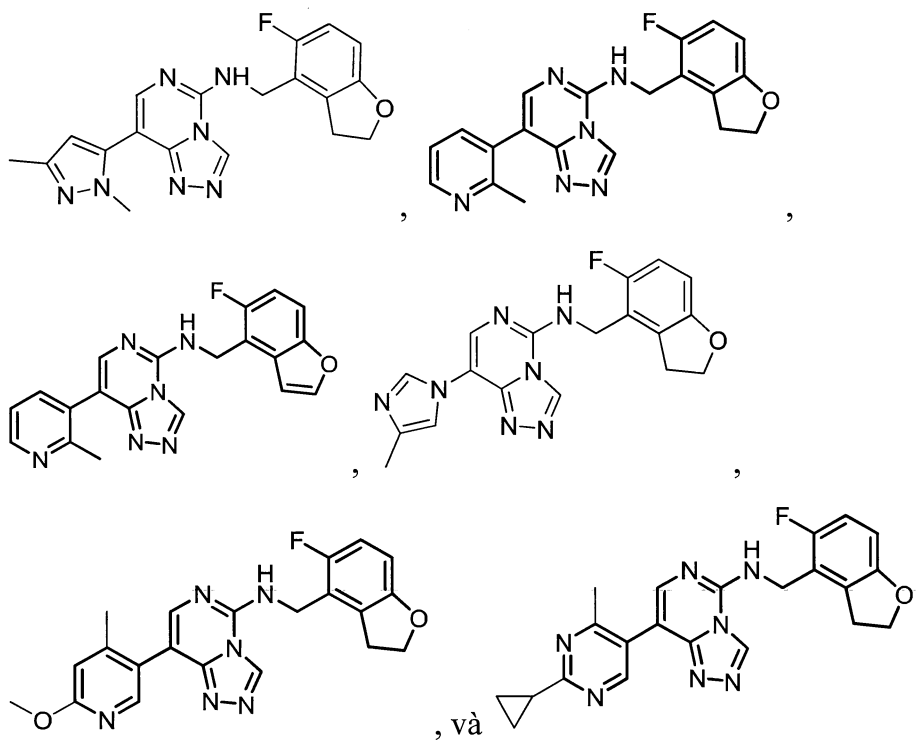
180	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-flo-3-metylpyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
181	8-(2-(diflometyl)-3-metylpyridin-4-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
182	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-(flometyl)-3-metylpyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
183	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-flo-5-metylpyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
184	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(5-metyl-2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
185	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
186	(2R)-1-(4-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ol
187	(2S)-1-(4-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ol
188	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(1-isopropyl-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
189	2-(4-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)etanol
190	2-(4-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)etanol
191	8-(4-(diflometyl)pyrimidin-5-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
192	8-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
193	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-(flometyl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
194	8-(2,5-dimetylpyridin-4-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
195	8-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
196	8-(6-etoxy-4-metylpyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
197	8-(6-(diflometoxy)-4-metylpyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
198	8-(2-(diflometyl)-5-metylpyridin-4-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin

199	5-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N,N,6-trimethylpicolinamit
200	8-(3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
201	8-(2-(diflometyl)-6-metylpyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
202	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(pyridazin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
203	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-7-metyl-8-(2-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
204	3-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-2-metylpyridin 1-oxit
205	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(pyrazin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
206	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(pyrimidin-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
207	N-((5-flobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(2-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
208	N-(benzofuran-4-ylmetyl)-8-(4-((dimethylamino)metyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
209	N-(benzofuran-4-ylmetyl)-8-(4-(4-metyl piperazin-1-yl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
210	N-(benzofuran-4-ylmetyl)-8-(4-(1-(pyrolidin-1-yl)etyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
211	N-(benzofuran-4-ylmetyl)-8-(6-(4-metyl piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
212	N-(benzofuran-4-ylmetyl)-8-(2-(4-metyl piperazin-1-yl)pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
213	N-(benzofuran-4-ylmetyl)-8-(pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
214	N-(benzofuran-4-ylmetyl)-8-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
215	N-(benzofuran-4-ylmetyl)-8-(4-(isopropylsulfonyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
216	(4-(5-((benzofuran-4-ylmetyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)phenyl)(pyrolidin-1-yl)metanon
217	N-(benzofuran-4-ylmetyl)-8-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
218	N-(benzofuran-4-ylmetyl)-8-(pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin

219	8-(4-((dimethylamino)methyl)phenyl)-N-((5-flobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
220	N-(benzofuran-4-ylmethyl)-8-(4-((1-methylpiperidin-4-yl)sulfonyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
221	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(pyrimidin-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
222	8-(4,6-dimethylpyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
223	8-(6-((dimethylamino)methyl)-2-methylpyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
224	8-(6-ethyl-4-methylpyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
225	8-(2-xylopropoxy-4-methylpyrimidin-5-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
226	8-(2-etoxy-4-methylpyrimidin-5-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
227	(4-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol
228	8-(2-clo-5-methylpyridin-4-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
229	8-(6-ethyl-2-methylpyridin-3-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
230	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(2-metoxy-3-methylpyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
231	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(pyridin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
232	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(5-methylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
233	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
234	(5-(5-(((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)pyridin-2-yl)metanol
235	8-flo-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
236	8-(2,4-dimethyl-1H-imidazol-1-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
237	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(1H-pyrazol-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
238	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-8-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-

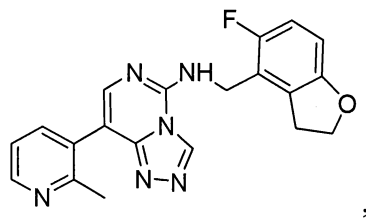
	1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
239	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
240	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(1H-imidazol-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
241	N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-8-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin
242	5-flo-4-(((8-(2-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-yl)amino)metyl)-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol
243	5-flo-4-(((8-(2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-yl)amino)metyl)-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol
244	3-(5-(((5-flo-3-hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-2-metylpyridin 1-oxit
245	8-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)-N-((5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-amin

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:



hoặc muối được dụng của nó.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

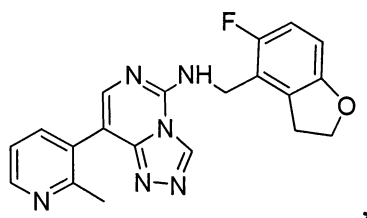


hoặc muối dược dụng của nó.

16. Dược phẩm chứa một hoặc nhiều chất mang dược dụng và hợp chất hoặc muối dược dụng của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15.

17. Dược phẩm theo điểm 16, trong đó dược phẩm này còn chứa ít nhất một chất điều trị bệnh bổ sung, trong đó ít nhất một chất điều trị bệnh bổ sung đã nêu được chọn từ chất chống ung thư, chất điều biến miễn dịch, chất chống dị ứng, chất chống nôn, thuốc giảm đau, chất bảo vệ tế bào khác.

18. Hợp chất:



hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng trong trị liệu, trong đó trị liệu này là điều trị bệnh hoặc rối loạn trung gian bởi EED và/hoặc PRC2 và bệnh hoặc rối loạn này được chọn từ u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho thể nang, các bệnh u lympho khác, bệnh bạch cầu, bệnh đa u tủy, bệnh u trung biểu mô, bệnh ung thư dạ dày, u hình que ác tính, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư biểu mô vú, bệnh ung thư đường mật và túi mật, bệnh ung thư biểu mô bàng quang, u não bao gồm u nguyên bào thần kinh, u bao sợi thần kinh, u thần kinh đệm, u nguyên bào đệm và u bào hình sao, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư ruột kết, u hắc tố, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư biểu mô vòm họng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung

thư tuyến tụy, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư tuyến giáp, u tuyến cận giáp, u tử cung, và sacôm mô mềm.

19. Tổ hợp của hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15 và ít nhất một chất điều trị bổ sung, trong đó chất điều trị bổ sung này được chọn từ chất chống ung thư, chất điều biến miễn dịch, chất chống dị ứng, chất chống nôn, chất giảm đau, hoặc chất bảo vệ tế bào.